

ME/CFS: Praktiske anbefalinger om diagnostik og behandling

Af: Carmen Scheibenbogen¹, K. Wittke¹, L. Hanitsch¹, P. Grabowski¹, U. Behrends²

2019

1. Institut für Medizinische Immunologie Charité – Campus VirchowKlinikum Universitätsmedizin Berlin
2. Technische Universität München, Fakultät für Medizin, Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin

ME/CFS er en selvstændig kompleks kronisk sygdom. For det meste udløses den i forlængelse af en infektion som en alvorlig udmattelse og belastningsintolerance, der altid optræder sammen med udtalte fysiske og kognitive symptomer. ME/CFS skal adskilles fra den kroniske udmattelse, som ofte optræder i forbindelse med helt andre sygdomme som kræft og autoimmune sygdomme.

ME/CFS er en hyppigt forekommende sygdom. I Tyskland anslås en prævalens på 0,3 procent i henhold til et tysk sundhedsministerielt studie fra 1993. Disse tal stemmer overens med tal fra andre lande. Sygdomsstart ses oftest i aldersgruppen 11-40 år. Kvinder rammes dobbelt så ofte som mænd. Patienternes forsørgelses-situation er dårlig. Selvom ME/CFS ikke er en sjælden sygdom, er læger ikke fortrolige med sygdomsbilledet, og antallet af u-rapporterede tilfælde og fejldiagnoser er formentligt højt. Der findes stadig ingen målrettede behandlingsmuligheder, der helbreder sygdommen, og hvad de voksne patienter angår, er der for tiden næppe nogen udsigt til bedring eller tilbagevenden til arbejdslivet.

Differentialdiagnoser til ME/CFS

Udmattelsen defineres som en uforholdsmæssig stor fysisk eller mental udmattelse i forhold til den forudgående anstrengelse, og den bedres ikke ved søvn.

Udmattelse er et almindeligt symptom i forbindelse med mange andre medicinske og neurologiske sygdomme med ringe specificitet. ME-udmattelsens differentialdiagnoser er talrige (jf. Tab 1). Hyppige årsager er jernmangel, bivirkninger fra medicin (særligt antidepressiva), kroniske organ-sygdomme, depression og søvnforstyrrelser.

Udmattelse er også et symptom ved mange immunologiske sygdomme, som for eksempel autoimmune sygdomme, kroniske infektionssygdomme eller i forbindelse med immunmodulerende behandlinger med interferon eller immuncheckpoint inhibitorer.

I sammenligning med den udmattelse, som ses kronisk hos cirka 30 % af alle voksne patienter efter endt kræftbehandling, ser det ud til, at en inflammatorisk genetisk komponent spiller en vigtig rolle ved udmattelsen hos ME. En postinfektøs udmattelse indtræder ofte efter en symptomatisk primær infektion med Epstein-Barr-virus (EBV), infektøs mononukleose (kysseysge), men andre infektioner kan også føre til udmattelse af flere ugers eller måneders varighed.

Tysk klinik for ME/CFS

Sygdommen starter oftest akut i forlængelse af en infektion. Diagnosen ME/CFS stilles dog først, når symptomerne har varet i mere end seks måneder (hos børn mere end tre måneder). Den kan også udløses af andre tilstande, som fx traumer på halshvirvelsøjlen eller en operation. Sympto-

merne kan dog også komme snigende. Ofte falder sygdomsdebut sammen med en periode med fysisk eller mental anstrengelse. Udover ofte vedvarende infektionsassocierede symptomer, såsom en influenzaagtig fornemmelse, halssmerter, ømme lymfekirtler og subfebrile temperaturer, er der koncentrations- og hukommelsesproblemer, problemer med at finde ord og artikulationsforstyrrelser, sensorisk overfølsomhed (overfølsomhed over for lys, lyd og dufte) såvel som psykomotorisk svækkelse, som er de mest udtalte symptomer.

På grund af de neurokognitive symptomer bruges som oftest den engelske betegnelse Myalgisk Encephalomyelitis (ME). Betegnelsen CFS/ME ses også anvendt.

Søvnforstyrrelser

På trods af den kroniske udmattelse ses ofte alvorlige søvnforstyrrelser. Længere hvilepauser giver ikke patienten nogen restitution. Andre symptomer er led- og muskelsmerter, hovedpiner, som ikke alle patienter oplever, eller som ikke optræder på samme måde hos alle patienter. Mange patienter oplever generaliserede smerter, som man ser i forbindelse med fibromyalgi. Et karakteristisk symptom ved sygdommen er den forværring, som opstår ved selv lettere anstrengelser med timers eller dages forsinkelse, den såkaldte Post Exertional Malaise (PEM), der kan vare ved i mange dage eller uger. Mange patienter lider af hyppige infektioner eller nyopståede allergier.

De vigtigste differential diagnoser til ME/CFS

Reumatologi	Endokrinologi / Gynækologi	Hæmatologi / Onkologi	Infektioner	Gastroenterologi	Neurologi/ Psykiatri
Udifferentieret kollagenose	Diabetes mellitus	Anæmi	Kronisk hepatitis	Kronisk tarmbetændelse	Depression
Polymyalgia rheumatica	Hypothyreose Lyme	Cancer-relateret fatigue	Borreliose	Cøllaki	Multipel Sklerose
Lupus (SLE)	Hashimoto Threoiditis*	Hæmokromatose	HIV Infektion	PBC/PSC	Myasthenia gravis
Sjögren Syndrom	Morbus Addison	ITP	Kronisk Sinusitis	M. Meulengracht	Parkinson/ Alzheimer
Sarkoidose	Hypercalcæmi	Checkpoint inhibitorer	Kroniske Enterovirusinfektioner		Søvnforstyrrelser
M Morbus Bechterew / psoriasisartrit	Endometriose*				Cervikal Spinalstenose / HWS Piskesmældsskade
Fibromyalgi*					ADHS

*Kan optræde komorbidi med ME/CFS.
 IBS = Kronisk betændelsestilstand i tarmen
 PBC/PSC = primær biliær skleroserende kolangitis
 ITP = idiopatisk trombocytopenisk

Infektionerne trækker ofte i langdrag og fører til en forværring af alle symptomer. Der findes ofte symptomer på autoimmun dysfunktion, der kan vise sig ved takykardi, orthostatisk intolerance, svimmelhed, åndedrætsbesvær, tør mund, tarm-og blærekatar.

En ubehandlet ME/CFS er for det meste kronisk og fører hos mange af de ramte til et liv uden for arbejdsmarkedet. I studier af prognosen for ME/CFS opnåede 40 % af de voksne patienter i forløbet en forbedring (mellem 8 og 63 procent), 8 procent har genoptaget deres arbejde.

Patomekanismer i forbindelse med ME/CFS

Man har endnu ikke fundet den nøjagtige sygdomsårsag til sygdommen. ME/CFS betragtes af de fleste læger og forskere som en multisystemisk sygdom med dysregulering af immunsystemet, nervesystemet og det cellulære energistofskifte.

ME/CFS klassificeres i ICD-10 og 11 som en sygdom i nervesystemet under G93.3 eller 8E49. Hos de fleste patienter begynder sygdommen med en infektion. Udover EBV er sygdomme som herpes simplex virus type 1 (HSV-1) og human herpesvirus type 6, enterovirus, influenza, borrelia, klamydia, legionella og q-feber beskrevet som sygdomsudløsende triggere.

Selvom ME/CFS ofte starter i forbindelse med en infektion, og mange patienter har vedvarende infektionssymptomer, er det kun muligt at påvise en aktiv infektion hos en lille del af patienterne. Patogenetisk formodes ME/CFS-sygdomstilfælde, der udløses af en infektion, at være en forstyrret immunregulering med autoimmunitet. Mange patienter lider under autonome funktionsforstyrrelser med (kropspositionsafhængig) takykardi, irriteret tarmsystem, åndedrætsbesvær og temperaturfølsomhed.

Flere studier har vist en forstyrret (hjerne)kar/kredsløbsregulering med endothelial dysfunktion og cerebral hypoperfusion. Flere aktuelle studier viser metaboliske forstyrrelser, der svarer til et formindsket energistofstifte specielt i muskulaturen. Udmattelsens patomekanisme er alt efter sygdomsgrad forskellig. Imens pro-inflamatoriske cytokiner, særligt Interleukin-1 (IL-1) og tumornekrose-faktor (TNF), spiller en rolle ved tumorrelateret udmattelse og også ved autoimmune sygdomme, er dette ikke tilfældet ved ME/CFS.

Diagnostik

ME/CFS defineres indtil videre ud fra kliniske symptomer. De canadiske konsensuskriterier (CCC) bliver oftest brugt til diagnostik internationalt. Disse canadiske kriterier findes i en tysk oversættelse på Charité Fatigue Centrums website <https://cfc.charite.de> og i en dansk på www.me-foreningen.dk.

ME/CFS-diagnosen kan først stilles, efter at symptomerne har varet i mindst seks måneder. Det mest påfaldende kliniske billede hos de alvorligt syge patienter er blegheden, og det nogle gange let hævede ansigt, samt de kolde hænder og den svedig hud.

Udmattelsen er først og fremmest et subjektivt symptom. Symptomernes sværhedsgrad kan bedømmes med spørgeskemaer som f.eks. SF-36 hvad angår den fysiske funktionsevne eller med Chalder Fatigue-skalaen. Den formindskede muskelkraft kan måles med et håndkrafts-dynamometer. Man ser ofte takykardi ved hvile, en lejeafhængig (postural) takykardi (= øget puls > 30/minutter i stående position) som findes hos cirka 20 procent af patienterne og kan objektiviseres ved pulsmåling fra liggende til stående. De alvorligt syge er bundet til sengen og ofte også ekstremt følsomme over for lys og lyd.

Der bør indhentes en grundig sygehistorie med særlig opmærksomhed på spørgsmål om flåtbid og udlandsophold. I forbindelse med en anamnese om flåtbid bør man også gennemføre en ELISA-test for borrelia, og, hvis den er positiv, også en Western Blot test. En lille del af patienterne lider af en hyppigt recidiverende HSV-1, HSV-2 eller Varizella-zoster virusinfektion, ved tvivlstilfælde kan en PCR af blæreindhold udføres. Hos en del af patienterne påviste man serologisk en nylig EBV-førstegangsinfektion, som sygdomsudløser. En EBV-infektion findes dog sjældent hos ME/CFS. Efter egne undersøgelser kan man hos cirka 10% af voksne ME/CFS-patienter påvise en let forhøjet EBV-last middel PCR i blodet og ved yderligere 10% finder man en påfaldende EBV-serologi med positiv EBV-VCA-IgM eller EA-IgG som mulig udtryk for en bagvedliggende reaktivering. Ved hyppige bakterielle åndedrætsinfektioner bør en dyrkningsprøve med resistensbestemmelse foretages. Hos patienter med en udløsende enteritis eller myokarditis bør der udføres en serologisk test for enterovirus såvel som en test af afføring og spyt. Ved kontakt med dyr og sygdom med høj feber bør der også udføres en serologisk test for at undersøge q-feber-infektion, som sjældent er kronisk.

Autoimmune sygdomme optræder oftere hos patienter og familier med ME/CFS. En ledsagende Hashimoto Thyreoiditis findes hos mellem 10-20%. Antinukleære antistoffer (ANA) er forhøjede hos cirka 20 % og der bør udredes yderligere for bindevævssygdom (kollagenose). Ved Sicca-symptomatik bør Sjögren-syndrom udelukkes, som også kan ledsages af alvorlig udmattelse. Når der foreligger neurologiske symptomer (hyppigst paræstesi, brænden, muskeltræknings, restless legs, tydelige kognitive begrænsninger) bør en neurologisk undersøgelse foretages. Hos en del af patienterne kan man ved biopsi påvise en småfiber neuropati. Mange patienter fortæller om et irriterbart tarmsystem, koloskopiresultatet er hos ME/CFS typisk meget lidt påfaldende.

Der findes endnu ingen biomarkør for ME/CFS. Betændelsesparametre som C-reaktivt protein (CRP) og blodsænkningshastighed er normale. Hos cirka en tredjedel af patienterne finder man mangel på immunoglobulin, hoved- eller underklasser. Hos cirka 10% af patienterne finder man dog også en polyklonal øgning af immunoglobulin. Der findes forskellige laboratorieparametre, der kan være påfaldende hos patienter med ME/CFS, der endnu ikke er blevet bekræftet i studier. Forhøjede autoantistoffer mod adrenerge og muskarine receptorer kan påvises hos en del af patienterne.

Til afgrænsning i forhold til andre former for udmattelse, henvises også til artiklen træthed i Harrison. Der bør altid foretages supplerende diagnostik for at udelukke andre interne og komorbide sygdomme, som kan føre til udmattelse. Der findes et forslag til trinvis diagnostik i tabel 2. Næsten alle med ME/CFS lider af søvnforstyrrelser, alligevel bør der ved tegn på obstruktiv søvnapnø foretages en udredning på et søvnlaboratorium. Depression er en vigtig differentialdiagnose ved langsomt opstået sygdomsstart. På trods af den kroniske sygdom, som belaster mange patienters tilværelse, er de flest patienter dog ikke depressive. Diagnosen ME/CFS er ikke altid let at stille eller afgrænse, når sygdommen ikke er startet med en infektion, eller når der ikke foreligger komorbiditeter.

Behandling

ME/CFS er en kronisk sygdom, og der findes indtil nu ingen medicin til en kausal behandling. Behandlingen af ME/CFS har derfor indtil videre fokus på symptomer og tilstræber at lindre sygdomssymptomer og at undgå overanstrengelse, der fører til en forværring af lidelsen, og behandle infektioner og andre grunde til immunaktivering samt at afhjælpe mangeltilstande. Ved hjælp af symptombehandling, stressreduktion og aktivitetstilpasning kan der på lang sigt opstå en bedring. Ved aktivitetstilpasning forstås overholdelse af et individuelt belastningsniveau, så man undgår overbelastning, der medfører PEM. ME/CFS-patienter skal derfor som det allerførste lære at tilpas-

se deres livsstil til sygdommen og fordele spidsbelastninger i hverdagen. Muligvis kan prognosen også påvirkes i gunstig retning med denne præventive aktivitetstilpasning. Afspændingsteknikker er også en vigtig byggesten i behandlingen. Den ofte ledsagende overfølsomhed kan imødegås med høreværn (f.eks. ørepropper, akustisk filter), solbriller og skærmbryllere. Den hyppige og tilbagevendende PEM kan give udpræget mental udmattelse med tristhed, ængstelighed og generel usikkerhed som kræver stor social støtte samt støtte fra pårørende, læger samt behandleres opmærksomhed. Selvhjælpsgrupper og -fora kan være en støtte. Alt i alt kan psykosocial støtte også være prognosebestemmende.

ME/CFS: Anbefalinger til en ambulant trindiagnostik

TRIN 1	Sygehistorie	Varighed, udløsende begivenhed, alvorlige følgesymptomer, følgesygdomme
	Laboratorie	Blodbilledet, TSH, CrP, Levertænder, Glucose, Kreatinin, Ferritin
TRIN 2	Sygehistorie	Søvnforstyrrelser, Depression (f.eks. PHQ9) Mulige bivirkninger af medicin
TRIN 3	Videregående symptomeorienteret diagnostik > 6 måneder fra infektionsstart anvendes Canadakriterierne anvendes til at stille ME/CFS diagnosen	

Ved de hyppigt forekommende søvnforstyrrelser er Melatonin 2 til 5 mg. (Cirkadin som depotform) ofte virksom. Også førstegenerations antihistaminer, Tryptophan eller Doxepin i lavdosis (begynd med 2,5 til 5 mg) kan hjælpe. Til behandling af alvorlige smerter kan et forsøg med Pregabalin give mening såvel som en multimodal smerteterapi. Hos patienter med depression er et behandlingsforsøg med antidepressiva eller kognitiv terapi berettiget. Enkelte neuromodulatoriske medikamenter viste sig at være virksomme i små studier. En vigtig byggesten i behandlingen er infektionskontrollen. Hos patienter, der ofte lider af herpesvirusrecidiver, kan man afprøve om en suppressionsterapi kan føre til en almen bedring (med Aciclovir 2 x 200 mg eller Valaciclovir 1 til 2 x 500 mg over mindst 8 uger, som er tilladt ved HSV2.) Patienter, der får hyppige bakterielle infektioner i luftvejene, bør behandles målrettet. Hos nogle patienter, der lider af immunglobulinmangel og hyppige bakterielle infektioner, er der indikation for en immunglobulin-G-Substitution. Disse kan foretages subkutant derhjemme. En længerevarende antibiotisk terapi ledte hos mange voksne patienter til bedring (azithromycin 3 x 500 mg om ugen over seks uger; Minocyclin eller Doxycyclin 1 x 100 mg over tre måneder ved ME/CFS efter en q-feberinfektion. Virkningen af disse antibiotika kan muligvis også føres tilbage til deres immunmodulatoriske effekt. Også behandlingen af de allergier, som ofte ses sammen med sygdommen, er vigtig.

Oftentimes lider patienter med ME/CFS af en takykardi, der forværres i oprejst stilling (HF-stigning > 30/Min = POTS). Her kan øget væske- og saltindtag eller også regelmæssig kogesaltinfusion hjælpe med at forbedre den ofte eksisterende hypovolæmi. Mange patienter tager kosttilskud for at forbedre energistofskiftet. Indtil nu findes der kun få kliniske studier i forhold til disse substansers

virksomhed på ME/CFS. Små kliniske studier har vist positive data for Ribose, Carnitin, Coenzym Q10 og NADH. Også magnesiumtilskud på 300 til 500 mg dagligt hjælper mange patienter. En jern-, folsyre-, vitamin B12- og vitamin D-mangel skal behandles. Kosten bør være proteinrig og indeholde rigelig med umættede fedtsyrer, for eksempel i form af Omega3-fedtsyrer og valnødder. Der opstår ofte fødevarerintolerancer så kulhydrater og specielle FODMAP-diæter og gluten tolereres ofte dårligt. Loppefrøskaller kan hjælpe mod et irriteret tarmsystem. Aktuelle studier viser, at ved siden af nedsættelsen af umættede fedtsyrer nedsættes også fosfolipider, der blandt andet findes i æggeblomme og soja. For de alvorligt syge patienter er det at indtage føde så anstrengende, at patienterne er henvist til sondemad.

To norske studier viste virkning hos over halvdelen af patienterne ved brug af det B-celle-deleterende antistof Rituximab. Resultaterne af dette offentliggjorte multicenterstudie var desværre negativt, dog blev dosis i sammenligning med de første studier halveret. En positiv ting ved studiet var dog, at sygdommen også bedredes hos 30 % af de behandlede i placebodelen. Det viser betydningen af en nærværende og engageret lægelig varetagelse, hvad denne sygdom angår. Yderligere immunmodulerende behandlingstilgange, der virker hos en del af patienterne, og som blev afprøvet i mindre studier er immunglobulin (IVlg), immunadsorption og cyclophosphamid.

ME/CFS hos børn og unge

ME/CFS ses i børne- og ungdomsårene med en skønnet prævalens på 0,1 til 0,5 %. Ganske vist findes der for denne aldersgruppe færre offentliggjorte oplysninger end for voksne patienter. De tilgængelige data viser et alderspeak hos unge, hvor også småbørn kan blive syge af ME/CFS. Blandt de unge rammes unge piger hyppigst. I de fleste tilfælde findes der tegn på en akut infektion som sygdomstrigger. Herunder hyppigt en EBV-associeret infektiøs mononukleose. Diagnosen beror i børne- og ungdomsårene, som hos voksne, på en udførlig sygehistorie såvel som en omhyggelig differentialdiagnostisk udelukkelse af andre sygdomme. Rowe og kolleger¹ har udviklet et diagnostisk klinisk faktablad, der bygger på CCC, men som tager hensyn til den unge aldersgruppes karakter, og anbefales derfor til unge. De aldersspecifikke differentialdiagnoser, der skal tages hensyn til udover dem, der gælder for de voksne, er også manglende lyst til at gå i skole såvel som det sjældne Münchhausen-syndrom. I modsætning til unge med primær depression længes de fleste teenagere med ME/CFS efter et større aktivitetsniveau, og de er stærkt motiverede i forhold til at få deres raske liv tilbage. Interview af børn og unge uden deres forældres tilstedeværelse kan være nyttig.

Sværhedsgraden af den pædiatriske ME/CFS varierer fra den lette form, der er foreneligt med normal skolegang til den alvorligste form, hvor barnet er afhængigt af kørestol eller sengeleje. ME/CFS er på internationalt plan udnævnt til at være den hyppigste grund til længerevarende skolefravær. Hvad angår regelmæssig skolegang, så skaber den dårligere almentilstand om formiddagen, såvel som de uforudsigelige svingninger i sygdommen, særlige problemer. Det sidste kolliderer også med planlægningen af fritidsaktiviteter, og bringer de ramtes sociale netværk i fare. Unge med ME/CFS bedømmer deres livskvalitet lavere end andre i deres aldersgruppe med diabetes, epilepsi eller cystisk fibrose. Behandlingen af ME/CFS hos børn og unge er ligesom hos voksne indtil videre symptomorienteret.

På grund af den særlige sårbarhed i et ungt menneskes organisme bør medicin ordineres med særlig forsigtighed og kun af pædiatrisk uddannede eksperter. Ganske vist er en udtømmende og eventuelt også medicinsk behandling af de værste symptomer til akut aflastning lige så essentiel, som en prævention af fysiske og psykiske følgeskader. Der skal tages de nødvendige hensyn til allerede eksisterende komorbiditeter. Ved siden af uddannelsesinciterende foranstaltninger bør rettidigt støttende psyko- og fysioterapeutiske behandlingsmuligheder udtømmes, ligesom de

i lovgivningen forankrede muligheder til støtte af pleje i hjemmet skal overholdes. Tæt forløbskontrol gennem en koordinerende børnelæge kan anbefales på det kraftigste.

I henhold til de tilgængelige data, er prognosen for ME/CFS hos børn og unge samlet set bedre end hos voksne patienter. En australsk forløbsobservation af næsten 700 pædiatriske patienter med ME/CFS viste en remissions-rate på 38 % henholdsvis 68 % af patienterne efter fem henholdsvis ti år. Medium sygdomsvarighed hos patienter, der er kommet sig, lå i dette studie på fem (en til 15) år, 5 % var efter ti år stadig alvorligt syge. De implicerede vurderer, at udover den bedst mulige symptomkontrol er støtte til skolegang og sociale aktiviteter samt en vejledning til alderssvarende selvhjælp såvel som den empatiske accept fra behandlingsteamet det vigtigste.

Henvisning

Yderligere oplysninger til læger og patienter findes på Charité Fatigue Centrums <https://cfc.charite.de>. To gode oversigtsarbejder om diagnostik og behandling af ME/CFS hos voksne henholdsvis børn kan også downloades hos Deutschen Gesellschaft für ME/CFS. Her finder man også oplysninger om kosttilskud <https://www.mecfs.de>.

KILDE

https://www.slaek.de/media/dokumente/04presse/aerzteblatt/archiv/2011-2020/2019/09/0919_026.pdf

Ärzteblatt Sachsen"

E-mail: Redaktion@slaek.de/ www.slaek.de

Prof. Dr. med. Carmen Scheibenbogen Charité Campus Virchow Klinikum Föhrerstraße 15/
Südstraße 2, 13353 Berlin, Email: carmen.scheibenbogen@charite.de

Det har ikke været muligt for redaktionen at skaffe referencerne til artiklen.

Tak til Elisabeth for hjælp til oversættelsen.

1 Diagnostiseringsretningslinjer for børn:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5474682/>