



SUNDHEDSSTYRELSEN

Kronisk træthedssyndrom/ Myalgisk Encephalomyelit

Revideret kapitel 3.20 fra: "Fysisk aktivitet –
håndbog om forebyggelse og behandling", 2011



2016

Kronisk træthedssyndrom/ Myalgisk Encephalomyelit

Revideret kapitel 3.20 fra: Fysisk aktivitet – håndbog om forebyggelse og behandling, 2011

© Sundhedsstyrelsen, 2011 (2016).

Udarbejdet for Sundhedsstyrelsen af Bente Klarlund Pedersen, Københavns Universitet.

Fagredaktion: Lisa von Huth Smith, Sundhedsstyrelsen

Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S

URL: <http://www.sst.dk>

Sprog: Dansk

Version: 4.0 (revideret fra 3.1)

Versionsdato: 11. april 2016

Format: PDF

Foto: Ernst Tobisch og Lars Møller

Layout: Rosendahls A/S



3.20 Kronisk træthedssyndrom/ Myalgisk Encephalomyelitis

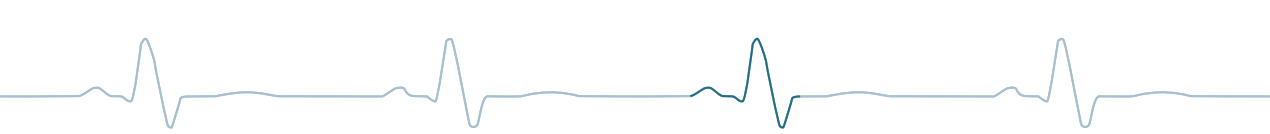
Baggrund

Udtrykkene kronisk træthedssyndrom (CFS) og Myalgic Encephalomyelitis (ME) er blevet anvendt til at beskrive en multisystemisk tilstand karakteriseret ved kronisk invaliderende træthed og forskellige andre symptomer. Udtrykket CFS blev indført i 1980'erne som konsekvens af, at det ikke havde været muligt at identificere et kausalt link til infektion med Epstein-Barr virus (1;2). Andre betegnelser, herunder postviralt træthedssyndrom og kronisk trætheds immun-dysfunktion syndrom, blev også anvendt i forsøg på at associere symptomkomplekset med mulige underliggende årsager (1-4).

Der forefindes internationale konsensusrapporter, der advokerer for udtrykket ME fremfor CFS, idet ME ifølge sådanne rapporter i højere grad afspejler en mulig underliggende sygdomsproces, der involverer inflammation og neuropatologi (5;6), men der er generel enighed om, at der ikke findes en entydig patogenetisk årsag til de symptomer, der er beskrevet ved CFS/ME (7). Bortset fra neuropsykologiske undersøgelser af de beskrevne kognitive deficits (8) er kun få neurologiske symptomer beskrevet i enkelte kasuistikker (9). Tilsvarende har strukturelle abnormaliteter ikke kunnet bekræftes billeddiagnostisk, omend pilotstudier med få patienter har kunnet finde forskelle ved MR-spektroskopi (10)

De sidste årtiers forskning har resulteret i talrige studier, der har indiceret mulige virale, immunologiske, inflammatoriske, neurologiske, endokrinologiske eller metaboliske årsager, men det har været karakteristisk, at disse fund ikke har kunnet bekræftes i gentagne undersøgelser (11). Sidstnævnte kan afspejle, at det symptomkompleks, der er beskrevet for CFS, dækker over mange forskellige tilstande og ætiologier, og at der kan forekomme sekundær comorbiditet af såvel fysiologisk som psykologisk patogenese.

Det er dog sandsynligt, at infektioner kan trigge CFS/ME (12). Et ændret cytokinmønster er imidlertid ikke i sig selv ensbetydende med immunsygdom, men kan fx være sekundært til overvægt og fysisk inaktivitet (13). Sammenfaldet af symptomerne ved CFS/ME og inflammatoriske sygdomme har givet mistanke



om en underliggende inflammatorisk patogenese. Adskillige proinflammatoriske cytokiner har været undersøgt i serum, men ingen resultater har kunnet bekræftes i større studier (14). Dette kan skyldes stor variation i undersøgelsesmetoder og prøvehåndtering, men ligeledes en stor variation i studiepopulationen pga. varierende diagnostiske kriterier. Kun få har registreret inflammatoriske komponenter i spinalvæsken såsom pleocytose og ændringer i cytokinekspressionen (15), og disse fund har indtil nu ikke kunnet bekræftes i større studier.

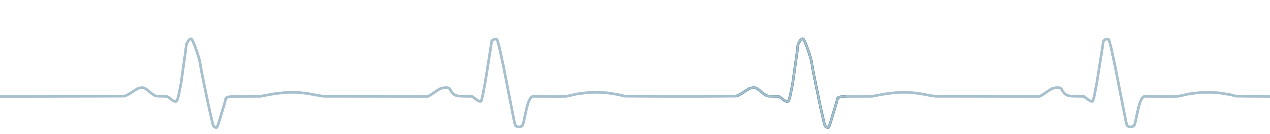
Ændret stofskifte i muskelceller fra patienter med CFS er beskrevet i et mindre studie (16), men tilsvarende ændringer er også fundet hos personer med en inaktiv livsstil og insulinresistens (17;18). Samlet set er der således på nuværende tidspunkt kun få holdepunkter for at årsagen til CSF/ME skal findes indenfor det neurologiske, inflammatoriske eller metaboliske område.

En nylig rapport fra "Institute of Medicine (IOM)" foreslår betegnelsen systemic exertion intolerance disease (SEID). Rapporten fokuserer på den negative effekt som fysisk, kognitiv eller følelsesmæssig anstrengelse kan have på patienter med denne tilstand og beskriver, at der er tale om en kompleks og alvorlig lidelse, for hvilken specifikke årsager ikke er fastlagt (19). Sidstnævnte definition afgrænser en gruppe, der potentielt adskiller sig fra de grupper, der er omfattet af andre definitioner (2-5;20-23)

Diagnoserne CFS/ME/SEID er baseret på kliniske kriterier, der forsøger at afgrænse et symptomkompleks fra andre sygdomstilstande, der er kendetegnet ved træthed. Der forefindes i dag ni offentliggjorte definitioner (2-5;19-23).

Den første blev oprettet ved Centers for Disease Control and Prevention (CDC) i 1988 (2), og IOM foreslog den niende definition i februar 2015 (19). Alle definitioner omfatter vedvarende træthed, der ikke kan henføres til en kendt underliggende medicinsk tilstand, samt yderligere kliniske tegn og symptomer, der ikke alle behøver at være til stede for at etablere diagnosen (24).

Imidlertid har der ikke været nogen konsensus om, hvilke, om nogen, af disse kliniske kriterier, der skal betragtes som en referencestandard. Variationen i definitionerne af CFS/ME indebærer, at de måske beskriver forskellige tilstande, hvilket naturligvis komplicerer muligheden for diagnostik og behandling samt forskning. Afhængigt af hvilken definition man anvender, finder man således prævalenser af CFS/ME i USA fra 0,3 % til 2,5 % (1;25;26).



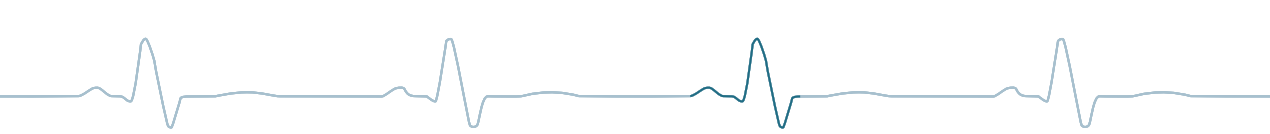
Blandt de til dato mest anvendte definitioner er CDC-definitionen (1). Denne definition omfatter pludselig opstået træthed af mindst 6 måneders varighed, der reducerer patientens aktivitet med mindst 50 % samt udelukkelse af andre kendte årsager til træthed. Herudover tilstedeværelse af enten 8 symptomkriterier eller 6 symptomkriterier og 2 objektive kriterier. Symptomkriterierne er: feber mellem 37,5 og 38,6 C; ondt i halsen; ømme hævede lymfeknuder; uforklarlig muskelsvaghed; muskelsmerter; langvarig træthed efter fysisk aktivitet; hovedpine; ledsymptomer uden objektive forandringer; neuropsykologiske klager; søvnforstyrrelser; akut debut af symptomer. Objektive kriterier er: vedvarende feber; ikke-eksudativ pharyngitis; palpable og ømme lymfeknuder på hals eller i aksiller. Ud fra et internt medicinsk/infektionsmedicinsk synspunkt udgør gruppen med vedvarende feber en distinkt undergruppe, der bør udredes efter gængse retningslinjer for feber af ukendt årsag og ikke klassificeres som CFS/ME.

De såkaldte Oxford-kriterier afviger på nogle punkter fra CDC-kriterierne og har især været anvendt i forskningsøjemed (2). Diagnosen er primært en eksklusionsdiagnose. Oxford-kriterierne inkluderer dels CFS af ukendt ætiologi og præsenterer samtidigt en subtype af CFS, kaldet post-infektøs fatigue syndrome (PIFS), som er associeret med en verificeret persisterende eller overstået infektion. En væsentlig forskel på CDC-kriterierne og Oxford-kriterierne er, at sidstnævnte fastslår, at trætheden skal afficere både fysisk og mental funktion, hvilket udfordrer det differentialdiagnostiske grænseland til psykisk sygdom.

Den nye IOM definition foreslår, at diagnostiske kriterier omfatter: 1. En betydelig reduktion eller forringelse hvad angår erhvervs-mæssige, uddannelses-mæssige, sociale eller personlige aktiviteter, som varer i mere end 6 måneder, og er ledsaget af træthed, som er dyb og som ikke har været der tidligere og som ikke er resultatet af igangværende overdreven anstrengelse, og ikke lindres ved hvile. 2. Utilpashed efter anstrengelse. 3. Uforfriskende søvn. Mindst en af de to følgende manifestationer er også påkrævet: 1. Kognitiv svækkelse eller 2. Orto-statisk intolerance.

Ifølge et nyligt review er ingen af de tilgængelige definitioner imidlertid indgående blevet testet med henblik på, om de differentierer en gruppe, der kan adskilles fra patienter med andre sygdomstilstande (7).

Tidligere studier har beskrevet, at CFS/ME ofte optræder hos unge voksne. Rationen mellem forekomsten hos kvinder og mænd er 2:1. Syndromet optræder eller erkendes sjældent i grupper med lav social status. Symptomerne progredier-




er sjældent, hvorimod der er en vis tendens til spontan regression. Konditionen og den generelle muskelstyrke hos patienter med CFS er sammenlignelig med den, man finder hos inaktive jævnaldrende (3;4).

Et review fra 2015 gennemgår de farmakologiske behandlingsmuligheder for CFS/ME (27). Der findes ni placebo-kontrollerede medikamentelle studier, der har vurderet effekten af Rintatolimod (28;29), valganciclovir (30), galantamin (31), hydrocortison (32), hydrocortison plus fludrocortison (33), IgG (34), isoprinosin (35) og fluoxetin (36). Disse farmaka har været afprøvet i forskningsøjemed, men CFS/ME er ikke en indikation for behandling med disse. Det immunmodulerende stof Rintatolimod (Ampligen) havde positiv effekt på fysisk aktivitet i sammenligning med placebo (n = 324), men samlet var der lav evidens for en effekt, og Rintatolimod er ikke registreret til behandling af CFS. I et mindre studie med valganciclovir blev 30 personer inkluderet, som alle havde antistoftitre forenelige med en mulig viral patogenese. Der var nogen bedring af træthedssymptomer i behandlingsgruppen. Øvrige studier var uden væsentlige signifikante fund.

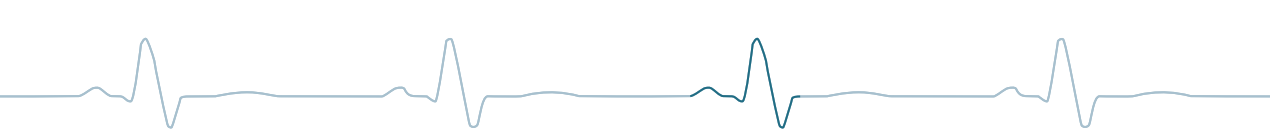
Evidensbaseret grundlag for fysisk træning

Et Cochrane Review fra 2015 (37) inkluderede otte randomiserede, kontrollerede studier omfattende 1518 personer med CFS i henhold til CDC-kriterier (3 studier) og Oxford-kriterier (5 studier). Den fysiske træning var 12 til 26 uger. Syv studier anvendte en variation af aerob træning såsom gang, cykling, svømning og dans ved forskellige intensiteter, et studie anvendte styrketræning. Forfatterne konkluderede, at patienter med CFS generelt har positiv effekt af graderet trænings-terapi, føler sig mindre trætte, har bedre søvnkvalitet og bedre fysisk funktion. Man kunne ikke drage konklusioner, hvad angik en effekt på smerter og depression. Der var ingen evidens for en forværring af symptomer.

Forfatterne til en større undersøgelse (38) beskriver, at baggrunden for studiet var, at cognitive behaviour therapy (CBT) og graded exercise therapy (GET) tidligere havde været vist at være effektive i behandlingen af CFS, men at patientforeninger rapporterede, at disse behandlinger kunne være skadelige for patienterne. Studiet anvendte Oxford-kriterier for CFS. Patienter (n=641) med CFS blev randomiseret til *specialist medical care* (SMC) alene eller sammen med *adaptive pacing therapy* (APT), CBT eller GET. Primære endepunkter var træthed og fysisk funktion målt i op til 52 uger. Alle alvorlige reaktioner blev noteret. I sammenligning med SMC alene var mean fatigue scores ved 52 uger 4,3 (95 % CI: 1,8 til 5,0) points lavere ved CBT (p = 0,0001) og 3,2 (95 % CI:



1,7 til 4,8) points lavere for GET ($p = 0,0003$), men var ikke forskelligt for APT ($p = 0,38$). Sammenlignet med SMC alene, var gennemsnitlig fysisk funktion score 7,1 (95 % CI: 2,0 til 12,1) points højere for CBT ($p = 0,0068$) og 9,4 (95 % CI: 4,4 til 14,4) points højere for GET ($p = 0,0005$), men var ikke forskellig for APT ($p=0,18$). Sammenlignet med APT var CBT og GET associeret med mindre træthed (CBT $p = 0,0027$; GET $p = 0,0059$) og bedre fysisk funktion (CBT $p=0,0002$; GET $p<0,0001$). Det fremgår imidlertid af dette studie, at de positive ændringer, der ses efter et træningsforløb, er af forholdsvis beskeden karakter. Over det år, der måles på, ændrer den fysiske funktion i kontrolgruppen sig med 11,6 point (på SF-36 fysisk funktion skala, der går fra 0-100); de ændrer sig i gennemsnit fra 39,2 til 50,8 efter et år. De patienter, der tilbydes træning, ændrer sig fra 36,7 til 57,7, dvs. 21,0 point i samme tidsrum. Det er naturligvis positivt, at der sker en bedring, men det er også en pointe, at begge grupper scorer ganske alvorligt lavt efter behandlingsåret, hvis man sammenligner med normalbefolkningen. I undersøgelsesgruppen er gennemsnitsalderen 38 år, og til sammenligning er den gennemsnitlige SF-36-score for 38-årige i normalbefolkningen 90,9 (canadiske normer). Patienterne er altså blevet bedre, men er stadig meget dårligere fungerende end normalbefolkningen; de er langt fra raske. Subgruppeanalyser af 427 deltagere, der opfyldte internationale kriterier for CFS fra 2003 (39) og 329 deltagere med "London kriterier" for myalgic encephalomyelitis (20) gav samme resultater. Alvorlige reaktioner blev noteret hos 2 (1 %) ud af 159 deltagere i APT gruppen, tre (2 %) ud af 161 i CBT gruppen, to (1 %) ud af 160 i GET gruppen, og to (1 %) ud af 160 i SMC-alene gruppen. Man kunne således konkludere, at både CBT og GET sikkert kan adderes til SMC og at begge interventioner moderat forbedrer tilstanden for personer med CFS, mens APT ikke var effektivt. Den positive effekt af 1 års interventioner med CBT og GET var bevaret efter 2,5 års opfølgning. På dette tidspunkt var der imidlertid ikke længere signifikant forskel på de fire randomiseringsgrupper (40). Mens de behandlede grupper altså står stille i symptomniveau efter det første års fremgang, kommer kontrolgruppen sig efterfølgende væsentligt og bliver signifikant bedre end ved behandlingsforsøgets start. De scorer efter 2½ år 57,4 på SF-36 fysisk funktion skalaen – dvs. næsten nøjagtigt det samme som dem, der modtog GET-træningen. De er dog heller ikke på nogen måde raske.



En metaanalyse (27) af tre studier, der inkluderede GET(38;41;42), konkluderede, at GET forbedrede den fysiske funktion og resulterede i mindre træthed og forbedret arbejdsevne.

Et studium omfattede 136 patienter, der blev randomiseret til 4 grupper: gradueret fysisk aktivitet og fluoxetine (antidepressiv behandling); gradueret fysisk aktivitet og placebo; fremmøde og fluoxetine; fremmøde og placebo. Grupperne, der udførte gradueret fysisk træning, havde mindre træthed og bedre kondition, mens fluoxetine udelukkende påvirkede depressionssymptomer (6).

Et studium randomiserede 148 patienter med CFS til fysisk træning eller kontrol (5). Kontrolgruppen modtog ingen specifik behandling eller intervention. Den ene interventionsgruppe gennemgik 2 individuelle træningsgange, hvor betydningen af fysisk aktivitet blev forklaret; en anden gruppe modtog herudover 7 telefonopkald, hver af 30 minutters varighed over 3 måneder, hvor de fik forklaret betydningen af progressiv træning. Den sidste gruppe fik 7 konsultationer over 3 måneder med samme funktion som telefonopringningerne. Denne undersøgelse evaluerede ikke kondition eller muskelstyrke, men patienternes fysiske formåen i dagligdagen blev vurderet efter 3, 6 og 12 måneder. Der var positiv effekt i alle interventionsgrupper, men ingen forskel på dem, der fik megen versus mindre instruktion, eller på dem, der fik telefonopringning versus personlig kontakt. 69% af patienterne i interventionsgrupperne opnåede tilfredsstillende fysisk funktion sammenlignet med 6% af kontrolpersonerne. Der var ligeledes positiv effekt på træthed, humør, søvnmønster og evne til at klare sig i dagligdagen. Undersøgelsen tillod principielt ikke at vurdere, om det var den psykologiske opbakning/kontakt eller det ændrede fysiske aktivitetsmønster, der resulterede i bedre livskvalitet.

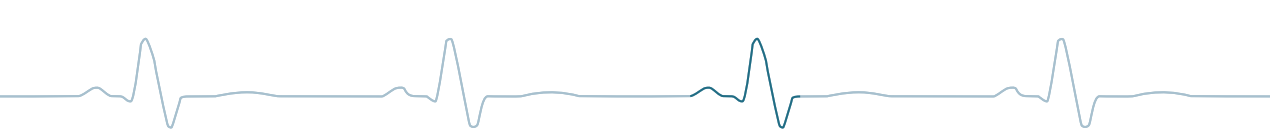
Hverken qigong træning (43;44) eller ortostatisk hjemmetræning (45) var effektive i behandlingen af symptomerne ved CFS.



Træningsmængde og træningstype

Der er beskeden til moderat evidens for positiv effekt af fysisk træning, heriblandt især graderet træning, der sigter mod at bryde deconditionering. Den graderede træning starter ved lav intensitet og øges gradvist til moderat intensitet, ligesom varigheden af den fysiske aktivitet øges gradvist. Der findes ingen





studier, der kan udsige effekten af træning hos personer, der opfylder den nye definition foreslået af IOM.

Mulige mekanismer

En teori går på, at den fysiske træning bryder en tilstand af dekkondition. Træthed som følge af dårlig kondition begrænser patientens fysiske formåen. Træningen har til formål at øge konditionen, hvorved trætheden aftager. Træningen øger muskelstyrken, hvorved patienten bliver bedre til at klare dagligdagen. Herudover er det sandsynligt, at patienten opnår en psykologisk effekt ved at erfare, at fysisk aktivitet ikke nødvendigvis medfører yderligere træthed. En anden teori går på, at personer med CFS har et overfølsomt central nervesystem og at træningen desensitiverer nervesystemet, således at fysisk træning og andre stimuli efterhånden tåles bedre (46).


Ordination

Den fysiske træning skal individualiseres, alene af den grund, at CFS/ME dækker over en meget bred vifte af definitioner og formentlig en meget bred vifte af årsagskæder.

Den fysiske aktivitet kan være alle former for gradueret aerob og anaerob træning, som superviseres ved regelmæssig fremmøde hos terapeut og med fordel kan foregå på hold. Træningen kan evt. kombineres med kognitiv adfærdsterapi. Herudover kan øget fysisk aktivitet integreres i dagligdagen. Der startes ved lav intensitet som gradvist øges til moderat intensitet, ligesom varigheden af den fysiske aktivitet øges gradvist. Det væsentlige er at motivere patienten til at bryde en fysisk inaktiv livsstil.

Kontraindikationer

Der er ingen generelle kontraindikationer (37). I de nye IOM kriterier indgår det i definitionen, at patienterne bliver dårlige efter fysisk aktivitet. Andre patientgrupper udviser ligeledes udpræget intolerance over for fysisk aktivitet, fx patienter med hjerteinsufficiens og KOL. Disse patientgrupper er imidlertid trænerbare, og der er samlet set ikke evidens for at ekskludere personer, der opfylder IOM kriterierne, fra gradueret fysisk træning, men der skal tages individuelle hensyn, og træningen skal individualiseres.




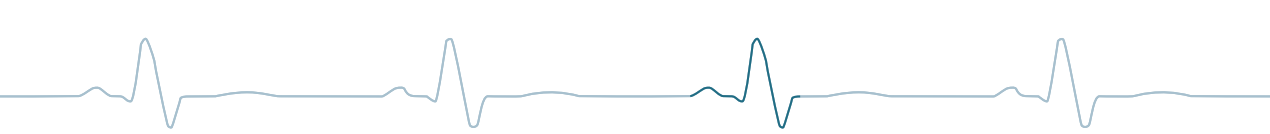
CDC-kriterierne omfatter også patienter med feber og Oxford-kriterier indfører PIFS, der er relateret til infektion. Patienter med feber og persisterende infektion udgør distinkte grupper, og der henvises her til de forholdsregler, der er beskrevet i kapitlet om akutte infektioner.




Referenceliste

- (1) Jason LA, Brown A, Clyne E, Bartgis L, Evans M, Brown M. Contrasting case definitions for chronic fatigue syndrome, Myalgic Encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and myalgic encephalomyelitis. *Eval Health Prof* 2012 Sep;35(3):280-304.
- (2) Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberger LB, Straus SE, et al. Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med* 1988 Mar;108(3):387-9.
- (3) Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 1994 Dec 15;121(12):953-9.
- (4) Carruthers BM, Jain AK, Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner A. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *J Chronic Fatigue Syndr* 2003;11:7-115.
- (5) Carruthers BM, Sande MI, Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med* 2011 Oct;270(4):327-38.
- (6) Carruthers BM, Sande MI, Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, et al. Myalgic encephalomyelitis—adult & pediatric: international consensus primer for medical practitioners. *International Consensus Panel* 2012;1-36.
- (7) Haney E, Smith ME, McDonagh M, Pappas M, Daeges M, Wasson N, et al. Diagnostic Methods for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Systematic Review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med* 2015 Jun 16;162(12):834-40.
- (8) Santamarina-Perez P, Eiroa-Orosa FJ, Rodriguez-Urrutia A, Qureshi A, Alegre J. Neuropsychological impairment in female patients with chronic fatigue syndrome: a preliminary study. *Appl Neuropsychol Adult* 2014;21(2):120-7.
- (9) Basted AC, Marshall LM. Review of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: an evidence-based approach to diagnosis and management by clinicians. *Rev Environ Health* 2015;30(4):223-49.
- (10) van Der Schaaf ME, Schmits IC, Roerink M, Geurts DE, Toni I, Roelofs K, et al. Investigating neural mechanisms of change of cognitive behavioural therapy for chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 2015;15:144.
- (11) Lloyd AR, Meer JW. The long wait for a breakthrough in chronic fatigue syndrome. *BMJ* 2015;350:h2087.
- (12) Hickie I, Davenport T, Wakefield D, Vollmer-Conna U, Cameron B, Vernon SD, et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ* 2006 Sep 16;333(7568):575.
- (13) Benatti FB, Pedersen BK. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation. *Nat Rev Rheumatol* 2015 Feb;11(2):86-97.

- 
- (14) Peterson D, Brenu EW, Gottschalk G, Ramos S, Nguyen T, Staines D, et al. Cytokines in the cerebrospinal fluids of patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Mediators Inflamm* 2015;2015:929720.
 - (15) Blundell S, Ray KK, Buckland M, White PD. Chronic fatigue syndrome and circulating cytokines: A systematic review. *Brain Behav Immun* 2015 Nov;50:186-95.
 - (16) Brown AE, Jones DE, Walker M, Newton JL. Abnormalities of AMPK activation and glucose uptake in cultured skeletal muscle cells from individuals with chronic fatigue syndrome. *PLoS One* 2015;10(4):e0122982.
 - (17) Green CJ, Pedersen M, Pedersen BK, Scheele C. Elevated NF- κ B Activation Is Conserved in Human Myocytes Cultured From Obese Type 2 Diabetic Patients and Attenuated by AMP-Activated Protein Kinase. *Diabetes* 2011 Nov;60(11):2810-9.
 - (18) Scheele C, Nielsen S, Kelly M, Broholm C, Nielsen AR, Taudorf S, et al. Satellite cells derived from obese humans with type 2 diabetes and differentiated into myocytes in vitro exhibit abnormal response to IL-6. *PLoS One* 2012;7(6):e39657.
 - (19) Institute of Medicine. *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Redefining an Illness*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2015. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health 2015.
 - (20) Dowsett EG, Goudsmit E, Macintyre A, Shepherd CB. London Criteria for M.E. Report from The National Task Force on Chronic Fatigue Syndrome (CFS), Post Viral Fatigue Syndrome (PVFS), Myalgic Encephalomyelitis (ME). *Westcare*; 1994. s. 96-8.
 - (21) Jason LA, Evans M, Porter N, Brown M, Brown A, Hunnell J, et al. The Development of a Revised Canadian Myalgic Encephalomyelitis Chronic Fatigue Syndrome Case Definition. *American Journal of Biochemistry and Biotechnology* 2010;6(2):120-35.
 - (22) Reeves WC, Wagner D, Nisenbaum R, Jones JF, Gurbaxani B, Solomon L, et al. Chronic fatigue syndrome-a clinically empirical approach to its definition and study. *BMC Med* 2005;3:19.
 - (23) Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE, Borysiewicz LK, Clare AW, David A, et al. A report-chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *J R Soc Med* 1991 Feb;84(2):118-21.
 - (24) Jason LA, Brown A, Evans M, Sunnquist M, Newton JL. Contrasting Chronic Fatigue Syndrome versus Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Fatigue* 2013 Jun 1;1(3):168-83.
 - (25) Reyes M, Nisenbaum R, Hoaglin DC, Unger ER, Emmons C, Randall B, et al. Prevalence and incidence of chronic fatigue syndrome in Wichita, Kansas. *Arch Intern Med* 2003 Jul 14;163(13):1530-6.
 - (26) Reeves WC, Jones JF, Maloney E, Heim C, Hoaglin DC, Boneva RS, et al. Prevalence of chronic fatigue syndrome in metropolitan, urban, and rural Georgia. *Popul Health Metr* 2007;5:5.
 - (27) Smith ME, Haney E, McDonagh M, Pappas M, Daeges M, Wasson N, et al. Treatment of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Systematic Review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med* 2015 Jun 16;162(12):841-50.

- 
- (28) Strayer DR, Carter WA, Brodsky I, Cheney P, Peterson D, Salvato P, et al. A controlled clinical trial with a specifically configured RNA drug, poly(I).poly(C12U), in chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 1994 Jan;18 Suppl 1:S88-S95.
 - (29) Strayer DR, Carter WA, Stouch BC, Stevens SR, Bateman L, Cimoch PJ, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized, clinical trial of the TLR-3 agonist rintatolimod in severe cases of chronic fatigue syndrome. *PLoS One* 2012;7(3):e31334.
 - (30) Montoya JG, Kogelnik AM, Bhangoo M, Lunn MR, Flamand L, Merrihew LE, et al. Randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of valganciclovir in a subset of patients with chronic fatigue syndrome. *J Med Virol* 2013 Dec;85(12):2101-9.
 - (31) Blacker CV, Greenwood DT, Wesnes KA, Wilson R, Woodward C, Howe I, et al. Effect of galantamine hydrobromide in chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 Sep 8;292(10):1195-204.
 - (32) McKenzie R, O'Fallon A, Dale J, Demitrack M, Sharma G, Deloria M, et al. Low-dose hydrocortisone for treatment of chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998 Sep 23;280(12):1061-6.
 - (33) Blockmans D, Persoons P, Van HB, Lejeune M, Bobbaers H. Combination therapy with hydrocortisone and fludrocortisone does not improve symptoms in chronic fatigue syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Am J Med* 2003 Jun 15;114(9):736-41.
 - (34) Peterson PK, Shepard J, Macres M, Schenck C, Crosson J, Rechtman D, et al. A controlled trial of intravenous immunoglobulin G in chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1990 Nov;89(5):554-60.
 - (35) Diaz-Mitoma F, Turgonyi E, Kumar A, Lim W, Larocque L, Hyde B. Clinical improvement in chronic fatigue syndrome is associated with enhanced natural killer cell-mediated cytotoxicity: the results of a pilot study with Isoprinosine. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 2003;11:71-93.
 - (36) Wearden AJ, Morriss RK, Mullis R, Strickland PL, Pearson DJ, Appleby L, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled treatment trial of fluoxetine and graded exercise for chronic fatigue syndrome. *Br J Psychiatry* 1998 Jun;172:485-90.
 - (37) Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD003200.
 - (38) 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.
 - (39) Reeves WC, Lloyd A, Vernon SD, Klimas N, Jason LA, Bleijenberg G, et al. Identification of ambiguities in the 1994 chronic fatigue syndrome research case definition and recommendations for resolution. *BMC Health Serv Res* 2003 Dec 31;3(1):25.
 - (40) Sharpe M, Goldsmith KA, Johnson AL, Chalder T, Walker J, White PD. Rehabilitative treatments for chronic fatigue syndrome: long-term follow-up from the PACE trial. *Lancet Psychiatry* 2015 Dec;2(12):1067-74.

- 
- (41) Moss-Morris R, Sharon C, Tobin R, Baldi JC. A randomized controlled graded exercise trial for chronic fatigue syndrome: outcomes and mechanisms of change. *J Health Psychol* 2005 Mar;10(2):245-59.
 - (42) Fulcher KY, White PD. Randomised controlled trial of graded exercise in patients with the chronic fatigue syndrome. *BMJ* 1997 Jun 7;314(7095):1647-52.
 - (43) Chan JS, Ho RT, Wang CW, Yuen LP, Sham JS, Chan CL. Effects of qigong exercise on fatigue, anxiety, and depressive symptoms of patients with chronic fatigue syndrome-like illness: a randomized controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;2013:485341.
 - (44) Ho RT, Chan JS, Wang CW, Lau BW, So KF, Yuen LP, et al. A randomized controlled trial of qigong exercise on fatigue symptoms, functioning, and telomerase activity in persons with chronic fatigue or chronic fatigue syndrome. *Ann Behav Med* 2012 Oct;44(2):160-70.
 - (45) Sutcliffe K, Gray J, Tan MP, Pairman J, Wilton K, Parry SW, et al. Home orthostatic training in chronic fatigue syndrome-a randomized, placebo-controlled feasibility study. *Eur J Clin Invest* 2010 Jan;40(1):18-24.
 - (46) Nijs J, Meeus M, Van OJ, Ickmans K, Moorkens G, Hans G, et al. In the mind or in the brain? Scientific evidence for central sensitisation in chronic fatigue syndrome. *Eur J Clin Invest* 2012 Feb;42(2):203-12.