

# Resumé af artiklen **Advancing Research and Treatment: An Overview of Clinical Trials in Myalgic Encephalomyelitis/kronisk træthedssyndrom (ME/CFS) og fremtidsperspektiver.**

(K. Seton, J. Espejo-Oltra, K. Giménez-Orenga, R. Haagmans, D. Ramadan og J. Mehlsen)  
Udgivet i: Journal of Clinical Medicine, bind 13 / Issue 2, 6. januar 2024.

<https://www.mdpi.com/2077-0383/13/2/325>

---

## **Fremskridt inden for forskning og behandling:**

En oversigt over afsluttet klinisk forsøg vedrørende ME/CFS, og fremtidsperspektiver  
(For referencer henvises til den originale artikel.)

Artiklen evaluerer gennemførte kliniske forsøg over mere end 30 år og identificerer huller i viden som kræver yderligere undersøgelser og der gives anbefalinger til, hvor robust forskning på området kan være planlagt og implementeret i fremtiden.

Forkortelsen RCT vil blive brugt til randomiserede kontrollerede undersøgelser (Randomized kontrolleret forsøg), hvor en ubehandlet kontrolgruppe og/eller placebo er blevet brugt, og hvor ingen af dem, terapeut eller patient ved, hvem der modtager aktiv forberedelse.

Efter et par afsnit er der udover originalteksten kort information om svensk/nordiske studier. Det har titlen "**KH Kommentar**".

## **Infektioner**

Indberetninger om sygdomsbilledet, både ved store udbrud og sporadiske tilfælde, giver grundlag for antagelsen at ME/CFS udløses af infektioner. Herpesvirus, især Epstein-Barr-virus (EBV), forskellige typer af Human Herpesvirus (HHV-6, HHV-7) og Cytomegalovirus (CMV) er blevet forbundet med ME/CFS og menes at kan også reaktiveres efter den akutte sygdomsfase. Kliniske forsøg er derfor blevet udført både med antiviral terapi og med immunmodulering.

## **Antiviral terapi**

**Valacyclovir** (VACV) blev testet i to pilotundersøgelser og viste sig at forbedre den fysiske aktivitet af ME/CFS-patienter med forhøjede EBV-antistoffer. Forbedringen fortsatte efter 36 måneder.

**Valgancyclovir** (VGCV) har vist god effekt i flere studier af patienter med antistoffer mod EBV, HHV-6 og CMV.

En nylig (2022) retrospektiv undersøgelse sammenlignede effektiviteten af at behandle reaktiveret HHV-6 og HHV-7 infektioner med **VACV, VGCV og Artesunate**, et antiviralt middel, der er rettet mod både herpesvirus og modtagelige værtsceller, fandt, at alle antivirale

lægemidler var i stand til at reducere HHV6- og HHV-7-niveauer hos ME/CFS-patienter, hvor Artesunate var det mest effektive.

### **Immunmodulering**

Immunmodulatorer forbedrer immunresponsen på virusinfektioner. Mest interessant i ME/CFS-sammenhæng er **Rintatolimod/Ampligen**, som i et RCT-studie viste sig at forbedre både kognitive evne såsom fysisk aktivitetsevne

### **Fremtidsperspektiver og kliniske synsvinkler**

Effektiviteten af både VACV, VGCV og Artesunate skal bekræftes i større grupper af ME/CFS-patienter, som har høje niveauer af antistoffer mod vira. Der findes også andre antivirale midler som f.eks ifølge forfatterne bør prøves ved ME/CFS. Et eksempel er det naturlige præparat **Luteolin**, som er målrettet mod EBV og har vist sig at have en god effekt på smerter, angst, depression, udmattelse og hjernetåge hos patienter med langvarig covid.

### **Abnormiteter i immunsystemet**

Immunologiske forstyrrelser er påvist ved ME/CFS, f.eks. ændrede cytokinprofiler, øget antal B-celler og nedsat cytotoxicitet af NK- og T-celler (vigtigt for immunsystemets håndtering af infektioner). Tegn på autoimmune processer er også blevet observeret.

### **Inflammation**

Lavdosis Naltrexon (LDN) er en opioidreceptorantagonist, der almindeligvis anvendes i opioidafhængighed. Det påvirker også de receptorer, der signalerer betændelse. LDN er blevet brugt på flere tilstande med stærke smerter. I et retrospektivt studie af 218 ME/CFS-patienter blev det vist, at ca 74 % oplevede bedring af mindst to symptomer.

**KH-kommentar:** Et nyt RCT-studie, LIFT, er netop startet i et samarbejde mellem Uppsala Universitet og Harvard Medical School. Effekten af LDN og Mestison, sammen og hver for sig, undersøges med både subjektive og objektive mål. Fokus er på symptomerne hjernetåge, udmattelse, PEM og POTS.

### **Autoimmunitet**

Immunsuppressiv behandling

Et hold på Haugeland Hospital i Norge gennemførte en række undersøgelser med cytostatika **Rituximab/Methotrexat** som fjerner B-lymfocytter i blodet. Efter at nogle tidlige undersøgelser havde vist interessante resultater blev der gennemført et større RCT-studie. Der viste der sig dog ikke at være nogen væsentlig forskel i symptomer mellem gruppen, der fik Rituximab, og kontrolgruppen. Fortsat undersøgelser er iværksat for at klarlægge, hvad der karakteriserede de patienter, der reagerede positivt på behandlingen.

Et forsøg med **Cyclophosphamid**, et andet immunsuppressivt lægemiddel, viste også lovende resultater. For at bekræfte resultaterne er der imidlertid behov for mere omfattende RCT-undersøgelser. Cyclophosphamid er også forbundet med alvorlige bivirkninger, som bør tages i betragtning.

Immunadsorption betyder, at antistoffer fjernes fra plasmaet ved aferese (plasmaudveksling)

og bruges til behandling af autoimmune sygdomme. Metoden er testet med lovende resultater hos nogle få ME/CFS-patienter.

### **Immundefekt**

Intravenøs immunoglobulinbehandling, IVIG, anvendes til patienter med immundefekt og kan også bruges til at bremse autoimmune reaktioner. Nogle RCT-studier af IVIG ved ME/CFS har vist positive resultater initialt, men effekten var generelt aftaget ved opfølgning efter 12 måneder.

### **Fremtidsperspektiver og kliniske synsvinkler**

Resultatet af både LDN-behandling og immunadsorption skal bekræftes i større RCT-undersøgelser. Risikoen for bivirkninger ved behandling med LDN berettiger en langsom introduktion.

### **Forstyrret celledrift**

Hovedsymptomet på ME/CFS er vedvarende udmattelse/ekstrem træthed, som ikke kan hviles væk samt anstrengelsesudløst symptomforværring.

Utilstrækkelig energiforsyning i forhold til kroppens behov fører til både fysisk og psykisk udmattelse. Mitokondriel funktion er afgørende for at skabe denne energi som cellen har brug for i form af adenosintrifosfat, ATP. Ved ME/CFS er der påvist forstyrrelser i den ATP-genererende proces, frem for alt når det kommer til glukosemetabolisme. Dette fører til TCA-cyklussen (citronsyrecyklus) får ikke de nødvendige substrater, hvilket gør ATP-produktionen mindre effektiv.

### **Tilskud af energiholdige præparater og substrater til TCA-cyklussen**

For at modvirke **dysfunktionen i mitokondriernes ATP-produktion** er der afprøvet en række forskellige behandlinger.

Tilsætning af **GAA**, en forløber for kroppens eget kreatin, førte til øget kreatinindhold i musklerne, men påvirkede ikke træthed, smerte eller fysisk kapacitet.

Der er påvist nedsatte niveauer af forskellige typer carnitin i serum fra ME/CFS-patienter og er relateret til symptombyrde. Behandling med **L-carnitin** reducerede symptomer hos ME/CFS-patienter.

**Acetylcarnitin og Propionylcarnitin** påvirkede henholdsvis den kognitive evne og den generelle udmattelse.

### **Antioxidanter**

En række antioxidant er blevet afprøvet i behandlingen af ME/CFS-patienter, frem for alt for at stimulere ATP produktion. **NADH og CoQ10/Ubiquinol-10**, individuelt eller i kombination, er blevet vist at forbedre kognitiv funktion, søvn, livskvalitet og oxidativ status.

Vegetabiliske antioxidant bruges ofte i traditionel medicin. Blandt andet **Rød ginseng** og **Quercetin** har vist effekter på søvn, smerter og muskelfunktion.

### **Mitokondrier-modulerende næringsstoffer**

Tilskud af **d-Ribose** (en nøglekomponent til dannelsen af ATP) har i et par undersøgelser vist effekt vedr. energiniveau, søvnkvalitet og smertetærskel hos patienter med ME/CFS og/eller fibromyalgi. Studierne manglede dog en kontrolgruppe.

Effekten af **KPAX002**, et kombinationspræparat, som blandt andet indeholder en lav dosis af methylphenidathydrochlorid (Ritalin), var positiv blandt andet med hensyn til træthed og koncentration i en indledende undersøgelse, men resultatet kunne ikke bekræftes i et senere studie med en kontrolgruppe.

### **Fremtidsperspektiver og kliniske synsvinkler**

Samlet set kan behandling af mitokondriel dysfunktion være gavnlig ved ME/CFS. Tillæg af TCA-cyklussubstrater, **D-ribose eller antioxidanter** har vist positive effekter på træthed, aktivitetskapacitet, mental skarphed, smerter og søvnkvalitet. Fremtidige undersøgelser bør ikke kun validere effekten af disse behandlinger i en større gruppe, men også udforske den mulige effekt af at kombinere flere kosttilskud.

Mangler af vigtige antioxidanter såsom **C-vitamin og selen** hos ME/CFS-patienter ser ud til at være relateret sygdomsprocessen snarere end resultat af en u hensigtsmæssig kost.

Ud over almindelige multivitaminer kan tilskud af C-vitamin og selen derfor være passende. Et tværsnitsstudie har også vist, at tilskud af **vitamin B12 i kombination med folinsyre** kan være gunstig.

### **Gastrointestinale problemer**

De fleste ME/CFS-patienter rapporterer en form for mave-tarmproblemer såsom kvalme, diarré, forstoppelse eller luft i maven.. Mange har også IBS. En række undersøgelser har vist strukturel ændringer i det gastrointestinale mikrobiom ved ME/CFS, herunder reduceret diversitet af mikrober. Det er værd at bemærke, at sammensætningen af mikrobiomet hos ME/CFS-patienter med komorbid IBS er forskellig fra dem uden IBS.

Rapporter om øget gastrointestinal permeabilitet (permeabilitet af mave-tarmslimhinden), forårsaget af mave-tarmbetændelse, har givet anledning til begrebet "utæt tarm"

Behandlingerne vedr gastrointestinale problemer testet på ME/CFS-patienter har til formål at genoprette et sundt mikrobiom ved enten at fjerne patogene mikrober eller ved at tilføje **gavnlige (probiotiske) mikrober**.

### **Antibiotika**

I et pilotstudie blev antibiotika evalueret for ME/CFS-patienter med øget antal streptokokker i afføringen. Forbedret søvn blev rapporteret hos de patienter, hvis strep-antal faldt efter behandling.

**Neomycin** blev testet i en undergruppe af ME/CFS-patienter med bekræftet bakteriel overvækst i tyndtarm (SIBO). Patienterne rapporterede reduceret smerte og depression samt forbedret kognitiv funktion.

Selvom symptomforbedring blev rapporteret i disse foreløbige undersøgelser, må også de langsigtede konsekvenserne af antibiotikabrug overvejes.

### **Probiotika**

Probiotika defineres af WHO som "levende mikroorganismer, når de indgivet i tilstrækkelige mængder er gavnlige for den enkeltes helbred". Probiotika har potentialet til at forbedre mave-tarm-sundheden og reducere mikrobiom-relateret inflammation. Probiotisk behandling af ME/CFS er blevet undersøgt i flere studier.

I to RCT-studier fik patienterne henholdsvis *Lactobacillus casei* eller *Bifidobacterium* med god effekt på angst og niveauet af betændelsesmarkører, men ME/CFS-symptomer blev ikke påvirket. I et pilotstudie blev det antaget, at antibiotika blev efterfulgt af et forløb med probiotika bestående af stammerne *Lactobacillus* og *Bifidobacterium* ville forbedre ME/CFS-symptomer da det reducerede produktionen af D-laktat. Forbedringer i kognition, søvnkvalitet samt der blev rapporteret subjektive symptomer, men ingen ændring i D-laktat blev konstateret.

**KH kommentar:** I en endnu ikke offentliggjort svensk undersøgelse, har kapsler med en særlig sammensætning af tarmbakterier (*Gut Magnific*) været givet til ME/CFS-patienter. Foreløbige data taler for positivt effekt på både tarmfunktion og almentilstand.

### **Fækal transplantation (FMT)**

FMT involverer overførsel af tarmmikrober fra en sund donor til en patient. Efter behandling af den donerede afføringsprøve udføres transplantationen via rør, lavement eller kapsler. Der er rapporteret forskellige resultater for sygdomme, der er forbundet med en ændret sammensætning af tarmmikrobiota, herunder IBS, IBD og stofskifteforstyrrelser. Interessen for FMT som behandling af ME/CFS blev udløst af en retrospektiv undersøgelse i 2012. En kultur af 13 almindelige fækale bakterier blev givet til 60 ME/CFS-patienter, hvoraf de fleste havde IBS. Efter fire uger, reagerede 70 % af patienterne på behandlingen og forbedrede deres ME/CFS-symptomer. Effekten forblev hos 58 % af patienterne, som kunne nås ved opfølgning efter 15-20 år.

En anden retrospektiv undersøgelse i 2019 rapporterede lovende resultater for FMT i ME/CFS sammenlignet med en kombination af kost- og livsstilsstyring, præ- og probiotika og naturmedicin. I en nylig RCT i 2023 blev der dog ikke påvist nogen signifikant effekt af FMT.

### **Fremtidsperspektiver og kliniske synsvinkler**

Resultaterne vedrørende fordelene ved FMT hos ME/CFS-patienter er modstridende og skal bekræftes i større RCT undersøgelser.

I et klinisk perspektiv adresserer forfatterne, at det hos ME/CFS-patienter har været muligt at påvise patologiske ændringer i spytkirtlerne, herunder i form af en ophobning af mastceller. Mangelfuld spytproduktion kan have betydelige konsekvenser for oral sundhed og

ernæringsindtag. Medicin som nedsætter spytkproduktionen (primært antidepressiva) kan også øge effekten af autoantistoffer.

Behandling med **pyridostigmin (Mestinon)** eller **pilocarpin (Salagen)** har ofte god effekt. Kvalme og forstoppelse bør behandles efter behov med tilgængelig medicin. Kostvejledning er vigtig og tilpasning af mikrobiomet kan have stor betydning, men større veldefinerede undersøgelser med ME/CFS-patienter er nødvendige.

**KH-kommentar:** En omfattende RCT af FMT: the Comeback Study, er i gang i Norge. Den kliniske del er færdig. Analysen fokuserer på effekten af fækal transplantation hos ME/CFS-patienter og relationen mellem subjektive og objektive mål.

### **Neurologiske symptomer**

WHO klassificerer ME/CFS som en neurologisk sygdom med neurologiske symptomer, der bl.a. omfatter kognitive dysfunktioner, autonom dysfunktion, søvnforstyrrelser, øget sansefølsomhed og smerteoplevelse.

### **Antidepressiva**

I løbet af 1990'erne og begyndelsen af 2000'erne blev en række antidepressiva testet på patienter som blev diagnosticeret efter Fukuda-kriterierne for CFS, (Fukuda omfattede med sine brede kriterier patienter med udmattelse ifm. Depression som så blev fejlklassificeret som CFS.) Der kan derfor stilles spørgsmålstegn ved resultaterne. Effekten af monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) på ME/CFS-symptomer er blevet undersøgt med varierende resultater. Moclobemid viste en vis effekt på vitalitet og energi i stedet for at påvirke depression.

En pilotundersøgelse testede Citalopram, en serotonin-genoptagelseshæmmer (SSRI) til ME/CFS-patienter med komorbiditet i depression. En markant forbedring blev rapporteret både for ME/CFS-symptomer og depressive symptomer.

I undersøgelser af Fluoxetin (Prozac), et andet SSRI, var der en vis forbedring af depressionssymptomer, men ingen effekt på træthed.

Duloxetin, en potent serotonin-norepinephrin-genoptagelseshæmmer (SNRI), blev undersøgt for dets potentielle analgetiske virkninger. Selvom der ikke blev fundet nogen signifikant forskel i generel træthed mellem Duloxetine-gruppen og placebo-gruppen, blev en mærkbar forbedring af mental træthed konstateret og nedsat sværhedsgrad af det overordnede symptombillede hos dem, der blev behandlet med Duloxetin. Det skal dog også bemærkes, at nogle af de patienter, der fik Duloxetin, rapporterede bivirkninger i form af kvalme, søvnighed, forstoppelse, svimmelhed, mundtørhed og selvmordstanker.

### **Stimulerende midler**

De fleste stoffer, der er testet som stimulanser ved ME/CFS, er **amfetamin** eller har amfetaminlignende strukturer og bruges for dets potentiale til at højne humøret, reducere træthed og øge årvågenhed, koncentration og motivation. Deres kardiovaskulære virkninger har ført til deres brug i tilfælde af ortostatisk intolerance.

**Lisdexamfetamin dimesylat (Elvanse)**, brugt til behandling af ADHD, blev undersøgt som en

potentiel behandling for kognitiv svækkelse ved ME/CFS. Af patienterne rekrutteret til RCT-studiet havde næsten 70 % diagnosticeret eller udiagnosticeret ADHD. Der blev rapporteret væsentlige forbedringer efter behandling for træthed, generelle smerter, smerter i bevægeapparatet, samt udøvende og global funktion. Elvanse menes potentielt at reducere smerte ved at forbedre filtreringen af smertefulde stimuli uden direkte at virke som et smertestillende middel.

**Modafinil** er et stimulerende middel, der bruges til behandling af narkolepsi. I en lille undersøgelse af Modafinil hos ME/CFS-patienter blev der ikke observeret nogen effekt på ydeevne, træthed, livskvalitet eller humør.

### **Kosttilskud**

Der er evidens for, at en kombination af melatonin og zink har positive effekter hos ME/CFS-patienter, relateret til træthed, hukommelse/koncentration, motivation og funktionsgrad, samt depression, kognitive lidelser, immundysfunktion og oxidativt stress.

En nylig RCT-undersøgelse (2021) viste, at et botanisk produkt indeholdende **cistanche** og **ginkgo-ekstrakt** forbedrede deltagernes ME/CFS-symptomer. Ginkgo er en antioxidant, der forbedrer hukommelse og reducerer kognitive vanskeligheder samt lindrer psykologisk og fysiologisk stress og træthed hos mennesker med psykiske lidelser. Cistanche er en populær ingrediens i traditionel kinesisk medicin, der har vist sig at forsinke begyndelsen af træthed. Undersøgelsen viste en væsentlig forbedring af hukommelse, koncentration, fysisk træthed, ikke-genoprettende søvn og aktivitetsudløst sygdomsforværring (PEM) både ved høj og lav dosis.

### **Fludrocortison, Florinef**

Neuralt medieret hypotension (NMH) er en form for ortostatisk intolerance, der forekommer i en undergruppe af ME/CFS-patienter. Fludrocortison har tidligere været forsøgt som behandling for NMH i ME/CFS, da det kan øge blodvolumen og blodtryk, men der blev ikke observeret nogen forbedringer.

### **Fremtidsperspektiver og kliniske synsvinkler**

At lindre de neurologiske lidelser hos ME/CFS-patienter er en udfordring, fordi neuropatofysiologien ved ME/CFS er komplekst. En nylig systematisk gennemgang tyder på, at forsinket neurovaskulær kobling (NVC) og nedsat cerebral blodgennemstrømning fører til oxidativt stress, utilstrækkelig neuronal energiforsyning og neuroinflammation, hvilket resulterer i en subtil og diffus kronisk hjerneskade.

Unormal NVC er blevet observeret ved andre hjernesygdomme, og stimulering af NVC-funktion har været observeret forsøgt ved at øge hjernens globale blodgennemstrømning, ændre kosten, justere calciumkanaler og transkraniel elektrisk stimulation, DCS. Neuroinflammation er en anden neuropatofysiologisk mekanisme ved ME/CFS. CT-scanning kan være motiveret til at kontrollere intrakraniell hypertension. Fordi mastceller er blevet bekræftet at være involveret i forskellige neuroinflammatoriske hjernesygdomme

er det berettigede også at prøve kendte mastcellestabilisatorer såsom **antihistaminer, vitamin C og D, bioflavonoider (fx luteolin, quercetin, rutin)**.

Mange ME/CFS-patienter har symptomer på autonom dysfunktion, delvist forbundet med autoantistoffer mod det autonome nervesystem og dels på grund af længerevarende sengeleje i svære tilfælde.

Specifikke symptomer forårsaget af antistoffer, f.eks. POTS, overaktiv blære, kvalme, nedsat spytkirtelfunktion og forstoppelse bør behandles efter behov med tilgængelig medicin.

Dekonditionering kan modvirkes ved korte sidde eller opretstående perioder eller kan kompenseres for ved tilsætning af **salt 1 g/liter væske** og/eller med **desmopressin 60-120 µg** dagligt.

### **Neuro-endokrine dysfunktioner**

Påvirkningen af neuroendokrine systemer er beskrevet i ME/CFS og karakteriseret ved en reduceret hormonproduktion på grund af påvirkning af proinflammatoriske cytokiner samt oxidative og nitrosative stress.

Hos ME/CFS-patienter er der dysregulering af følgende neuroendokrine akser:

- Thyrotropisk (HPT) akse: lav thyreoideahormonaktivitet, som er forbundet med træthed
- Somatotrop (HPS) akse: mangelfuld regulering af væksthormon (GH) med tab af pulserende GH-sekretion som reaktion på træning, hvilket resulterer i tab af muskel- og knoglemasse, muskelsvagthed og ændringer i glukose- og fedtstofskiftet.
- Binyrebark (HPA) akse: mild hypokortisolisme, der fører til binyrebarkinsufficiens og øget negativ feedback.
- Gonadotrope (HPG) akse: afvigelser i produktionen af kønshormoner, hvilket fører til tidligere overgangsalderen og nedsatte østrogenreceptorniveauer i immunsystemet.

### **Hormonbehandling**

Direkte tilskud af manglende hormoner er blevet forsøgt hos ME/CFS-patienter. For at afhjælpe mangel på kortisol, et hormon produceret af binyrerne, ved hjælp af **hydrocortison** blev undersøgt under en RCT efter inaktivering af HPA-aksen var blevet påvist hos ME/CFS-patienter.

Hydrocortison blev indgivet oralt om morgenen (20-30 mg) og eftermiddagen (5 mg) for at efterligne de daglige udsving i normale kortisolniveauer.

Selvom der blev rapporteret om en signifikant forbedring i velvære, var der også en signifikant binyrebarksuppression, hvilket får forfatterne til at konkludere, at hydrocortison ikke er passende behandling ved ME/CFS. Et efterfølgende mindre crossover-studie viste dog, at behandling med lavere doser (5-10 mg) hydrocortison hæmmede ikke binyrefunktionen, og patienterne fik mindre træthed og mindre handicap.

### **Fremtidsperspektiver og kliniske synsvinkler**

Til dato har få kliniske undersøgelser behandlet neuroendokrin dysfunktion ved ME/CFS.

Mange tilgange til behandling af neuroendokrine lidelser hos ME/CFS-patienter er blevet foreslået, baseret på fund hos patienter med FM og svær sygdom. Et forslag er at administrere



flere hormoner på samme tid, da de har komplementære roller. Nogle klinikker anbefaler ved ME/CFS en kombination af skjoldbruskkirtel-, binyre- og kønshormoner. Resultatmål brugt i ME/CFS-forskning Patientrapporter som resultatmål. Resultatmål er vigtige i interventionsstudier for at afgøre, om der er en klinisk signifikant forbedring af forsøgspersoners tilstand.

I ME/CFS-forskning bruger 96% af RCT'er subjektive patientrapporter (Patient Reported Outcome Measures - PROM) som primært resultatmål. Spørgeskemaer besvares af patienter til at måle deres subjektive opfattelse af forskellige aspekter af deres tilstand, som f.eks. smerteintensitet, aktivitetsbegrænsning og sundhedsrelateret livskvalitet. Der findes forskellige typer af PROM – overordnet, sygdomsspecifikt og symptomspecifikt. Det er vigtigt at være opmærksom på begrænsningerne ved brugen af PROM'er. Alle PROM'er er subjektive og følsomme over for individuelle forskelle og forudbestemte meninger. I tilfælde af ME/CFS kan det heterogene kliniske billede øge den interindividuelle variation. En overordnet ulempe ved PROM er, at de er mindre følsomme over for ændringer i en patients tilstand.

ME/CFS patienters kognitive svækkelse og hukommelsesbesvær gør, at svarene på spørgsmål vedr. forløbet tid bliver usikkert, hvilket fremgår af en svag sammenhæng mellem subjektive og objektive mål på aktivitetsniveau over tid.

PROM'er er også følsomme over for loft- og gulveffekter, når deltagerne scorer henholdsvis højest og lavest. Dette bliver et problem i kliniske undersøgelser, fordi patienter med en klinisk signifikant forbedring efter behandling kan stadig rapportere den maksimale score på PROM, hvis skalaen er for smal.

Der er risiko for at overvurdere behandlingsresponsen med PROM, især i åbne undersøgelser, hvor bl.a. patient såvel som behandler ved, hvem der modtager aktiv behandling.

På grund af disse begrænsninger bør pålideligheden og validiteten af forskellige spørgeskemaer bekræftes i patientkohorter, før de bruges i kliniske forsøg. Reliabilitet refererer til, i hvilken grad en foranstaltning giver identiske resultaterpoint, når det administreres flere gange, forudsat at patientens tilstand er uændret. Gyldighedstilstande hvor godt en måling fanger konceptet - spørgsmålet - som det er designet til.

- Spørgeskemaerne SF-36 (The 36 Item Short Form Survey), CIS (Checklist Individual Strength) og CFQ
- (Chalder Fatigue Questionnaire) er almindelige og hyppigt anvendte spørgeskemaer ved ME/CFS.
- SF-36 er et omfattende spørgeskema designet til at måle sundhedsrelateret livskvalitet,
- mens CIS og CFQ er begge domænespecifikke former designet til at måle træthed.

Førstnævnte er specielt udviklet til ME/CFS.

Disse former giver pålidelige og troværdige målinger i den generelle befolkning, men beviser for deres egnethed i ME/CFS-populationen er begrænset. Selvom der er bevis for, at SF-36, CIS og CFQ kan skelne patienter fra kontroller, de kan ikke skelne mellem ME/CFS og andre patientpopulationer som f.eks. MS, lupus, depression og idiopatisk kronisk træthed.

Følsomheden af ME/CFS i disse formularer kan der derfor stilles spørgsmålstejn ved. Forfatterne anbefaler yderligere test af disse instrumenters validitet og pålidelighed på en større gruppe af ME/CFS-patienter for at bekræfte deres egnethed. Når spørgeskemaerne er valideret skal de kun bruges til at supplere objektive mål og klinisk vurdering, for at give et mere samlet overblik over behandlingens effekt, eller når objektive mål ikke er tilgængelige.

### **Objektive resultatmål**

På grund af de førnævnte begrænsninger af subjektive patientrapporter fokuserer forskerne om at identificere passende objektive foranstaltninger til kliniske undersøgelser af ME/CFS-patienter. Forskellige objektive mål for anstrengelsesinduceret sygdomsforværring, PEM, er blevet forsøgt.

**CPET** (Cardiopulmonary Exercise Testing) kombinerer målinger af kardiovaskulær funktion (puls og blodtryk) og åndedrætsfunktion (iltforbrug og kuldioxid produceret) under fysisk anstrengelse ved hjælp af en motionscykel eller et løbebånd.

Iltforbrug ved maksimal indsats (VO-max) og ventilatorisk anaerob tærskel (moms) er pålidelige objektive mål for maksimal energiproduktionskapacitet og ydeevne kontinuerlig aktivitet. VO-max var som regel signifikant lavere hos ME/CFS-patienter sammenlignet med aktive forsøgspersoner, stillesiddende kontroller og forsøgspersoner med idiopatisk kronisk træthed.

Hos raske voksne og mennesker med visse sygdomme, var test-gentest-målingen af iltforbrug stabil, når den blev gentaget dagen efter. Derimod faldt iltforbruget og arbejdskapaciteten markant i ME/CFS-patienter under en anden CPET-test sammenlignet med den første test udført 24 timer tidligere, fordi den første runde af CPET inducerer PEM.

Den reducerede VO-max kapacitet og den lavere anaerobe tærskel ved den anden test er derfor kvantificerbare mål for svækkede genopretningsmekanismer på grund af PEM og kan bruges til både diagnose og til at måle ændringer efter behandling.

Der er dog begrænsninger for brugen af CPET. Primært et sikkerhedsproblem i og med sandsynlighed for øget smerte og forværrede symptomer hos ME/CFS-patienter.

Derudover tager det mellem 1 og 64 dage for ME/CFS-patienter at komme sig efter en to-dages CPET. CPET-målingen kan også være påvirket af eksterne faktorer såsom en lang rejse til stedet for undersøgelsen og lange ventetider, som begge forværrer PEM. Præcisionen af CPET når det kommer til indfangning af baseline hos ME/CFS-patienter kan der stilles spørgsmålstejn ved under disse omstændigheder.

Selvom CPET er afsluttet hos patienter med mild, moderat og svær ME/CFS og signifikant Er der fundet forskelle relateret til sygdommens sværhedsgrad, er CPET ikke egnet til sengeliggende patienter. På grund af disse begrænsninger, sammen med konstateringen af, at der er en stærk sammenhæng mellem CPET-målinger og accelerometermålinger, brugen af accelerometer som et objektive mål for funktionsevne hos ME/CFS-patienter.

### **Forfatterens konklusioner**

Denne gennemgang har omhandlet kliniske forsøg med fokus på immunologiske, metaboliske, gastrointestinale, neurologiske og neuroendokrine lidelser hos ME/CFS-patienter, udført og udgivet gennem de seneste 33 år.

Rintatolimod/Ampligen er det mest fremtrædende, og i øjeblikket det eneste, eksempel på et vellykket behandling af ME/CFS. Men dets status som et eksperimentelt lægemiddel betyder at det ikke kan bruges i rutinemæssig klinisk behandling.

Andre behandlinger, der har vist lovende resultater, er antivirale lægemidler som VACV, VGVC og Artesunate, metaboliske kosttilskud og probiotika. Deres kliniske virkninger skal dog bekræftes i større RCT undersøgelser.

Behandlinger, der har vist sig at være effektive - eller i øjeblikket er ved at blive testet - for andre kroniske lidelser er sygdomme med symptomer, der overlapper med ME/CFS (såsom Luteolin til langtids covid og mastcellestabilisatorer for neuroinflammatorisk sygdom), kan overvejes til brug ved ME/CFS.

Fremtidige kliniske forsøg med ME/CFS bør omfatte passende objektive resultatmål, såsom brug af accelerometer til at måle fysisk aktivitet og være mindre afhængig af subjektive spørgeskemaer. Ved design af kliniske studier, er det også af stor betydning at anvende metoder med tilstrækkelig bevisværdi, tilstrækkeligt antal forsøgspersoner af en ensartet klinisk undertype, strenge case definitioner/diagnostiske kriterier som omfatter PEM som et kernesymptom, samt evidensbaserede inklusionskriterier.

Oversat og sammenfattet af Kerstin og Emil Heiling