

Sundhedsstyrelsen
Forebyggelse
Islands Brygge 67
2300 København S



ME FORENINGEN

Rådhusstorvet 1,1

3520 Farum

+45 4495 9700

mail@me-foreningen.dk

www.me-foreningen.dk

Oktober 2017

ME FORENINGENS HØRINGSSVAR TIL:

**‘Fysisk aktivitet - håndbog om forebyggelse og behandling, Del 3:
Fysisk træning som behandling’**

Kapitel: Kronisk træthedssyndrom/ Myalgisk Encephalomyelitis

ME (Myalgisk Encephalomyelitis) er beskrevet i medicinsk litteratur siden 1938 og fik navne som atypisk polio og Islandic Disease (57). I 1956, blev den nævnt som benign myalgic encephalomyelitis i tidsskriftet, The Lancet (69). ME har siden 1969 været klassificeret under neurologiske sygdomme i WHO ICD (World Health Organisation International Classification of Diseases). Sygdommen har i dag koden ICD-10 G93.3 Benign Myalgic Encephalomyelitis/Postviralt træthedssyndrom (58). I udkastet til ICD-11 er den forsat klassificeret som en neurologisk sygdom. I de senere år er forskningen nået til en biomedicinsk forståelse for sygdommen, og det er blevet slået helt fast at ME er en specifik somatisk sygdom, dog uden kendt ætiologi (1, 2, 4).

De amerikanske Sundhedsmyndigheder CDC

Det amerikanske Centers for Disease Control (CDC) har opdateret deres officielle anbefalinger for ME i juli 2017 (2) og fremhæver, at til trods for de manglende entydige biomarkører bør en læge være i stand til at stille diagnosen ME og skelne ME fra andre sygdomme ved en grundig undersøgelse og samtale med patienten (3, 4). Der er ingen kur eller godkendt behandling¹, men nogle af symptomerne kan behandles, så sygdomsudviklingen standses og generne håndteres, så patienterne derved kan være i stand til at klare personlig hygiejne, socialt liv og evt. delvis tilknytning til arbejdsmarkedet (5). CDC anbefaler ikke længere gradueret træning (GET), som virksom behandling for ME (6).

¹ Det immunmodulerende stof Rintatolimod (Ampligen) blev godkendt som behandling for ME i Argentina i 2016 (61).

NICE-guideline

Den engelske NICE-guideline for ME (CG53) er 10 år gammel og forældet idet den ikke omfatter de seneste års mange forskningsfund, og det er derfor besluttet, at den skal opdateres med den nyeste evidens (7, 8).

I sagens natur ved vi ikke hvad de nye anbefalinger vil rumme, men fra de indkomne hørings svar er der i afsnittet ”CBT and GET” fem vægtige punkter, der taler imod gradueret træning og to punkter, der taler for (8). I de punkter der taler for gradueret træning henvises bl.a. til PACE studiet (59) og det nyeste Cochrane review (60), som begge ifølge omfattende kritik fra internationale fagmiljøer ikke kan tillægges nogen vægt. Se afsnit nedenfor.

Et vægtigt argument for at opdatere NICE guideline er, at patienter med alvorlig ME (i den mest alvorlige grad) ikke er tilstrækkelig beskrevet i retningslinjerne og dette har alvorlige konsekvenser. Nogle interessenter anfører at forældre til børn med alvorlig ME kan opleve at blive udsat for falske anklager om børnemishandling på grund af ringe viden om symptomer, pleje og behandling hos sundhedsprofessionelle og skolepersonale (8 definitions and etiology). Disse komplikationer har vi også i Danmark, hvilket er meget problematisk for patienterne og deres familier.

Manglende evidens for fysisk aktivitet som behandling

Fortalerne for at gradueret træning (GET) er velegnet til behandling af ME henviser hovedsageligt til PACE-studiet (59), Cochrane review (60) og det nye GETSET studie fra 2017 (65).

PACE-studiet har haft en omtumlet tilværelse, da det er kritiseret for at have anvendt alt for brede diagnose-kriterier, som Oxford kriterierne, så patienter, der er kronisk trætte og dermed deconditionerede af andre årsager end ME, er inkluderet i studiet. Studiet er også kritiseret for at accept-kriterierne blev ændret undervejs i forløbet, således at en patient kunne blive erklæret ”rask”, selv hvis behandlingen havde forværret deres tilstand. Der er således udkommet en hel særudgave af Journal of Health Psychology med fokus på PACE-trial og den mangelfulde og stærkt kritisable metodologi, der er anvendt (9).

Efter at studiet er blevet genberegnet med de korrekte og oprindelige kriterier er det en meget marginal forbedring, der observeres for patienterne. Ifølge forfatterne er der lidt forbedring (10) og ifølge kritikerne er der ingen forbedring (11) alt efter hvordan studiet genberegnes. Et vægtigt kritikpunkt er, at den forbedring forfatterne observerer kan skyldes placebo, da der ikke var en placebogruppe med i studiet og patienterne fik oplysningsmateriale undervejs i studiet, der favoriserede GET/CBT (12). Da effekten således er meget marginal, og der ikke var inkluderet meget alvorligt syge patienter i studiet, må det tillægges ringe vægt. Især i lyset af at der er stor risiko for at især træning kan skade, som patient-undersøgelser har vist (13).

Data fra PACE-studiet blev også anvendt til at analysere omkostningseffektiviteten af de undersøgte behandlingsformer (62). For gruppen der modtog GET blev der ikke observeret signifikant forbedring i de objektive mål for beskæftigelse (employment measures) og modtagelse af sociale ydelser (disability payments). Studiet, som er publiceret i PlosOne, er under mistanke for manipulering af data, så der er udstedt et såkaldt ”expression of concern” (63).

Cochrane reviewet (60) er baseret på PACE-studiet og 7 andre studier, hvor man har negligeret, at studierne metodologi er meget kritisable (14). I reviewet blev ikke medtaget et stort studie fra Spanien, som viste dårlig effekt af GET. Studiet er fra 2011 og viste dårligere fysiske funktion og kropssmerte og ingen forbedring af livskvalitet efter GET behandlingen (64). Ydermere har forfatterne til Cochrane reviewet haft et nært samarbejde med PACE-studiets forsøgsledere og de er anklaget for inhabilitet, hvilket sår yderligere tvivl om resultatets validitet (15). En meta-analyse er

aldrig mere værd end de studier det bygger på, så Cochane reviewet må tillægges meget lidt vægt. I et debatindlæg i det svenske Läkartidningen, skriver forfatterne at aktører, der er med til at fastlægge behandling af ME-patienter bør tage afstand fra PACE og fra metaanalyser af studier med de samme metodiske problemer som nævnt ovenfor (16).

GETSET studiet (65) er kritiseret for at have de samme metodiske fejl og mangler, som nævnt ovenfor, da det er et ikke-blindet studie, der er baseret på subjektive patientudsagn, og hvor protokollen er blevet ændret undervejs i studiet. Bruce Levin, professor i biostatistics ved Columbia Universitet, undsiger denne praksis, og studiet kan ikke tillægges særlig stor værdi, da det er biased (66).

Der er således ikke evidens for at fysisk træning kan anvendes som virksom behandling for ME.

Post-exertional malaise (PEM)

Post-exertional malaise (PEM) er et kardinal-symptom for ME (3, 4). Det er derfor vigtigt at man anvender en sygdoms-definition, hvor PEM er et diagnose-kriterie, dvs. de canadiske kriterier (67), de internationale konsensus-kriterier (ICC) (68) eller IOM-kriterierne (4). PEM betyder, at patienterne får markant forværring af deres symptomer efter fysisk og mental aktivitet, som ofte først manifesterer sig efter timer eller dage, hvorefter forværringen kan vare i dage, uger eller måneder og for nogle er den permanent (4).

PEM kan måles med en to-dages cykel-test, hvor VO₂max på anden dagen vil være markant forringet for ME patienter i forhold til førstedagen. For raske personer vil VO₂max være den samme på de to dage (17, 18, 19, 20, 21). Der er fundet en række fysiske ændringer hos ME-patienter sammenlignet med raske kontroller efter fysisk aktivitet. F.eks ændret genekspression (22, 23, 24), ændret tarm- og plasmamikrobiom (25), ændret mælkesyreniveauer (26, 70, 71) og ændrede cytokin-niveauer (27). Et systematisk litteratur-review fra 2014 finder ændret immunrespons med en række immunkomponenter (28). Der er mange studier, der har påvist at ME-patienternes symptomer forværres efter fysisk aktivitet (29, 30, 31) og et systematisk litteratur review fra 2009 konkluderer at graderet træning (GET) og kognitiv terapi (CBT) ikke blot er ineffektive som behandlinger af ME, men behandlingerne kan også være skadelig for mange patienter (32). CDC fremhæver også på deres hjemmeside at ME kan forværres som følge af aktivitet.

Der er således evidens for, at fysisk aktivitet inducerer fysisk forværring af sygdomstilstanden og således kan skade patienterne. Når det er sagt, er det naturligvis vigtigt, at patienter altid forsøger at holde kroppen i gang og undgår yderligere deconditionering - om end på lave niveauer når blot aktiviteten ikke bliver anaerob og herved skaber symptomforværring.

Sygdomsmekanisme

Der er flere årsager til, at man hidtil ikke har fundet konsistente forskningsresultater og en entydig biomarkør. Dels har diagnosekriterierne været for brede, så mange patienter har været inkluderet uden de havde ME og studierne har været for små. Dels er der med stor sandsynlighed undergrupper af sygdommen, hvor man kan påvise at der er forskel i patienternes biomarkører alt efter hvor længe de har haft sygdommen (41) og i hvor alvorlig grad (39).

Nu er der skabt veldefinerede biobanker og forskningen begynder for alvor at kvalificere sig, idet forskningsråd i mange lande afsætter store millionbeløb til biomedicinsk forskning, så det er muligt at udføre studier på et tilstrækkeligt stort antal patienter til at konklusionerne er valide (33, 34).

Man kender endnu ikke sygdomsmekanismen i detaljer, men forskere fra anerkendte Universiteter bl.a. Stanford og Harvard, er ved at tegne et overordnet billede, der peger på at immunsystemet og energi-stofskiftet har en central rolle (35, 36). Der forskes ihærdigt i at finde en entydig biomarkør, og der er iværksat samarbejder på tværs af lande (37, 38) og Universiteternes forskningsinstitutioner. Det er for omfattende at redegøre for det hele i dette høringsvar, men nogle af de vigtigste artikler fra 2015-2017 berøres nedenfor.

Den anerkendte immunolog Mark Davis har sammen med prof. Jose Montoya et al. fra Stanford's *ME/CFS Initiative* påvist et inflammatorisk fingeraftryk for ME (39), som blev fremhævet i Natures Research highlights (40).

Tidligere har mange studier fundet ændrede cytokinniveauer i blod og spinalvæske, (41-43) og ændret respons i immuncelle receptorer (44). Der er fundet auto-antistoffer mod neurotransmitter receptorer (45) og hvis B-cellerne slås ned med Rituximab, ser det ud til at en undergruppe af patienter kan blive raske (46). Et norsk fase III klinisk studie med Rituximab-behandling bliver afrapporteret i foråret 2018 (47).

Det er påvist at energi-stofskiftet er ændret i patienterne. Bl.a. er purryvat-dehydrogenase hæmmet (48) og der er fundet metaboliske ændringer (49, 50, 51). Det nyeste studie fremhæver at celler fra ME-patienter mangler evnen til at opfylde cellulære energi krav både under basale forhold og når mitokondrier er stresset i perioder med høj metabolisk efterspørgsel (71).

I løbet af de senere år har det vist sig at tarm-mikrobiomet har stor betydning for forskellige sygdomstilstande. Flere studier har vist at ME-patienters tarm-mikrobiom er ændret i forhold til raske kontroller, men man ved endnu ikke om det er årsag til sygdommen eller en afledt effekt (52, 53). Der er fundet epigenetiske ændringer hos patienterne (54) og activin B er ændret, som er en potentiel biomarkør (55).

Der er således stor evidens for at fysisk aktivitet som behandling af ME ikke er forenelig med den formodede sygdomsmekanismen, der især involverer et dysfunktionelt energistofskifte.

Yderligere dokumentation

Yderligere dokumentation for at fysisk træning ikke kan anvendes som behandling for ME kan ses i ME Foreningens statusrapport 2016 (56). I rapporten er statements fra udenlandske ME-forskere og læger, der udtaler at ME ikke skyldes deconditionering, men at der er massive biologiske fund, som forklarer sygdommen, og at det er lægefaglig forsømmelse at blive ved med at behandle patientgruppen med GET/CBT (56 bilag 8).

Konklusion

ME skyldes ikke deconditionering og et kardinal-symptom er PEM. ME-patienter kan således ikke tåle fysisk aktivitet som behandling. Det er ME Foreningens erfaring gennem mange år at ingen af vores patienter opnår bedring ved GET, og hovedparten oplever forværring af funktionsgraden.

Afsnittet om Kronisk Træthedssyndrom/Myalgisk Encephalomyelitis blander ME/Postviralt Træthedssyndrom (G93.3) sammen med kronisk træthed og neurasteni (F48). Dette er imod WHO's anbefalinger idet F48 udelukker G93.3 (57), og sammenblandingen fører til fejlbehandling af patienterne. Myalgisk Encephalomyelitis skal derfor fjernes fra håndbogen.

Hvis man insisterer på at der skal være et afsnit om kronisk træthed, som skyldes deconditionering, må afsnittet opdateres, så det tydeligt fremgår at afsnittet ikke omhandler Myalgisk Encephalomyelitis/Postviralt Træthedssyndrom (ME G.93.3).

Med venlig hilsen

Rebecca Hansen

ME Foreningen, formand

www.me-foreningen.dk

Vibeke Vind

Cand.scient i biokemi

Kim Varming

Immunolog og ledende overlæge ved Aalborg Universitetshospital

Henrik Nielsen

Speciallæge i intern medicin og reumatologi, dr. med.

Udpeget af Ministeriet for Forskning og Innovation
som medlem for DK i EU's COST 2020 (15111 projekt) -
omkring ME.

Referencer

- 1) Journal of Translational Medicine. Section: illnesses of unknown etiology
<https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/sections/illnesses-of-unknown-etiology>
- 2) Centers for Disease Controls and Prevention (CDC), Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Index.
<https://www.cdc.gov/me-cfs/index.html>
- 3) Centers for Disease Controls and Prevention (CDC), Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Symptoms-diagnosis.
<https://www.cdc.gov/me-cfs/symptoms-diagnosis/index.html>
- 4) Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness, National Academies of Science, February 10, 2015
<http://www.nationalacademies.org/hmd/Reports/2015/ME-CFS.aspx>
- 5) Centers for Disease Controls and Prevention (CDC), Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Symptoms-diagnosis. Treatment.
<https://www.cdc.gov/me-cfs/treatment/index.html>
- 6) Virology blog. Trial By Error: The CDC Drops CBT/GET, by David Tuller.
<http://www.virology.ws/2017/07/10/trial-by-error-the-cdc-drops-cbtget/>
- 7) National Institute for Health and Care Excellence (NICE): NICE to begin review of its guidance on the diagnosis and treatment of CFS/ME
<https://www.nice.org.uk/news/article/nice-to-begin-review-of-its-guidance-on-the-diagnosis-and-treatment-of-cfs-me>

- 8) National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Surveillance report 2017 – Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): diagnosis and management (2007) NICE guideline CG53
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg53/resources/surveillance-report-2017-chronic-fatigue-syndromemyalgic-encephalomyelitis-or-encephalopathy-diagnosis-and-management-2007-nice-guideline-cg53-4602203537/chapter/how-we-made-the-decision#how-we-made-the-decision>
- 9) Special Issue: The PACE Trial. Journal of Health Psychology 2017, Vol. 22(9) 1103–1105
<http://journals.sagepub.com/toc/hpqa/22/9>
- 10) Do more people recover from chronic fatigue syndrome with cognitive behaviour therapy or graded exercise therapy than with other treatments? M. Sharpe, T. Chalder, A. L. Johnson, K. A. Goldsmith & P. D. White. Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior, Volume 5, 2017 - Issue 1
<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21641846.2017.1288629?scroll=top&needAccess=true>
- 11) Can patients with chronic fatigue syndrome really recover after graded exercise or cognitive behavioural therapy? A critical commentary and preliminary re-analysis of the PACE trial. Carolyn Wilshire, Tom Kindlon, Alem Matthees & Simon McGrath
<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/21641846.2017.1288629?journalCode=rftg20>
- 12) The problem of bias in behavioural intervention studies: Lessons from the PACE trial. Carolyn Wilshire. Journal of Health Psychology, 2017, Vol. 22(9) 1128–1133
<http://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1359105317700885>
- 13) PACE investigators' response is misleading regarding patient survey results, Karen D Kirke, Journal of Health Psychology 2017, Vol. 22(9) 1168–1176
<http://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1359105317703787>
- 14) Controversy over exercise therapy for chronic fatigue syndrome: key lessons for clinicians and academics, Alex J. Mitchell, BJPsych Advances, May 2017, 23 (3) 145-148
<https://doi.org/10.1192/apt.bp.116.016261>
- 15) Why the Cochrane Collaboration needs to clean up conflicts of interest, James C. Coyne, blog, March 20, 2016
<https://jcoynester.wordpress.com/2016/03/20/why-the-cochrane-collaboration-needs-to-clean-up-conflicts-of-interest/>
- 16) Dags att förkasta PACE-studien. Sten Helmfrid, Johan Edsberg. Läkartidning, Debatt, 28 sep 2017
<http://www.lakartidningen.se/Opinion/Debatt/2017/09/Dags-att-forkasta-PACE-studien/>
- 17) Discriminative Validity of Metabolic and Workload Measurements for Identifying People With Chronic Fatigue Syndrome, Christopher R. Snell Staci R. Stevens Todd E. Davenport J. Mark Van Ness, Physical Therapy, Volume 93, Issue 11, 1 November 2013, Pages 1484–1492,
<https://doi.org/10.2522/ptj.20110368>
- 18) Inability of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients to reproduce VO₂peak indicates functional impairment, Betsy A Keller, John Luke Pryor and Ludovic Giloteaux, J Transl Med. 2014; 12: 104. Published online 2014 Apr 23.
<https://doi.org/10.1186/1479-5876-12-104>
- 19) Patients with chronic fatigue syndrome performed worse than controls in a controlled repeated exercise study despite a normal oxidative phosphorylation capacity, Ruud CW Vermeulen, Ruud M Kurk, Frans C Visser, Wim Sluiter and Hans R Scholte, Journal of Translational Medicine 2010 8:93,
<https://doi.org/10.1186/1479-5876-8-93>
- 20) Decreased oxygen extraction during cardiopulmonary exercise test in patients with chronic fatigue syndrome, Ruud CW Vermeulen, Ineke WG Vermeulen van Eck, Journal of

Translational Medicine 2014 12:20

<https://doi.org/10.1186/1479-5876-12-20>

- 21) Henvendelse til folketinget med ny viden om Myalgisk Encephalomyelitis fra Helle Nielsen, 2014,
<http://www.ft.dk/samling/20131/almdel/suu/bilag/399/1367099.pdf>
- 22) Moderate Exercise Increases Expression for Sensory, Adrenergic, and Immune Genes in Chronic Fatigue Syndrome Patients But Not in Normal Subjects, Alan R. Light, Andrea T. White, Ronald W. Hughen, Kathleen C. Light, October 2009 Volume 10, Issue 10, Pages 1099–1112,
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2009.06.003>
- 23) Gene expression alterations at baseline and following moderate exercise in patients with Chronic Fatigue Syndrome and Fibromyalgia Syndrome. Light AR, Bateman L, Jo D, Hughen RW, Vanhaitsma TA, White AT, Light KC. J Intern Med. 2012 Jan; 271(1): 64–81.
<https://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1365-2796.2011.02405.x>
- 24) Post-exertion malaise in chronic fatigue syndrome: symptoms and gene expression, Meyer J, Light A, Shukla SK, Clevidence D, Yale S, Stegner AJ, et al, Fatigue: Biomedicine, Health, & Behavior. 2013;1: 190–209.
<http://dx.doi.org/10.1080/21641846.2013.838444>
- 25) Changes in Gut and Plasma Microbiome following Exercise Challenge in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). Sanjay K. Shukla , Dane Cook, Jacob Meyer, Suzanne D. Vernon, Thao Le, Derek Clevidence, Charles E. Robertson, Steven J. Schrodi, Steven Yale, Daniel N. Frank, PLOSone, Published: December 18, 2015.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145453>
- 26) The Aerobic Energy Production and the Lactic Acid Excretion are both Impeded in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome, Mark Vink, Journal of Neurology and Neurobiology, vol 1.4, sep 2015,
<http://dx.doi.org/10.16966/2379-7150.112>
- 27) Severity of symptom flare after moderate exercise is linked to cytokine activity in chronic fatigue syndrome, Andrea T. White, Alan R. Light, Ronald W. Hughen, Lucinda Bateman, Thomas B. Martins, Harry R. Hill, and Kathleen C. Light, Psychophysiology. 2010 Jul 1; 47(4): 615–624.
<https://dx.doi.org/10.1111%2Fj.1469-8986.2010.00978.x>
- 28) Altered immune response to exercise in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic literature review, Nijs J, Nees A, Paul L, De Koning M, Ickmans K, Meeus M, Van Oosterwijck J. Exerc Immunol Rev. 2014;20:94-116.
<http://eir-isei.de/2014/eir-2014-094-article.pdf>
- 29) Postexertional malaise in women with chronic fatigue syndrome. VanNess JM, Stevens SR, Bateman L, Stiles TL, Snell CR. J Womens Health (Larchmt). 2010 Feb;19(2):239-44.
<https://doi.org/10.1089/jwh.2009.1507>
- 30) Neural consequences of post-exertion malaise in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Cook DB, Light AR, Light KC, Broderick G, Shields MR, Dougherty RJ, Meyer JD, VanRiper S, Stegner AJ, Ellingson LD, Vernon SD. Brain Behav Immun. 2017 May;62:87-99. 10.1016/j.bbi.2017.02.009 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28216087>
- 31) Neuromuscular Strain Increases Symptom Intensity in Chronic Fatigue Syndrome, Peter C. Rowe , Kevin R. Fontaine, Megan Lauver, Samantha E. Jasion, Colleen L. Marden, Malini Moni, Carol B. Thompson, Richard L. Violand, PLOSone Published: July 18, 2016

- <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159386>
- 32) A review on cognitive behavioral therapy (CBT) and graded exercise therapy (GET) in myalgic encephalomyelitis (ME) / chronic fatigue syndrome (CFS): CBT/GET is not only ineffective and not evidence-based, but also potentially harmful for many patients with ME/CFS. Twisk FN, Maes M. Neuroendocrinol Lett. 2009;30(3):284–99.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19855350>
- 33) NIH announces centers for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome research. Collaborative projects will advance research and knowledge about debilitating disease. News Release September 2017.
<https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-announces-centers-myalgic-encephalomyelitis-chronic-fatigue-syndrome-research>
- 34) Her er ME-pasientenes forskningsprosjekter, Norges forskningsråd, Nyheter juni 2017
https://www.forskningsradet.no/no/Nyheter/Her_er_MEpasientenes_forskningsprosjekter/1254027496285
- 35) Biological underpinnings of chronic fatigue syndrome begin to emerge, Amy Maxmen, Nature, vol 543, 602 (30 March 2017) doi:10.1038/543602a
https://www.nature.com/polopoly_fs/1.21721!/menu/main/topColumns/topLeftColumn/pdf/543602a.pdf
- 36) Komaroff AL. Inflammation correlates with symptoms in chronic fatigue syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A 2017 Aug 22;114(34):8914–6, doi: 10.1073/pnas.1712475114,
<http://www.pnas.org/content/114/34/8914.extract>
- 37) The European ME/CFS Biomarker Landscape project: an initiative of the European network EUROMENE, Carmen Scheibenbogen, Helma Freitag, Julià Blanco, Enrica Capelli, Eliana Lacerda, Jerome Authier, Mira Meeus, Jesus Castro Marrero, Zaiga Nora-Krukke, Elisa Oltra, Elin Bolle Strand, Evelina Shikova, Slobodan Sekulic and Modra Murovska, Journal of Translational Medicine 2017;15:162,
<https://doi.org/10.1186/s12967-017-1263-z>
- 38) Open Medicine Foundation, Fast-tracking revolutionary research for ME/CFS and related chronic complex diseases, Scientific Advisory Board,
<https://www.omf.ngo/scientific-advisory-board/>
- 39) Cytokine signature associated with disease severity in chronic fatigue syndrome patients Jose G. Montoya, Tyson H. Holmes, Jill N. Anderson, Holden T. Maecker, Yael Rosenberg-Hasson, Ian J. Valencia, Lily Chub, Jarred W. Younger, Cristina M. Tatoc and Mark M. Davis, PNAS August 22, 2017 vol. 114 no. 34, <http://www.pnas.org/content/114/34/E7150>
- 40) Chronic fatigue syndrome leaves an inflammatory fingerprint, Nature, Research Highlights, Immunology, 1. August 2017.
<https://www.nature.com/articles/d41586-017-02105-4>
- 41) Distinct plasma immune signatures in ME/CFS are present early in the course of illness, Mady Hornig et al, Science Advances 27 Feb 2015: Vol. 1, no. 1, DOI: 10.1126/sciadv.1400121
<http://advances.sciencemag.org/content/1/1/e1400121>
- 42) Cytokine network analysis of cerebrospinal fluid in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome, M Hornig, G Gottschalk, D L Peterson, K K Knox, A F Schultz, M L Eddy, X Che and W I Lipkin, Molecular Psychiatry 21, 261-269 (February 2016), doi:10.1038/mp.2015.29, <http://www.nature.com/mp/journal/v21/n2/full/mp201529a.html>

- 43) Immune network analysis of cerebrospinal fluid in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome with atypical and classical presentations, **Horning** et al, *Translational Psychiatry* (2017) 7, e1080; doi:10.1038/tp.2017.44, Published online 4 April 2017, <http://www.nature.com/tp/journal/v7/n4/full/tp201744a.html>
- 44) Impaired calcium mobilization in natural killer cells from chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis patients is associated with transient receptor potential melastatin 3 ion channels, T. Nguyen, S. Johnston, L. Clarke, P. Smith, D. Staines and S. Marshall-Gradisnik, *Clin Exp Immunol.* 2017 Feb; 187(2): 284–293., <https://dx.doi.org/10.1111%2Fcei.12882>
- 45) Antibodies to β adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with Chronic Fatigue Syndrome. Loebel M, Grabowski P, Heidecke H, Bauer S, Hanitsch LG, Wittke K, Meisel C, Reinke P, Volk HD, Fluge Ø, Mella O, Scheibenbogen C. *Brain Behav Immun.* 2016 Feb;52:32-9. doi: 10.1016/j.bbi.2015.09.013. Epub 2015 Sep 21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26399744>
- 46) B-Lymphocyte Depletion in Myalgic Encephalopathy/ Chronic Fatigue Syndrome. An Open-Label Phase II Study with Rituximab Maintenance Treatment, Øystein Fluge, Olav Mella et al, *PLoS ONE*, 2015, 10(7) <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129898>
- 47) NIH Clinical Trials, B-lymphocyte Depletion Using Rituximab in Chronic Fatigue Syndrome/ Myalgic Encephalopathy (CFS/ME). A Randomized Phase-III Study. (RituxME) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02229942?term=rituximab&rank=49>
- 48) Metabolic profiling indicates impaired pyruvate dehydrogenase function in myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome, Fluge O, Mella O, Bruland O, Risa K, Dyrstad SE, Alme K, Rekeland IG, Sapkota D, Rosland GV, Fossa A, et al., *JCI Insight.* 2017;1(21):e89376., <https://doi.org/10.1172/jci.insight.89376>
- 49) Metabolic features of chronic fatigue syndrome. , Naviaux RK, Naviaux JC, Li K, Bright AT, Alaynick WA, Wang L, Baxter A, Nathan N, Anderson W, Gordon E. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016;113:E5472–80, doi: 10.1073, <http://www.pnas.org/content/113/37/E5472>
- 50) Index markers of chronic fatigue syndrome with dysfunction of TCA and urea cycles, Yamano E, Sugimoto M, Hirayama A, Kume S, Yamato M, Jin G, Tajima S, Goda N, Iwai K, Fukuda S, et al. *Scientific Reports* 6, Article number: 34990 (2016), doi:10.1038/srep34990, <https://www.nature.com/articles/srep34990>
- 51) Metabolic profiling of a myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome discovery cohort reveals disturbances in fatty acid and lipid metabolism. Germain A, Ruppert D, Levine SM, Hanson MR. *Mol BioSyst.* 2017;13:371–9, <http://pubs.rsc.org/en/Content/ArticleLanding/2017/MB/C6MB00600K#!divAbstract>
- 52) Fecal metagenomic profiles in subgroups of patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome, Dorottya Nagy-Szkal, Brent L. Williams, Nischay Mishra, Xiaoyu Che, Bohyun Lee, Lucinda Bateman, Nancy G. Klimas, Anthony L. Komaroff, Susan Levine, Jose G. Montoya, Daniel L. Peterson, Devi Ramanan, Komal Jain, Meredith L. Eddy, Mady Hornig and W. Ian Lipkin, *Microbiome*, 2017, 5:44, <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0261-y>
- 53) Reduced diversity and altered composition of the gut microbiome in individuals with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome , Giloteaux L, Goodrich JK, Walters WA, Levine

- SM, Ley RE, Hanson MR. *Microbiome*, 2016; 4(1):30. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0171-4>
- 54) Epigenetic modifications and glucocorticoid sensitivity in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS), Wilfred C. de Vega, Santiago Herrera, Suzanne D. Vernon and Patrick O. McGowan, *BMC Medical Genomics*, 2017, 10:11, <https://doi.org/10.1186/s12920-017-0248-3>
- 55) Activin B is a novel biomarker for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) diagnosis: a cross sectional study, Brett A. Lidbury, Badia Kita, Donald P. Lewis, Susan Hayward, Helen Ludlow, Mark P. Hedger and David M. de Kretser, *Journal of Translational Medicine*, 2017, 15:60, <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1161-4>
- 56) Myalgisk Encephalomyelitis (ME G93.3), Statusrapport august 2016, Oplæg fra ME Foreningen til Dialogmøde om funktionelle lidelser i Sundhedsstyrelsen d. 1. september 2016 <http://me-foreningen.dk/wp-content/uploads/2016/10/ME-statusrapport-2016-version-1.0-.pdf>
- 57) Replacing Myalgic Encephalomyelitis and Chronic Fatigue Syndrome with Systemic Exercise Intolerance Disease Is Not the Way forward, Frank N.M. Twisk, *Diagnostics (Basel)*. 2016 Mar; 6(1): 10 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4808825/>
- 58) WHO, International Classification of Diseases, ICD-10 <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/F48.0>
- 59) White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, Potts L, Walwyn R, DeCesare JC, et al. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *Lancet* 2011 Mar 5;377(9768):823-36. [https://dx.doi.org/10.1016%2FS0140-6736\(11\)60096-2](https://dx.doi.org/10.1016%2FS0140-6736(11)60096-2)
- 60) Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Apr 25;4:CD003200. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003200.pub7/full>
- 61) Hemispherx Biopharma Announces Major Breakthrough: Approval for Commercial Sale of Rintatolimod (U.S. Tradename: Ampligen®) to Treat Severe Cases of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) in the Argentine Republic, Aug. 23, 2016 (GLOBE NEWSWIRE) <http://www.globenewswire.com/news-release/2016/08/23/866212/0/en/Hemispherx-Biopharma-Announces-Major-Breakthrough-Approval-for-Commercial-Sale-of-Rintatolimod-U-S-Tradename-Ampligen-to-Treat-Severe-Cases-of-Myalgic-Encephalomyelitis-Chronic-Fat.html>
- 62) Adaptive Pacing, Cognitive Behaviour Therapy, Graded Exercise, and Specialist Medical Care for Chronic Fatigue Syndrome: A Cost-Effectiveness Analysis, Paul McCrone, Michael Sharpe, Trudie Chalder, Martin Knapp, Anthony L. Johnson, Kimberley A. Goldsmith, Peter D. White, *PlosOne*, August 1, 2012, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040808>
- 63) Expression of Concern: Adaptive Pacing, Cognitive Behaviour Therapy, Graded Exercise, and Specialist Medical Care for Chronic Fatigue Syndrome: A Cost-Effectiveness Analysis, The PLOS ONE Editors, *PLOS ONE*, Published: May 2, 2017, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177037>
- 64) Health-related quality of life in patients with chronic fatigue syndrome: group cognitive behavioural therapy and graded exercise versus usual treatment. Núñez M, et al. *Clin Rheumatol*. 2011 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21234629>

- 65) Guided graded exercise self-help plus specialist medical care versus specialist medical care alone for chronic fatigue syndrome (GETSET): a pragmatic randomised controlled trial. Clark LV, Pesola F, Thomas JM, Vergara-Williamson M, Beynon M, White PD. *Lancet* 2017 Jul 22;390(10092):363-73. [https://dx.doi.org/10.1016%2FS0140-6736\(16\)32589-2](https://dx.doi.org/10.1016%2FS0140-6736(16)32589-2)
- 66) Trial by Error, Continued: More on Graded Exercise from Peter White and The Lancet, David Tuller, *Virology Blog*, 30 June 2017, <http://www.virology.ws/2017/06/28/trial-by-error-continued-more-on-graded-exercise-from-peter-white-and-the-lancet/>
- 67) Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols, Bruce M. Carruthers et al, *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, Volume 11, 2003 - Issue 1, Pages 7-115 http://dx.doi.org/10.1300/J092v11n01_02
- 68) Myalgic encephalomyelitis—adult & pediatric: international consensus primer for medical practitioners. Carruthers BM, Sande MI, Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, et al. *International Consensus Panel* 2012;1-36. <https://bibliotek.dk/da/work/870970-basis%3A51547446>
- 69) Myalgic encephalomyelitis: a review with emphasis on key findings in biomedical research, M Hooper, *J Clin Pathol*. 2007 May; 60(5): 466–471. <https://dx.doi.org/10.1136%2Fjcp.2006.042408>
- 70) Muscle fibre characteristics and lactate responses to exercise in chronic fatigue syndrome, Lane RJ1, Barrett MC, Woodrow D, Moss J, Fletcher R, Archard LC, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Mar;64(3):362-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2169994/>
- 71) Understanding Muscle Dysfunction in Chronic Fatigue Syndrome, Gina Rutherford, Philip Manning and Julia L. Newton, *Journal of Aging Research*, Volume 2016 (2016), Article ID 2497348, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2497348>
- 72) Cellular bioenergetics is impaired in patients with chronic fatigue syndrome, Cara Tomas , Audrey Brown, Victoria Strassheim, Joanna Elson, Julia Newton, Philip Manning, *Plos One*, October 24, 2017, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186802>