

# Framsteg inom forskning och behandling: En översikt över genomförda kliniska prövningar gällande ME/CFS, samt framtidsperspektiv

(För referenser hänvisas till originalartikeln.)

I artikeln utvärderas genomförda kliniska prövningar under drygt 30 år, identifieras kunskapsluckor som kräver fortsatt undersökning och ges rekommendationer om hur robust forskning på området kan planeras och genomföras i framtiden.

Förkortningen RCT kommer att användas för randomiserade kontrollerade studier (Randomized Controlled Trial), där en obehandlad kontrollgrupp och/eller placebo har använts och där varken behandlare eller patient vet vem som får aktivt preparat.

Efter några avsnitt finns, utöver originaltexten, kortfattad information om svenska/nordiska studier. De har rubriken "KH Kommentar"

## Infektioner

Rapporter om sjukdomsbilden, vid såväl stora utbrott som sporadiska fall, ger underlag för antagandet att ME/CFS utlöses av infektioner. Herpesvirus, särskilt Epstein-Barr virus (EBV), olika typer av Humant Herpesvirus (HHV-6, HHV-7) och Cytomegalovirus (CMV) har koppats till ME/CFS och antas också kunna reaktiveras efter den akuta sjukdomsfasen.

Kliniska försök har därför genomförts såväl med antiviral terapi som med immunmodulering.

## Antiviral terapi

**Valacyclovir** (VACV) provades i två pilotstudier och visade sig förbättra den fysiska aktiviteten hos ME/CFS-patienter med förhöjda EBV-antikroppar. Förbättringen bestod efter 36 månader.

**Valgancyclovir** (VGCV) har visat god effekt i ett flertal studier av patienter med antikroppar mot EBV, HHV-6 och CMV.

En nyligen (2022) genomförd retrospektiv studie som jämförde effekten vid behandling av reaktiverade HHV-6- och HHV-7-infektioner med VACV, VGCV och **Artesunat**, ett antiviralt medel som riktar sig mot både herpesvirus och mottagliga värdceller, fann att alla antivirala läkemedel kunde minska HHV-6- och HHV-7-nivåerna hos ME/CFS-patienter, där Artesunat var det mest effektiva.

## Immunmodulering

Immunmodulatorer förbättrar immunsvaret mot virusinfektioner. Mest intressant i ME/CFS-sammanhang är **Rintatolimod/Ampligen** som i en RCT-studie visat sig förbättra såväl kognitiv förmåga som fysisk aktivitetsförmåga

## Framtidsperspektiv och kliniska synpunkter

Verkningskraften av såväl VACV, VGCV och Artesunat behöver bekräftas i större grupper av ME/CFS-patienter som har höga halter av antikroppar mot virus. Det finns också andra antivirala medel som

enligt författarna borde prövas vid ME/CFS. Ett exempel är naturpreparatet **Luteolin** som riktar sig mot EBV och har visat sig ha god effekt på smärta, ångest, depression, utmattning och hjärndimma hos patienter med long-COVID.

## Avvikelser i immunsystemet

Immunologiska störningar har påvisats vid ME/CFS, t.ex. förändrade cytokin-profiler, ökat antal B-celler och minskad cyto-toxicitet hos NK- och T-celler (viktiga för immunförsvarets hantering av infektioner). Tecken på autoimmuna processer har också observerats.

### Inflammation

**Lågdos Naltrexon (LDN)** är en opioidreceptor-antagonist som vanligtvis används vid opioidberoende. Det påverkar också de receptorer som signalerar inflammation. LDN har använts vid ett flertal tillstånd med kraftig smärta. I en retrospektiv studie av 218 ME/CFS patienter visades att ca 74% upplevde förbättring av minst två symtom.

KH kommentar: En ny RCT-studie, LIFT, har just påbörjats i ett samarbete mellan Uppsala universitet och Harvard Medical School. Effekten av LDN och **Mestinon**, tillsammans och var för sig, undersöks med både subjektiva och objektiva mått. Fokus ligger på symtomen hjärndimma, utmattning, PEM och POTS.

### Autoimmunitet

#### *Immunosuppressiv behandling*

Ett team vid Haugelands sjukhus i Norge genomförde en serie studier med cytostatikan **Rituximab/Metotrexat** som avlägsnar B lymfocyter i blodet. Efter att några tidiga studier visat intressanta resultat genomfördes en större RCT-studie. Där kunde dock ingen signifikant skillnad i symtom påvisas mellan den grupp som fick Rituximab och kontrollgruppen. Fortsatta studier har initierats för att klarlägga vad som kännetecknade de patienter som svarade positivt på behandlingen.

Ett försök med **Cyclofosamid**, ett annat immunosuppressivt preparat, visade också lovande resultat. För att bekräfta resultaten behövs dock mer omfattande RCT studier. Cyclofosamid är också förknippat med svåra biverkningar vilket bör beaktas.

*Immunoabsorption* innebär att antikroppar avlägsnas från plasman genom aferes (plasmabyte) och används i behandling av autoimmuna sjukdomar. Metoden har prövats med lovande resultat hos ett fåtal ME/CFS-patienter.

### Immunbrist

Intravenös Immunoglobulinbehandling, **IVIG**, tillämpas för patienter med immunbrist och kan också användas för att bromsa autoimmuna reaktioner. Vissa RCT-studier av IVIG vid ME/CFS har visat positiva resultat initialt, men effekten hade som regel avtagit vid uppföljning efter 12 månader.

### Framtidsperspektiv och kliniska synpunkter

Utfallet av såväl LDN-behandling som immunoabsorption behöver bekräftas i större RCT-studier. Risken för biverkningar vid behandling med LDN motiverar en långsam insättning.

# Störd cellmetabolism

Huvudsymtomet vid ME/CFS är ihållande utmattning/extrem trötthet som inte kan vilas bort samt ansträngningsutlöst symtomökning. Otillräcklig energitillgång i förhållande till kroppens behov leder till såväl fysisk som mental utmattning. Mitokondriernas funktion är avgörande för att skapa den energi som cellen behöver i form av adenosintrifosfat, ATP. Vid ME/CFS har störningar i den ATP-genererande processen påvisats, framför allt när det gäller glukos-metabolismen. Detta leder till att TCA-cykeln (citronsyrcykeln) inte får nödvändiga substrat, vilket gör ATP-produktionen mindre effektiv.

## Tillskott av energirika preparat och substrat till TCA-cykeln

För att motverka dysfunktionen i mitokondriernas ATP-produktion har ett antal olika behandlingar prövats. Tillskott av **GAA**, ett förstadium till kroppseget kreatin, medförde ökad kreatinhalt i musklerna, men påverkade inte trötthet, smärta eller fysisk kapacitet. Sänkta nivåer av olika typer av **karnitin** har påvisats i serum hos ME/CFS-patienter och är relaterat till symtombelastning. Behandling med L-karnitin medförde minskade symtom hos ME/CFS-patienter. Acetylkarnitin och Propionylkarnitin påverkade den kognitiva förmågan respektive den allmänna tröttheten.

## Antioxidanter

Ett flertal antioxidanter har prövats i behandlingen av ME/CFS patienter, framför allt för att stimulera ATP-produktionen. **NADH** och **CoQ10/Ubiquinol-10**, var för sig eller i kombination, har visat sig förbättra kognitiv funktion, sömn, livskvalitet och oxidativ status. Vegetabiliska antioxidanter används ofta i traditionell medicin. Bland annat **Röd ginseng** och **Quercetin** har visat effekt på sömn, smärta och muskelfunktion.

## Mitokondrie-modulerande näringsämnen

Tillskott av **d-Ribose** (en nyckelkomponent för bildandet av ATP) har i ett par studier visat effekt på energinivå, sömnkvalitet och smärtröskel hos patienter med ME/CFS och/eller Fibromyalgi. Studierna saknade emellertid kontrollgrupp.

Effekten av **KPAX002**, ett kombinationspreparat som bland annat innehåller en låg dos av metylfenidat hydroklorid (Ritalin), var positiv bland annat gällande trötthet och koncentration i en initial studie, men resultatet kunde inte bekräftas i en senare studie med kontrollgrupp.

## Framtidsperspektiv och kliniska synpunkter

Sammantaget kan behandling av mitokondriedysfunktion vara gynnsamt vid ME/CFS. Tillskott av TCA-cykel-substrat, D-ribose eller anti-oxidanter har visat positiva effekter på utmattning, aktivitetsförmåga, mental skärpa, smärta och sömnkvalitet. Framtida studier bör inte bara validera effekten av dessa behandlingar i en större grupp, utan också utforska den möjliga effekten av att kombinera ett flertal tillskott.

Brist på viktiga antioxidanter som vitamin C och selen tycks hos ME/CFS-patienter vara relaterade till sjukdomsprocessen snarare än effekter av en olämplig diet.

Utöver vanliga multivitaminer kan därför tillskott av **vitamin C** och **selen** vara lämpligt.

En tvärsnittsstudie har dessutom visat att tillskott av **vitamin B12 i kombination med folsyra** kan vara gynnsamt.

# Mag-tarm-problem

De flesta ME/CFS-patienter rapporterar någon form av mag-tarm-problem som illamående, diarré, förstoppning eller gasbildning. Många har också IBS. Ett flertal studier har påvisat strukturella förändringar i mag-tarm-mikrobiomet vid ME/CFS, inklusive minskad variation av mikrober. Det är värt att notera att sammansättningen av mikrobiomet hos ME/CFS-patienter med komorbid IBS skiljer sig från de utan.

Rapporter om ökad gastrointestinal permeabilitet (genomsläpplighet i mag-tarm-slemhinnan), orsakad av gastrointestinal inflammation, har givit upphov till begreppet "läckande tarm". De behandlingar för mag-tarm-problem som testats på ME/CFS-patienter syftar till att återställa ett friskt mikrobiom genom att antingen ta bort patogena mikrober eller genom att tillföra nyttiga (probiotiska) mikrober.

## Antibiotika

I en pilotstudie utvärderades antibiotika till ME/CFS-patienter med ökat antal streptokocker i avföringen. Förbättrad sömn rapporterades hos de patienter vars streptokockantal minskade efter behandling.

**Neomycin** prövades i en undergrupp av ME/CFS-patienter med bekräftad bakteriell överväxt i tunntarmen (SIBO). Patienterna rapporterade minskad smärta och depression samt förbättrad kognitiv funktion.

Även om symtomförbättring rapporterades i dessa preliminära studier måste också de långsiktiga konsekvenserna av antibiotikaanvändning beaktas.

## Probiotika

Probiotika definieras av WHO som "levande mikroorganismer som när de administreras i tillräckliga mängder är gynnsamma för individens hälsa". Probiotika har potential att förbättra mag-tarm-hälsa och minska mikrobiomrelaterad inflammation. Probiotikabehandling vid ME/CFS har undersökts i ett flertal studier.

I två RCT-studier fick patienterna **Lactobacillus casei** respektive **Bifidobacterium** med god effekt på ångest respektive halten av inflammations-markörer, men ME/CFS symtomen påverkades inte.

I en pilotstudie antogs att antibiotika följt av en kur med probiotika bestående av stammarna Lactobacillus och Bifidobacterium skulle förbättra ME/CFS symtom genom att minska produktionen av D-laktat. Förbättringar i kognition, sömnkvalitet samt subjektiva symtom rapporterades, dock uppmättes ingen förändring i D-laktat.

KH kommentar: I en ännu opublicerad svensk studie har kapslar med en speciell sammansättning av tarmbakterier (Gut Magnific) administrerats till ME/CFS-patienter. Preliminära data talar för en positiv effekt på såväl på tarmfunktion som på allmän-tillstånd.

## Fekal transplantation (FMT)

FMT innebär en överföring av tarmmikrober från en frisk donator till en patient. Efter bearbetning av det donerade avföringsprovet genomförs transplantationen via sond, lavemang eller kapslar. Varierande resultat har rapporterats för sjukdomar som är förknippade med en förändrad sammansättning av tarmmikrobiota, inklusive IBS, IBD och metabola störningar.

Intresset för FMT som behandling av ME/CFS väcktes genom en retrospektiv studie 2012. En kultur av 13 vanliga fekala bakterier gavs till 60 ME/CFS-patienter, varav de flesta hade IBS. Efter fyra veckor svarade 70 % av patienterna på behandlingen och förbättrades i sina ME/CFS-symtom. Effekten kvarstod hos 58 % av de patienter som kunde nås vid uppföljning efter 15–20 år.

Ytterligare en retrospektiv studie 2019 redovisade lovande resultat för FMT vid ME/CFS, jämfört med en kombination av kost- och livsstilshantering, pre- och probiotika samt naturmediciner.

I en nyligen genomförd RCT 2023 påvisades dock ingen signifikant effekt av FMT.

## Framtidsperspektiv och kliniska synpunkter

Resultaten avseende nytta av FMT hos ME/CFS-patienter är motstridiga och behöver bekräftas i större RCT-studier.

I ett kliniskt perspektiv tar författarna upp att det hos ME/CFS-patienter kunnat påvisas patologiska förändringar i salivkörtlarna, bland annat i form av en ansamling av mastceller. Bristande salivproduktion kan ha betydande konsekvenser för munhälsan och näringstillförseln. Mediciner som minskar salivproduktionen (i första hand antidepressiva) kan också öka effekten av auto-antikroppar. Behandling med **pyridostigmin (Mestinon)** eller **pilocarpin (Salagen)** har då ofta god effekt.

Illamående och förstoppning bör behandlas efter behov med tillgänglig medicinering.

Dietrådgivning är viktigt och anpassning av mikrobiomet kan vara av stor betydelse, men större väldefinierade studier med ME/CFS-patienter behövs.

KH kommentar: En omfattande RCT av FMT: *the Comeback Study*, pågår i Norge. Den kliniska delen är avslutad. Analysen inriktas på effekten av fekal transplantation till ME/CFS-patienter och relationen mellan subjektiva och objektiva mått.

## Neurologiska symtom

WHO klassificerar ME/CFS som en neurologisk sjukdom med neurologiska symtom som inkluderar kognitiva avvikelser, autonom dysfunktion, sömnstörningar, ökad sensorisk känslighet och smärtupplevelse.

### Antidepressiva

Under 1990-talet och början av 2000-talet prövades ett antal antidepressiva läkemedel på patienter som diagnostiserats enligt Fukuda-kriterierna för CFS, vilket gjorde det möjligt att patienter med depression felklassificerades som CFS. Resultaten kan alltså ifrågasättas. Effekten av monoaminoxidashämmare (**MAO-hämmare**) på ME/CFS-symtom har undersökts med varierande resultat. **Moklobemid** visade viss effekt på vitalitet och energi snarare än att påverka depression.

I en pilotstudie prövades **Citalopram**, en serotoninåterupptagshämmare, (**SSRI**) för ME/CFS-patienter med samsjuklighet i depression. En påtaglig förbättring rapporterades både för ME/CFS symtom och depressiva symtom.

I studier av **Fluoxetin (Prozac)**, ett annat SSRI-preparat, har viss förbättring av depressionssymtom noterats, men ingen effekt på utmattningsnivå.

**Duloxetin**, en potent serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (**SNRI**), undersöktes för sina potentiella smärtstillande effekter. Även om man inte fann någon signifikant skillnad i *allmän* trötthet mellan Duloxetingruppen och placebogrupperna sågs en märkbar förbättring av mental trötthet, smärta och minskad svårighetsgrad i den totala symtombilden hos dem som behandlades med Duloxetin. Det bör dock också noteras att vissa av de patienter som fick Duloxetin rapporterade biverkningar i form av illamående, sömnighet, förstoppning, yrsel, muntorrhet och självmordstankar.

### Stimulantia

De flesta läkemedel som testats som stimulantia vid ME/CFS är amfetaminer eller har amfetaminliknande strukturer och används för sin potential att höja humöret, minska tröttheten och öka vakenhet, koncentration och motivation. Deras kardiovaskulära effekter har lett till att de används vid ortostatisk intolerans.

**Lisdexamfetamindimesylat (Elvanse)**, som används för att behandla ADHD, studerades som en potentiell behandling för kognitiv svikt vid ME/CFS. Av de patienter som rekryterades till RCT-studien hade nästan 70% diagnostiserad eller odiagnostiserad ADHD. Signifikanta förbättringar efter

behandling rapporterades för trötthet, generell smärta, muskuloskeletal smärta, samt exekutiv och global funktion. Elvanse tros potentiellt minska smärta genom att förbättra filtreringen av smärtsamma stimuli utan att direkt fungera som ett smärtstillande medel.

**Modafinil** är ett stimulerande medel som används vid behandling av narkolepsi. I en liten studie av Modafinil hos ME/CFS-patienter observerades inga effekter på prestationsförmåga, trötthet, livskvalité eller sinnesstämning.

## Kosttillskott/supplement

Det finns belägg för att en **kombination av melatonin och zink** har positiva effekter hos ME/CFS-patienter, relaterat till trötthet, minne/koncentration, motivation och exekutiv förmåga, samt depression, kognitiva sjukdomar, immundysfunktion och oxidativ stress.

En nyligen genomförd RCT-studie (2021) fann att en botanisk produkt som innehåller **cistanche- och ginkgoextrakt** förbättrade deltagarnas ME/CFS symtom. Ginkgo är en antioxidant som förbättrar minnet och minskar kognitiva svårigheter samt lindrar psykologisk och fysiologisk stress och trötthet hos personer med psykiska störningar. Cistanche är en populär ingrediens i traditionell kinesisk medicin som visat sig fördröja uppkomsten av trötthet. Studien visade en signifikant förbättring av minne, koncentration, fysisk trötthet, icke-återställande sömn och ansträngningsutlöst försämring (PEM) både vid hög och låg dos.

### Fludrokortison, Florinef

Neuralt medierad hypotension (NMH) är en form av ortostatisk intolerans som förekommer i en undergrupp av ME/CFS-patienter. Fludrokortison har tidigare prövats som behandling av NMH vid ME/CFS eftersom det kan öka blodvolymen och blodtrycket, men inga förbättringar observerades.

## Framtidsperspektiv och kliniska synpunkter

Att lindra ME/CFS-patienters neurologiska störningar är en utmaning eftersom neuropatofysiologin vid ME/CFS är komplex. En nyligen genomförd systematisk översikt tyder på att fördröjd neurovaskulär koppling (NVC) och minskat cerebralt blodflöde leder till oxidativ stress, otillräcklig neuronal energitillgång och neuroinflammation, vilket resulterar i en subtil och diffus kronisk hjärnskada. Onormal NVC har observerats vid andra hjärnsjukdomar och stimulering av NVC-funktionen har prövats genom ökning av hjärnans globala blodflöde, modifiering av kosten, justering av kalciumkanaler och **transkraniell elektrisk stimulering, DCS**.

Neuroinflammation är en annan neuropatofysiologisk mekanism vid ME/CFS. CT-undersökning kan vara motiverat för att kontrollera intrakraniell hypertension.

Eftersom mastceller har bekräftats vara inblandade vid olika neuroinflammatoriska hjärnsjukdomar är det motiverat att prova kända mastcellsstabilisatorer som **antihistaminer, vitamin C och D samt bioflavonoider (t.ex. luteolin, quercetin, rutin)**.

Många ME/CFS-patienter har symtom på autonom dysfunktion, delvis förknippad med autoantikroppar mot det autonoma nervsystemet och delvis på grund av långvarigt sängläge i svåra fall. Specifika symtom orsakade av antikroppar, t.ex. POTS, hyperaktiv blåsa, illamående, nedsatt spottkörtelfunktion och förstoppning bör åtgärdas efter behov med tillgängliga mediciner. Dekonditionering kan motverkas genom korta perioder av sittande eller upprättstående eller kompenseras genom **tillsats av salt 1 g/liter vätska** och/eller med **desmopressin 60–120 µg** dagligen.

## Neuro-endokrina störningar

Den påverkan av neuroendokrina system som beskrivs vid ME/CFS kännetecknas av en minskad hormonproduktion på grund av påverkan från proinflammatoriska cytokiner samt oxidativ och nitrosativ stress.

Hos ME/CFS-patienter finns dysregulering av följande neuroendokrina axlar:

**Tyreotropisk (HPT) axel:** låg sköldkörtelhormonaktivitet, vilket är kopplat till trötthet

**Somatotropisk (HPS) axel:** bristfällig reglering av tillväxthormon (GH) med förlust av pulserande GH-utsöndring som svar på träning, vilket resulterar i förlust av muskel- och benmassa, muskelsvaghet och förändringar i glukos- och fettmetabolismen.

**Adrenokortikal (HPA) axel:** mild hypokortisolism, som leder till binjurebarksvikt och en ökad negativ återkoppling.

**Gonadotrop (HPG) axel:** avvikelser i produktion av könshormoner, vilket leder till tidigare klimakterium och minskade östrogenreceptornivåer i immunsystemet.

## Hormonbehandling

Direkt tillskott av saknade hormoner har prövats hos ME/CFS-patienter. Att åtgärda brist på kortisol, ett hormon som produceras av binjurarna, med hjälp av **hydrokortison** undersöktes under en RCT efter att inaktivering av HPA-axeln hade påvisats hos ME/CFS-patienter. Hydrokortison administrerades oralt på morgonen (20–30 mg) och eftermiddag (5 mg) för att efterlikna dygnsfluktuationen av normala kortisolnivåer.

Även om en betydande förbättring av välbefinnandet rapporterades, fanns det också en signifikant binjuresuppression, vilket ledde författarna till slutsatsen att hydrokortison inte är en lämplig behandling vid ME/CFS. En efterföljande mindre crossover-studie visade dock att behandling med lägre doser (5–10 mg) hydrokortison inte hämmade binjurfunktionen och patienterna upplevde mindre trötthet och mindre funktionsnedsättning.

## Framtidsperspektiv och kliniska synpunkter

Hittills har få kliniska studier behandlat neuroendokrin dysfunktion vid ME/CFS. Flera olika tillvägagångssätt för behandling av neuroendokrina störningar hos ME/CFS-patienter har föreslagits, baserat på fynd hos patienter med FM och allvarlig sjukdom. Ett förslag är att administrera flera hormoner samtidigt, eftersom de har kompletterande roller. Vissa kliniker rekommenderar vid ME/CFS en kombination av sköldkörtel-, binjure- och könshormoner.

## Utfallsmått som används i ME/CFS-forskning

### Patientrapporter som utfallsmått

Utfallsmått är viktiga i interventionsstudier för att avgöra om det finns en kliniskt signifikant förbättring av försökspersonernas tillstånd.

I ME/CFS-forskning används i 96 % av RCT-studierna subjektiva patientrapporter

**(Patient Reported Outcome Measures - PROM)** som primärt utfallsmått. Frågeformulär besvaras av patienter för att mäta deras subjektiva uppfattning om olika aspekter av sitt tillstånd, såsom smärtintensitet, aktivitetsbegränsning och hälsorelaterad livskvalitet.

Det finns olika typer av PROM - övergripande, sjukdomsspecifika och symtomspecifika. Det är viktigt att vara medveten om de begränsningar som användningen av PROM innebär. Alla PROM är

subjektiva och känsliga för individuella skillnader och förutfattade meningar. När det gäller ME/CFS kan den heterogena kliniska bilden öka den interindividuella variationen. En nackdel med övergripande PROM är att de är mindre känsliga för förändringar i en patients tillstånd.

ME/CFS-patienters kognitiva funktionsnedsättning och minnessvårigheter gör att svaren på frågor om förfluten tid blir osäkra, vilket visar sig genom en svag korrelation mellan subjektiva och objektiva mått på aktivitetsnivå över tid.

PROM är också känsliga för tak- och golfeffekter, när deltagarna får högsta respektive lägsta poäng. Detta blir ett problem vid kliniska studier eftersom patienter med en kliniskt signifikant förbättring efter behandling fortfarande kan rapportera den maximala poängen på PROM om skalan är för snäv.

Det finns risk för att överskatta behandlingssvaret med PROM, särskilt i open-label studier, där såväl patient som behandlare vet vem som får aktivt preparat.

På grund av dessa begränsningar bör reliabilitet och validitet hos olika frågeformulär bekräftas i patientkohorter innan de används i kliniska studier. Reliabilitet avser i vilken grad ett mått ger identiska poäng när det administreras flera gånger, förutsatt att patientens tillstånd är oförändrat. Validitet anger hur väl en mätning fångar det koncept - den frågeställning - som den är utformad för.

Enkäterna **SF-36** (The 36 Item Short Form Survey), **CIS** (Checklist Individual Strength), och **CFQ** (Chalder Fatigue Questionnaire) är vanliga och ofta använda frågeformulär vid ME/CFS.

SF-36 är ett övergripande frågeformulär utformat för att mäta hälsorelaterad livskvalitet, medan CIS och CFQ båda är områdesspecifika formulär utformade för att mäta trötthet. Det förstnämnda är speciellt utvecklat för ME/CFS.

Dessa formulär ger tillförlitliga och trovärdiga mätningar i den allmänna befolkningen, men beläggen för deras lämplighet i ME/CFS-populationen är begränsade. Även om det finns bevis för att SF-36, CIS och CFQ kan särskilja patienter från kontroller kan de inte skilja mellan ME/CFS och andra patientpopulationer som t.ex. MS, lupus, depression och idiopatisk kronisk trötthet. Sensitiviteten för ME/CFS hos dessa formulär kan alltså ifrågasättas.

Författarna rekommenderar ytterligare test av validitet och reliabilitet hos dessa instrument på en större grupp av ME/CFS-patienter för att bekräfta deras lämplighet. När frågeformulären har validerats bör de endast användas för att komplettera objektiva mått och klinisk bedömning, för att ge en mer heltäckande överblick av behandlingens effekt, eller när objektiva mått inte finns.

## Objektiva utfallsmått

På grund av de ovan nämnda begränsningarna med subjektiva patientrapporter fokuserar forskarna på att identifiera lämpliga objektiva mått för kliniska studier av ME/CFS-patienter.

Man har prövat olika objektiva mått på ansträngningsutlöst symptomökning, PEM, kardinalsymptomet vid ME/CFS. Exempelvis har **accelerometrar** för att övervaka aktivitetsnivå, **kardiopulmonell testning** för att undersöka fysiologiska ansträngningseffekter samt **handgreppsstyrka** för att mäta muskelutmattnings utvärderats. Objektiva mått på sömnstörning och kognitiv svikt har också bedömts.

En accelerometer registrerar typ av aktivitet, intensitet, kroppsställning, totalvolym av fysisk aktivitet och total energiförbrukning.

Utifrån valideringsstudier har man dragit slutsatsen att **stegräkning** har störst noggrannhet vid mätning av total aktivitetsnivå. Faktum är att antalet steg skilde sig signifikant mellan patienter med mild, måttlig och svår ME/CFS.

Utöver stegräkning, kunde också **metabola ekvivalenter (MET)**, **total energiförbrukning** och **total aktivitetstid** särskilja ME/CFS-patienter från stillasittande kontroller. Dessa andra mått kan vara mer lämpliga för patienter med svår ME/CFS, eftersom de flesta av dessa är sängbundna.

Vattentäta accelerometrar bör användas, eftersom dusch/bad, för vissa ME/CFS-patienter, är den enda aktivitet de kan utföra under en dag.

Andra överväganden som måste göras vid användning av accelerometer i kliniska studier är hur lång tid en aktivitet registreras och var på kroppen instrumentet är placerat. Eftersom 30% av ME/CFS-patienters aktiviteter följer ett "push and crash" -mönster bör forskaren se till att aktivitetsnivåerna registreras under tillräckligt lång tid för att fånga upp fluktuationer i nivån på grund av PEM.



CPET (Cardiopulmonary Exercise Testing) kombinerar mätningar av kardiovaskulär funktion (hjärtfrekvens och blodtryck) och andningsfunktion (förbrukat syre och producerad koldioxid) under fysisk ansträngning med hjälp av en träningscykel eller ett löpband. Syreförbrukning vid maximal ansträngning (VO-max) och ventilatorisk anaerob tröskel (VAT) är tillförlitliga objektiva mått på maximal energiproduktionskapacitet respektive kapacitet att utföra kontinuerlig aktivitet. VO-max var som regel signifikant lägre hos ME/CFS-patienter jämfört med aktiva personer, stillasittande kontroller och personer med idiopatisk kronisk trötthet. Hos friska vuxna och personer med vissa sjukdomar var test-retest-mätningen av syreförbrukning stabil när den upprepades följande dag. Däremot minskade syreförbrukningen och arbetskapaciteten signifikant hos ME/CFS-patienter under en andra CPET jämfört med det första testet som genomfördes 24 timmar tidigare, eftersom den första CPET-omgången inducerade PEM.

Den reducerade VO-max kapaciteten och den lägre anaeroba tröskeln vid det andra test-tillfället är därför kvantifierbara mått på försämrade återhämtningsmekanismer på grund av PEM och kan användas för såväl diagnosticering som för att mäta förändringar efter behandling.

Det finns dock begränsningar kring användningen av CPET. I första hand ett säkerhetsproblem i och med sannolikheten för ökad smärta och förvärrade symtom hos ME/CFS-patienter. Dessutom tar det mellan 1 och 64 dagar för ME/CFS-patienter att återhämta sig från en tvådagars CPET. CPET-mätningen kan också påverkas av externa faktorer såsom en lång resa till platsen för undersökningen och långa väntetider, som båda förvärrar PEM. Precisionen hos CPET när det gäller att fånga baslinjen hos ME/CFS-patienter kan under dessa omständigheter ifrågasättas. Även om CPET har genomförts av patienter med mild, måttlig och svår ME/CFS, och signifikanta skillnader har hittats relaterat till sjukdomens svårighetsgrad, är CPET inte lämpligt för sängbundna patienter. På grund av dessa begränsningar, tillsammans med konstaterandet att det finns en stark korrelation mellan CPET-mått och accelerometermått, rekommenderas i första hand användning av accelerometer som objektiva mått på funktionsförmåga hos ME/CFS-patienter.

## Författarnas slutsatser

Den här översikten har behandlat kliniska studier, med inriktning på immunologiska, metabola, gastro-intestinala, neurologiska och neuroendokrina störningar hos ME/CFS-patienter, genomförda och publicerade under de senaste 33 åren.

Rintatolimod/Ampligen är det mest framträdande, och i dagsläget det enda, exemplet på en framgångsrik behandling av ME/CFS. Ändå innebär dess status som ett experimentellt läkemedel att det inte kan användas i klinisk rutinbehandling.

Andra interventioner som visat lovande resultat är antivirala läkemedel som VACV, VGVC och Artesunat, metabola kosttillskott och probiotika. Deras kliniska effekter behöver dock bekräftas i större RCT-studier.

Behandlingar som har visat sig vara effektiva - eller som för närvarande prövas - vid andra kroniska sjukdomar med symtom som överlappar ME/CFS (såsom Luteolin vid långtidscovid och mastcellstabilisatorer vid neuroinflammatorisk sjukdom), kan övervägas för användning vid ME/CFS.

Framtida kliniska studier av ME/CFS bör omfatta lämpliga objektiva utfallsmått, såsom användning av accelerometer för att mäta fysisk aktivitet, och vara mindre beroende av subjektiva frågeformulär. Vid utformning av kliniska studier är det också av stor vikt att använda metoder med tillräckligt bevisvärde, tillräckligt många försökspersoner av en enhetlig klinisk subtyp, strikta falldefinitioner/diagnoskriterier som inkluderar PEM som ett kärnsymtom, samt evidensbaserade inklusionskriterier.

Översatt och sammanfattat av Kerstin och Emil Heiling, RME