



AALBORG UNIVERSITY
DENMARK

Aalborg Universitet

Fakta og myter om kronisk træthedssyndrom

Fink, Per; Skjernov, Mathias; Petersen, Line Kirkeby; Forstrøm, Charlotte; Rosendal, Marianne

Published in:
Ugeskrift for Læger

Creative Commons License
CC BY-NC-ND 4.0

Publication date:
2022

Document Version
Også kaldet Forlagets PDF

[Link to publication from Aalborg University](#)

Citation for published version (APA):
Fink, P., Skjernov, M., Petersen, L. K., Forstrøm, C., & Rosendal, M. (2022). Fakta og myter om kronisk træthedssyndrom. *Ugeskrift for Læger*, 184(22), 2146-2149. Artikel V12210943.
<https://ugeskriftet.dk/videnskab/fakta-og-myter-om-kronisk-traethedssyndrom>

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal -

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at vbn@aub.aau.dk providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Fakta og myter om kronisk træthedssyndrom

Per Fink¹, Mathias Skjernov², Line Kirkeby Petersen³, Charlotte Forstrøm⁴ & Marianne Rosendal¹

1) Funktionelle Lidelser, Aarhus Universitetshospital, 2) Center for Funktionelle Lidelser, Sjællands Universitetshospital, Roskilde, 3) Center for Funktionelle Lidelser, Vejle Sygehus, 4) Center for Funktionelle Lidelser, Aalborg Universitetshospital

Den netop opdaterede guideline til behandling af myalgisk encefalomyelitis/kronisk træthedssyndrom (ME/CFS) fra det britiske NICE (National Institute for Health and Care Excellence) bryder afgørende med den videnskabelige evidens på området [1]. I det følgende vil dette blive uddybet. Samtidig gives et kort historisk oprids samt status mht. evidensen på området [1-6]. For en mere klinisk og praktisk tilgang til ME/CFS henvises til Lægehåndbogen [7].

ME/CFS er et funktionelt somatisk syndrom, der er domineret af patologisk træthed selv efter mindre anstrengelse, kognitive gener og andre varierende symptomer. Årsagen til tilstanden kendes ikke, men der er bred enighed om, at den er multifaktoriel, dvs. at biologiske, psykologiske og sociale faktorer spiller sammen hos den enkelte patient. Nogle definerer dog ME/CFS som en ren biologisk sygdom, men det er aldrig lykkedes at afdække verificerbare patofysiologiske eller biologiske mekanismer, der er specifikke for ME/CFS [8-10]. En historisk oversigt over ME/CFS fremgår af **Tabel 1**.

I forbindelse med først IOM-rapporten fra Institute of Medicine, USA, og nu arbejdsgruppen til revision af NICE 2007-guidelines til behandling af ME/CFS er der sket det, at ME-samfundet (dvs. både patientorganisationen og de læger og forskere, der identificerer sig med og arbejder målrettet for at understøtte miljøets holdninger) har fået en altafgørende indflydelse i disse arbejdsgrupper [1, 2, 8, 13].

Hvor der i USA har været sparsomt fagligt modspil til IOM-rapporten, har den nye opdaterede NICE-guideline været udsat for stærk kritik i høringsfasen. Der kom over 4.000 indsigelser, og tre medlemmer med stor klinisk erfaring forlod komitéen i protest mod dens anbefalinger. Herudover blev et medlem ekskluderet pga. inhabilitet, fordi han var ansat i en patientforening for ME. Indsigelserne medførte kun få ændringer.

Efter udgivelsen har Royal College of Physicians sammen med en række underorganisationer rejst kritik af de nye anbefalinger [13]. Det kan også for fagfolk være vanskeligt at navigere i denne debat: Hvad er videnskabeligt velfunderet, og hvad er udtryk for ideologiske holdninger i ME-samfundet [2] som modsætning til de etablerede offentlige behandlingsinstitutioner og forskningsmiljøer?

HOVEDBUDSKABER

- De opdaterede NICE 2021-guidelines til behandling af myalgisk encefalomyelitis/kronisk træthedssyndrom anbefaler ikke længere gradueret genoptræning og kognitiv adfærdsterapi. I stedet anbefales energistyring.
- Evidensgrundlaget har ikke ændret sig – det har alene NICE-komitéens fortolkning af det.
- Der findes derfor ikke grundlag for væsentlige ændringer i behandlingsanbefalingerne i Danmark ud over at sikre behandlingskapaciteten.

Et indblik i NICE-komitéens arbejde og i de mange indsigelser i høringsfasen giver en unik indsigt i de principielle problemstillinger og udfordringer, der er på området, og kan give lægen et bedre grundlag for at forstå disse.

NICE 2021-GUIDELINES

I guidelines er der en grundig litteraturgennemgang [1]. Imidlertid har komitéen i sit beslutningsgrundlag efterfølgende ekskluderet næsten al bestående litteratur på området, og behandlingsanbefalinger er endt med at være modsatrettede NICE 2007-guidelines.

I guidelines konkluderer man

1. Der findes ikke nogen kur eller behandling til ME/CFS, det være sig nonfarmakologisk eller farmakologisk.
2. Gradueret genoptræning (GET), der blev anbefalet i NICE 2007-guidelines, frarådes til de sværest syge pga. frygten for skadelige bivirkninger.
3. Energistyring anbefales i stedet for GET.
4. Kognitiv adfærdsterapi (CBT) anbefales til behandling af konsekvenser af ME/CFS, men ikke længere som behandling af sygdommen i sig selv.

De centrale præmisser,

der anvendes som begrundelse for ændringerne

1. De tidligere studier anvender forkerte diagnosekriterier, idet man ikke har sikkerhed for, at symptomet post-exertional malaise (PEM) er til stede hos de inkluderede patienter.
2. Der har ikke været tilstrækkelig patientinddragelse i tidligere studier.

Disse to præmisser gennemgås i det følgende, hvorefter

vi vender tilbage til ovenstående konklusioner fra de nye guidelines.

POST-EXERTIONAL MALAISE SOM NYT OBLIGATORISK DIAGNOSEKRITERIE FOR MYALGISK ENCEFALOMYELITIS/KRONISK TRÆTHEDSSYNDROM

Der er introduceret forskellige diagnosekriterier for ME/CFS [7, 14]. I alle kriterierne indgår patologisk træthed/udmattelse. Forskellige versioner af American Center for Disease Control (CDC)-kriterierne og Oxford-kriterierne har været anvendt i langt hovedparten af forskningen. I et Cochranereview af GET-behandling indgik således otte studier, hvoraf tre anvendte CDC-kriterierne, og fem anvendte Oxford-kriterierne [15]. I Cochranereviewet over effekten af CBT indgik 15 studier, hvoraf fire anvendte Oxford-, syv anvendte CDC-, og fire anvendte andre kriterier [16]. I Danmark anvender vi desuden diagnoserne funktionel lidelse, multiorgantypen (DR688A9A) eller almen-/træthedstypen (DR688A9B1) [7].

NICE-guidelines introducerer nu følgende nye diagnosekriterier: 1) svær træthed, der forværres ved fysiske og emotionelle aktiviteter, 2) PEM, 3) manglende udhivethed efter søvn og 4) kognitivt besvær. Alle fire symptomer skal ifølge NICE være til stede, før man mistænker ME/CFS. Kriterierne ligger tæt op ad IOM-anbefalingerne og de internationale konsensuskriterier for ME [17]. Den væsentligste ændring i de nye kriterier er, at symptomet PEM er blevet obligatorisk for diagnosen. PEM indgår således ikke i Oxford-kriterierne, men indgår i CDC-kriterierne, dog ikke som obligatorisk kriterie. PEM defineres som en symptomforværring som følge af en minimalt kognitiv, fysisk eller social aktivitet eller en aktivitet, som tidligere har været tolereret. Symptomforværringen sker typisk 12-48 timer efter aktiviteten og kan bestå i dage eller uger.

NICE-komiteen retfærdiggør de nye kriterier og konsensusprocessen med, at der ikke findes metoder til at validere diagnoser, hvis der ikke er sikre objektive fund eller biomarkører ved tilstanden. Men der findes faktisk velbeskrevne videnskabelige metoder til at validere diagnoser [18, 19]. Konsensustilgangen og den manglende videnskabelige tilgang til diagnosekonstruktionen blev også kritiseret i forbindelse med IOM-rapporten, men kritikken blev affærdiget med, at kritikerne ikke tog hensyn til patient- og eksperter synspunkter [20, 21].

Hovedkritikpunktet vedr. konsensuskriterierne er, at de er stærkt biased, idet konsensus er opnået igennem en Delphi-proces blandt en selekteret gruppe af patienter og eksperter fra ME-samfundet (se også nedenstående) [17, 20].

Hvad der taler imod NICE-guidelines

1. Der er ikke publiceret videnskabelige behandlingsstudier, som har anvendt de nye NICE-kriterier.

TABEL 1 Historisk oversigt over myalgisk encefalomyelitis/kronisk træthedssyndrom.

George Beard introducerede i 1880 diagnosen Neurasteni som var en sygdom præget af svær træthed eller udmattelse som især ramte kvinder
Tilstanden var meget hyppig op til 1. verdenskrig
I ICD-10 er diagnosen Neurasteni placeret i det psykiatriske kapitel med koden F 48.0

2. bølge af ME/CFS havde sit udspring i USA og England
I 1934 opstod der en epidemi med svær træthed og muskelsmerter blandt 198 ansatte ved Los Angeles Country General Hospital og man mente det drejede sig om atypisk poliomyelitis
I gennem 1950-1960'erne opstod flere lignende epidemier med »epidemiske myastenier« tilskrevet ukendt virus
Man havde mistanke om at det kunne være mononukleose men dette blev afkræftet i 1968 hvor man påviste at mononukleose skyldtes Epstein-Barr-virus
For at stimulere mere forskning i tilstanden introducerede Gary Holmes og kolleger fra CDC i 1988 diagnosen CFS og opstillede de såkaldte CDC-kriterier for CFS
Som følge af at man havde mistanke om en infektionstilstand som årsag anvendte man diagnosen Postviralt træthedssyndrom (DG933).

I 1955 opstod der blandt ansatte på Royal Free Hospital i London en epidemi med muskelsmerter, svækkelse og træthed uden kendt årsag: Royal Free epidemic
Symptomerne blev tilskrevet encefalitis og man kaldte derfor tilstanden ME
Ved en opfølgning i 1968-1969 blev det afkræftet at patienterne havde eller havde haft encefalitis og der blev ikke påvist andre organiske årsager til tilstanden [11]
Derfor forsvandt det neurologiske fokus og fokus blev i stedet rettet mod det dominerende symptom: træthed

De 2 koncepter blev gradvist samlet, men på trods af dette er diagnosen Postviralt træthedssyndrom (G93.3) og Benign myalgisk encefalomyelitis (G93.3A), som blev indføjet i 1969, bibeholdt i ICD-diagnosesystemets neurologiske afsnit

I 2007 introduceredes den videnskabeligt funderede diagnose BDS som samlediagnose for de funktionelle syndromer, herunder ME/CFS [12]
Diagnosen er siden valideret i flere danske og internationale studier

I 2020 indførtes diagnosen funktionel lidelse i den danske ICD-10 som har sit afsæt i diagnosen BDS
ME/CFS blev erstattet af 2 diagnoser: Funktionel lidelse, multiorgantypen (DR688A9A) og Almen-/træthedstypen (DR688A9B1)
Indførelsen af disse diagnoser udelukker ikke anvendelsen af de specialespecifikke syndromdiagnoser Postviralt træthedssyndrom (DG933A) og Benign myalgisk encefalomyelitis (DG933A), hvis tilstanden f.eks. klart kan tilskrives en svær infektion eller encefalitis

BDS = bodily distress syndrome; CDC = American Center for Disease Control; CFS = kronisk træthedssyndrom; ME = myalgisk encefalomyelitis.

2. PEM er et hyppigt symptom ved ME/CFS, men videnskabelige undersøgelser af symptommønstret ved ME/CFS viser, at symptomet ikke er bedre til at identificere tilstanden end andre ME/CFS-symptomer. Man kan således ikke konkludere, at PEM er nødvendig for diagnosen [22, 23].
3. Der er ikke data, der tyder på, at patienter med PEM har dårligere funktionsniveau end dem uden PEM [24].
4. PEM prædicerer ikke et dårligere udbytte af behandling [24, 25].
5. PEM er et hyppigt symptom ved ME/CFS, også når man anvender de andre meget anvendte kriterier. Kriteriet PEM berettiger således ikke til eksklusion af tidligere studier.
6. PEM er også hyppig ved funktionel lidelse, multiorgantypen, samt ved andre sygdomme som f.eks. post-COVID-19, hvilket indikerer, at symptomet ikke er specifikt for ME/CFS og således er dårligt til at afgrænse ME/CFS over for andre sygdomme.

PATIENT- OG EKSPERTINVOLVERING

Gruppen bag NICE-guidelines argumenterer for, at patient- og eksperter synspunkterne skal vægtes tungere end den videnskabelige evidens. På den baggrund nedgraderes alle studier, der ikke kan gøre rede for patientinvolvering.

En væsentlig udfordring ved patientinvolvering er repræsentativiteten af de patienter og eksperter, der involveres [5, 26, 27]. I NICE-guidelines henvises ofte til undersøgelser, som er af anekdotekarakter, dvs. undersøgelser uden kontrolgrupper, hvor man f.eks. har spurgt til holdninger og oplevelser blandt patienter typisk rekrutteret via de sociale medier og patientorganisationer (se f.eks. [1], sektion G, tabel 71, s. 235 samt s. 387, tredje afsnit). Det vil derfor ofte være kronisk syge patienter, hvorimod patienter, der er blevet raske, ikke høres [27].

BEHANDLING MED KOGNITIV ADFÆRDSTERAPI

CBT er en psykoterapeutisk metode, hvor man bl.a. arbejder med patienters tanker om deres sygdom og den heraf følgende sygdomsadfærd samt evt. emotionelle problemer. Ved ME/CFS kunne en dysfunktionel antagelse være, at fysisk aktivitet er skadeligt, hvorfor fysisk aktivitet minimeres. Igennem terapien identificeres sådanne antagelser samt adfærd, følelser og fysiske symptomer, der er knyttet hertil. Terapeuten hjælper patienten med at finde og afprøve alternative tanker og alternativ adfærd, der kunne være mere hensigtsmæssige i forhold til at forbedre tilstanden [23].

Der er solid evidens for, at CBT hjælper ved ME/CFS, men som nævnt ekskluderer NICE-komiteén den bestående evidens med henvisning til den manglende oplysning om PEM i studierne og det manglende patientperspektiv [16]. Man anbefaler dog CBT til behandling af følgerne af sygdommen. Det, der strider imod NICE-guidelines, er: 1) at der er god evidens for behandling af ME/CFS med CBT [16, 23], og 2) at formålet med de oprindelige undersøgelser ikke har været rettet imod følgerne, men imod sygdommen selv [23].

GRADUERET GENOPTRÆNING OG ENERGISTYRING

GET er en gradueret afmålt – ofte fysisk – genoptræning, hvor stigningstakten er nøje tilpasset den enkelte patient. Som ved anden træning er målet at give patienten mere energi og bedre velbefindende. Princippet er anvendt inden for næsten alle sygdomsgrupper, herunder bl.a. post-COVID-19 og ved mitokondriedysfunktion [28]. NICE-komiteén definerer dog GET på en ny måde, hvor stigningstakten skal være fikseret. Ingen studier har anvendt denne definition.

I modsætning til NICE 2007-guidelines frarådes GET i NICE 2021-guidelines ved de sværeste tilfælde, idet komitéén mener, at det kan skade patienten. Derimod kan GET være acceptabelt ved lette tilfælde, hvis det er patientens valg. Som nævnt når man frem til denne konklusion ved at ekskludere stort set alle bestående studier. Anbefalingerne bygger alene på ekspertudsagn og synspunkter blandt patienter fra ME-samfundet. Komiteén har ikke taget hensyn til faglige indsigelser og nye data.

Ud fra en sædvanlig videnskabelig vurdering af litteraturen findes der evidens for GET til behandling af ME/CFS, og der er ikke påvist øget forekomst af bivirkninger ved behandlingen i forhold til kontrolgrupper i randomiserede forsøg [15, 29]. I stedet anbefales nu behandling med *energistyring*. Der findes ingen videnskabelig dokumentation for energistyring. Hvor det ved GET antages, at patientens energi kan øges ved træning, antages ved energistyring, at patienten har en fastlagt energigrænse, der ikke må overskrides. Behandlingen går ud på at lære patienten at holde sig inden for denne grænse. Hvis den overskrides, kan det betyde skader på kroppen (f.eks. mitokondrierne) og en forværring af tilstanden. På den baggrund anbefaler NICE-komiteén således ved svær ME/CFS, at patienten ved behov skal have mulighed for at opholde sig i et mørkt stille værelse, at kontakt til omgivelserne begrænses efter eget valg, at der stilles hjælpemidler til rådighed som f.eks. kørestol, og at patienten, hvis denne har problemer med at kommunikere, skal have mulighed for at vælge en anden person som talsmand. Der findes ingen videnskabelig dokumentation for energistyringsmetoden. Metoden bryder med vores viden om vigtigheden af genoptræning ved alle sygdomme og må på den baggrund opfattes som potentielt skadelig med risiko for at vedligeholde eller forværre tilstanden [11, 28].

ØVRIGE BEHANDLINGSANBEFALINGER

Komiteén anbefaler, at patienten skal behandles i tværfaglige team, dog eksplicit uden psykiatere. Der er ved ME/CFS en høj psykiatrisk komorbiditet, og symptomer ved ME/CFS er også hyppige ved psykiske lidelser, hvorfor differentialdiagnostikken kan være vanskelig. Det tværfaglige behandlingstilbud bør derfor inkludere psykiatere.

KONKLUSION

Det er positivt, at NICE sætter fokus på en sygdom, som fortjener mere opmærksomhed i sundhedsvæsenet. De nye NICE-guidelines indeholder gode råd om kost og søvn, men herudover finder vi ikke, at de giver anledning til en ændret behandlingspraksis af ME/CFS i Danmark [7, 30]. I Danmark anvender vi i høj grad de samme behandlingsmetoder, som anvendes i det etablerede behandlingssystem i udlandet [7, 9, 23]. Der har i Danmark været en god udvikling i behandlingstilbuddene til funktionelle lidelser, herunder ME/CFS, og på Sundhedsstyrelsens anbefaling er der nu i alle regioner oprettet centre for funktionelle lidelser, hvor også mange, hvis sygdomsbillede er domineret af svær træthed, behandles.

Der er desværre endnu ikke så udbredt et kendskab til funktionelle lidelser, herunder ME/CFS, i vores sundhedssystem, og dette kombineret med en alt for lille behandlingsskapacitet ved centrene bevirker, at mange bliver dårligt behandlet i såvel sundhedsvæsenet som i samfundet generelt. Dette er på trods af, at det kan være

en svært invaliderende sygdom med store omkostninger for den enkelte og for samfundet. Højtspecialiseret funktion til behandling af immobile patienter med funktionelle lidelser, herunder ME/CFS, er aktuelt under opbygning 1-2 steder i landet. Målet må være, at patienter med ME/CFS og funktionel lidelse får en lige så god behandling som patienter med andre sygdomme. For at opnå dette er der behov for solid forskning i såvel biologiske som psykosociale årsagsforhold og i nye behandlingsmetoder.

Fra et sundhedsvidenskabeligt perspektiv er det bekymrende, at NICE-komiteén og tidligere IOM bryder med princippet om, at det lægevidenskabelige grundlag vægtes tungere end ideologi, når det gælder anbefalinger

til udredning og behandling af sygdomme. For at undgå en ideologisk præget forskning bør forskning i ME/CFS inddrage uvildige forskere, der er uafhængige af ME-samfundet [2, 5]. Der bør anvendes den samme videnskabelige standard i bedømmelsen af forskningen som ved al anden forskning [5].

Korrespondance Per Fink. E-mail: per.fink@aarhus.rm.dk

Antaget 7. april 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 23. maj 2022

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V12210943

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V11210886

Myokarditis og udvikling af dilateret kardiomyopati

Christian Bo Poulsen¹, Kaspar René Nielsen¹, Malene Møller Jørgensen¹, Kasper Rossing² & Henning Bundgaard²

1) Klinisk Immunologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, 2) Afdeling for Hjertesygdomme, Hjertecenteret, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Kardiomyopati er en samlet betegnelse for hjertemuskel-sygdomme, som kendetegnes ved anatomiske eller funktionelle abnormiteter i myokardiet, der reducerer hjertets systoliske og/eller diastoliske funktion og dermed påvirker hjertets pumpefunktion. En af de hyppigste former er dilateret kardiomyopati (DCM), der er karakteriseret ved dilatation og nedsat systolisk funktion af myokardiet. Det medfører fald i udrykningsfraktion (EF), stigning i hjertets fyldningstryk og reduktion af cardiac output. DCM har en estimeret prævalens på 1:250-1:500 og er forbundet med stor risiko for udvikling af hjertesvigt og tidlig død [1]. Sygdomsfremkaldende patogener genvarianter kan identificeres hos 40-50% af patienterne med DCM, mens der hos de resterende 50-60% ikke er en oplagt genetisk årsag [2]. Hos patienter med DCM kan der i biopsier identificeres myokarditis som den udløsende årsag hos 9-16% [3]. Omvendt ses der ved biopsiverificeret myokarditis progression til DCM i 30% af tilfældene blandt voksne, mens antallet er højere for børn, nemlig 46% [3, 4]. Brugen af immuncheckpoint-hæmmere (ICI) i onkologien og senest fremkomsten af

HOVEDBUDSKABER

- Myokarditis skønnes at være årsag til dilateret kardiomyopati i 9-16% af tilfældene.
- Forekomsten af immunmedieret myokarditis er stigende.
- Behandling med steroid er afgørende ved immunmedieret myokarditis som kardial sakoidose, eosinofil myokarditis og kæmpecellemyokarditis.

COVID-19 samt vacciner mod COVID-19, der alle kan inducere myokarditis, har sat nyt fokus på inflammation som en vigtig ætiologisk faktor for udvikling af kardiomyopati. I denne artikel fokuserer vi på de inflammatoriske processer i myokardiet, der kan føre til udvikling af DCM, og beskriver kort de terapeutiske muligheder.

KLASSIFIKATION

Myokarditis inddeles i fire undergrupper ud fra ætiologien: infektiøs, immunmedieret, toksisk og idiopatisk. Eksempler på de enkelte typer ses i (Tabel 1). Foruden en ætiologisk inddeling klassificeres myokarditis i histologiske undertyper (Figur 1).