

SBU BEREDER • RAPPORT 295/2018

Myalgisk encefalomyelit och kroniskt trötthetssyndrom (ME/CFS)

En systematisk översikt

Rapportserie Denna rapport ingår i serien SBU Bereder. Beredning av frågor för andra myndigheters eller aktörs verksamhet eller beslut, exempelvis till nationella riktlinjer. Vetenskapligt kunskapsunderlag tas fram av medarbetare på SBU i samarbete med ämnessakkunniga. Arbetsprocessen för att ta fram underlaget varierar beroende på frågeställning och behov.

ISSN 1400-1403

Innehållsdeklaration	✓ Utvärdering av etablerad metod	✓ Framtagen i samarbete med sakkunniga
	✓ Systematisk litteratursökning	Patienter/brukare medverkat
	✓ Relevansgranskning	Etiska aspekter
	✓ Kvalitetsgranskning	Ekonomiska aspekter
	✓ Sammanvägning av resultat	Sociala aspekter
	✓ Evidensgradering gjord av SBU	✓ Granskad av SBU:s kvalitets- och prioriteringsgrupp
	Evidensgradering gjord externt	Granskad av SBU:s vetenskapliga råd
	✓ Baseras på en systematisk litteraturöversikt	Godkänd av SBU:s nämnd
	Konsensusprocess	

Ämnesord Kroniskt trötthetssyndrom

Utgiven December 2018

Giltighetstid Resultat som bygger på ett starkt vetenskapligt underlag fortsätter vanligen att gälla under en lång tid framåt. Andra resultat kan ha hunnit bli inaktuella. Det gäller främst områden där det vetenskapliga underlaget är otillräckligt eller begränsat

Produktion Grafisk produktion av Åsa Isaksson, SBU. Omslagsfoto: Shutterstock

Diarienummer SBU 2018/375

Citera denna rapport SBU. Myalgisk encefalomyelit och kroniskt trötthetssyndrom (ME/CFS). En systematisk översikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2018. SBU-rapport nr 295. ISBN 978-91-88437-37-2.

Innehåll

Sammanfattning	5
1 Introduktion	9
2 Bakgrund	11
ME/CFS finns beskrivet sedan 70 år tillbaka	11
Orsakerna bakom ME/CFS är okända	12
Symtom och svårighetsgrad	12
ME/CFS är en uteslutningsdiagnos baserad på kriterier	13
— Olika grad av överlappning mellan kriterierna	15
— Andra tillstånd kan ha liknande symtom	15
Förekomsten av	
ME/CFS är inte klarlagd	17
— Förekomst i Sverige	18
— Sjukskrivningsdata	19
Behandlingsmetoder som ingår i översikten	20
3 Metod	23
Frågor och avgränsningar	24
Litteratursökning	24
Urval av studier	24
Bedömning av snedvridning av enskilda studier	26
Sammanvägning av resultat	26
Bedömning av resultatens tillförlitlighet	27
Bedömning av tillförlitlighet, teman på nivå 2	27
4 Effekt av behandlingar	29
Urval	29
Beskrivning av inkluderade studier och deras resultat	30
Bedömning av vetenskapligt stöd	30
Exkluderade studier	33
5 Prognos och prognostiska faktorer för arbets- och funktionsförmåga	35
Urval av studier	35
Långtidsuppföljning av tillstånd och arbetsförmåga	36
— Utfall relaterade till tillfrisknande och funktionsförmåga	40
— Arbetsrelaterade utfall	41
Prognostiska faktorer för arbets- och funktionsförmåga	42

6	Upplevelser och erfarenheter av vården	45
	Urval för syntesen	45
	Resultat av syntesen	51
	— Nivå 3. Att få en diagnos och ett individanpassat stöd underlättar livet	51
	— Nivå 3. Processen är tung och frustrerande	53
	— Nivå 3. Tas inte på allvar	55
	— Validering av syntesens resultat	57
	— Bedömning av tillförlitligheten för teman på nivå 2	57
	Enkätstudier kan bidra med kunskap	59
7	Diskussion	61
8	Projektgrupp och externa granskare	65
	Projektgrupp	65
	Externa granskare	66
	Bindningar och jäv	66
9	Ordförklaringar	67
10	Referenser	69
	Bilaga 1 Sökstrategier	tillgänglig på www.sbu.se/295
	Bilaga 2 Exkluderade studier	tillgänglig på www.sbu.se/295
	Bilaga 3 RoB 2.0 template	tillgänglig på www.sbu.se/295
	Bilaga 4 Interventioner utvärderade med CDC-kriterierna	tillgänglig på www.sbu.se/295

Sammanfattning

Syfte

Syftet med rapporten är att visa kunskapsläget om behandling, prognos och patienters erfarenheter av sjukvården för personer med myalgisk encefalomyelit, eller kroniskt trötthetssyndrom (ME/CFS).

Rapporten är gjord på uppdrag av regeringen. SBU har samverkat med Socialstyrelsen som samtidigt fått uppdraget att utreda förutsättningar för att ta fram kunskapsstöd och försäkringsmedicinskt beslutsstöd vid handläggning av ME/CFS.

Bakgrund

Myalgisk encefalomyelit, som även kallas kroniskt trötthetssyndrom eller post-viral trötthet (förkortat ME/CFS), finns beskrivet sedan 70 år. Men orsakerna bakom tillståndet är fortfarande okända, även om sjukdomen ofta har en infektionsrelaterad debut. ME/CFS kan innefatta många olika symtom, som stor trötthet och influensaliknande symtom samt försämring under minst 24 timmar efter ansträngning. Personer med ME/CFS får ofta svårt att utföra vardagliga sysslor, upprätthålla sociala relationer och klara av arbete eller studier. En del får så svåra symtom att de inte kan lämna hemmet eller ens sängen.

Eftersom man inte vet vad som orsakar ME/CFS finns det inga tester för att diagnostisera tillståndet. Istället används diagnostiska kriterier, som beskriver vilka symtom som krävs för att ställa diagnosen. Kriterierna har ändrats flera

gångar och blivit snävare men betonar alltid svår, nyttillkommen och ihållande utmattning som ett huvudsymtom samt att symtomen ska ha funnits minst ett halvår. De nyare så kallade Kanadakriterierna har ansträngningsutlöst utmattning som obligatoriskt symtom, vilket tidigare kriterier inte haft.

Det kan vara svårt att skilja ME/CFS från andra tillstånd av långvarig trötthet eller utmattning, till exempel utmattningssyndrom. I studier har drygt hälften av dem som remitterats till specialistklinik för misstänkt ME/CFS vid närmare undersökningar visat sig ha andra tillstånd, framför allt sömnrubbningar och psykiatriska tillstånd.

Det saknas idag botande behandling för ME/CFS. Istället inriktar sig sjukvården på att lindra symtom och att hjälpa personen att hantera vardagen.

Metod

Rapporten består av fyra delar, med systematiska översikter som gjorts enligt SBU:s handbok. Den första fokuserar på behandlingar och deras effekter på utmattning och ansträngningsutlöst försämring för personer som har diagnostiserats med ME/CFS enligt Kanadakriterierna. Behandlingar som primärt ska lindra smärta eller förbättra sömn ingår inte i rapporten, inte heller psykologiska insatser för att lära sig leva med ME/CFS. Studierna skulle vara kontrollerade, med eller utan randomisering.

Den andra delen handlar om prognosen för att förbättras och återgå i arbete. I den tredje har vi undersökt om långvarig funktionsnedsättning och arbetsförmåga går att förutsäga. I den fjärde har vi utforskat upplevelser och erfarenheter av vården utifrån studier som gjorts med kvalitativ metodik, till exempel intervjustudier.

Samtliga delar avgränsades till vuxna personer.

Huvudresultat

Ett huvudfynd är att för personer som diagnostiserats enligt Kanadakriterierna saknas det underlag för att bedöma effekterna av behandlingar. De flesta studier använde äldre kriterier och därför finns det en risk för att deltagarna haft andra tillstånd, som utmattningssyndrom. Därför går det inte att avgöra om resultaten är överförbara till personer som diagnostiserats enligt Kanadakriterierna.

Ett fåtal studier, huvudsakligen om läkemedelseffekter, har använt Kanadakriterierna. Ingen av dem kunde påvisa att utmattningen minskade jämfört med en kontrollgrupp.

Studierna om prognoser använde äldre kriterier. Två nordiska studier visade att en betydande andel av deltagarna inte hade blivit återställda vid uppföljningar

upp till tio år efter att symtomen börjat. En engelsk och en norsk studie fann att många av dem som diagnostiserats på specialistklinik efter att ha haft symptom och varit sjukskrivna i flera år inte hade kunnat börja arbeta eller studera vid uppföljning många år senare. Det gick däremot inte att bedöma om prognosen har ett samband med till exempel ålder, kön eller andra faktorer. Studierna var få, små och hade stora metodbrister.

Studier om patienters upplevelser och erfarenheter av vården handlade mest om primärvården. Deltagarna såg det som en milstolpe att få en diagnos och tyckte att en personligt anpassad rådgivning var viktig för att ta sig vidare i livet. De upplevde dock att processen fram till diagnos var tung och frustrerande och att de möttes av bristande förståelse och okunskap om ME/CFS.

Diskussion

Rapporten visar att det finns många kunskapsluckor där det saknas forskning, och många av dem beror på att vi inte vet vad som orsakar ME/CFS. Kunskapsluckor som delvis är kopplade till detta är diagnostiska metoder och möjligheter till botande eller sjukdomsmodifierande behandling.

Rapporten pekar också på att det är viktigt med noggrann diagnostik, som kan kräva multidisciplinär specialistkompetens för att utesluta andra tillstånd som går att behandla.

Slutligen vill vi poängtera att avsaknad av vetenskapligt stöd för en behandling inte är detsamma som att behandlingen saknar effekt. I avvaktan på mer forskning är det viktigt att stödja dem som har ME/CFS att få så god livskvalitet, aktivitetsförmåga och delaktighet i samhället som möjligt. I och med att tillståndet är relativt ovanligt, jämfört med till exempel stressrelaterad utmattning eller kronisk smärta, är det sannolikt en fördel med specialiserade mottagningar för ME/CFS som har möjlighet att kontinuerligt följa den internationella kunskapsutvecklingen och omsätta den i praktiken.

1 Introduktion

I den här rapporten presenterar SBU resultaten från fyra systematiska litteraturöversikter om tillståndet myalgisk encefalomyelit (ME), eller kroniskt trötthetssyndrom (CFS):

- Effekter av behandling av ME/CFS
- Prognos för personer som fått diagnosen ME/CFS
- Prognostiska faktorer för nedsatt arbets- och funktionsförmåga hos personer med ME/CFS
- Upplevelser och erfarenheter av vården hos personer med ME/CFS

Myalgisk encefalomyelit benämns även som kroniskt trötthetssyndrom (eng. Myalgic Encephalomyelitis eller Chronic Fatigue Syndrome, ME/CFS). I den här rapporten kommer vi att kalla tillståndet ME/CFS. ME/CFS kan ge upphov till en rad olika symtom som utmattning (eng. fatigue), influensaliknande symtom samt att symtomen förvärras av fysisk eller mental ansträngning och att denna försämring kvarstår under mer än 24 timmar (post-exertional malaise, PEM). ME/CFS karakteriseras ofta av sänkt funktionsförmåga, försämrade sociala relationer och minskad möjlighet att klara arbete eller studier. En del personer har så svåra symtom att de inte kan lämna hemmet, och i de svåraste fallen blir personen sängbunden.

Diagnosen ställs med hjälp av kliniska kriterier och en differentialdiagnostisk utredning. Sedan tillståndet uppmärksammades för cirka 70 år sedan har dock kriterierna ändrats vid flera tillfällen. Över tid har kriterierna blivit snävare. Äldre kriterier har utmattning som enda kardinalsymtom medan nyare har flera

obligatoriska symtom, till exempel PEM. Det finns därmed en betydande risk för att studier som har använt äldre kriterier genomfördes med patienter som hade vad som idag ses som andra specifika tillstånd, till exempel stressrelaterat utmattningssyndrom.

Det saknas botande behandling, och vården av personer med ME/CFS inriktas därför på att lindra symtom och ge stöd till en fungerande vardag. Effekterna av sådana insatser är dock oklara.

Regeringen har gett Socialstyrelsen i uppdrag att utreda förutsättningarna för att ta fram kunskapsstöd och försäkringsmedicinskt beslutsstöd vid handläggning av ME/CFS. SBU fick samtidigt ett uppdrag att ta fram kunskapsunderlag som stöd till Socialstyrelsen (SBU 2018/375).

2 Bakgrund

ME/CFS finns beskrivet sedan 70 år tillbaka

Begreppet myalgisk encefalomyelit, ME, föreslogs för första gången 1956 utifrån flera epidemiska utbrott i olika länder av ett tillstånd som liknade polio. Tillståndet kallades från början benign myalgisk encefalomyelit (fritt översatt: godartad inflammation i centrala nervsystemet med muskelsmärta) och karakteriserades av svår utmattning, muskelsmärta och muskelsvaghet. Det gick dock inte att påvisa poliovirus och andningsmuskulaturen förklarades inte som vid polio. Dödsfall var ovanliga men patienterna hade ibland långvariga besvär [1,2].

Några decennier senare föreslogs termen kroniskt trötthetssyndrom (Chronic Fatigue Syndrome, CFS) för ett tillstånd som ansågs vara utlöst av en tidigare virusinfektion, till exempel körtelfeber som orsakas av Epstein Barr-virus [3].

Begreppet kroniskt trötthetssyndrom, CFS, har uppfattats som nedsättande och trivialiserande. Å andra sidan har även begreppet myalgisk encefalomyelit, ME, kritiserats eftersom man inte har kunnat påvisa inflammation i ryggmärg eller hjärna. Institute of Medicine (IOM) som är en del av det amerikanska National Academies fick därför i uppdrag av amerikanska hälsovårdsmyndigheter och sociala myndigheter att gå igenom den vetenskapliga litteratur som fanns om ME/CFS. År 2015 publicerade IOM en rapport [4] med huvudbudskapet att ME/CFS är en ”allvarlig, kronisk, komplex multisystemsjukdom som ofta begränsar aktivitetsförmågan kraftigt hos den drabbade patienten”. I rapporten föreslog IOM att diagnoskriterierna skulle revideras och att tillståndet istället för ME/CFS skulle benämnas Systemic Exertion Intolerance Disease, SEID.

Orsakerna bakom ME/CFS är okända

Det finns många hypoteser om vad som orsakar ME/CFS men ingen av dem har hittills kunnat beläggas. En hypotes är att tillståndet utlöses efter en infektion, och långtidsstudier av hela befolkningsgrupper har sett ett samband mellan olika infektionssjukdomar och risken att utveckla ME/CFS [5]. Inget enskilt virus har dock kunnat förknippas med ME/CFS.

Andra hypoteser har utgått från att det finns genetiska [5] och psykologiska eller miljömässiga riskfaktorer [6], och att psykologiska eller psykosociala faktorer, som till exempel stressrelaterad utmattning, skulle kunna orsaka, försämra eller vidmakthålla tillståndet [7]. Individuella psykologiska faktorer som till exempel upplevelsen av tillståndet och samhällsfaktorer som bemötande, förståelse och stöd från sjukvården har lyfts fram som faktorer som kan påverka tillståndet [8].

Den så kallade biopsykosociala modellen presenterades i slutet av 1970-talet [9]. Modellen utgick från att sjukdom och ohälsa kan uppstå ur komplexa samband mellan biologiska, psykologiska och sociala faktorer och var alltså inte avgränsad till ME/CFS. För ME/CFS har modellen tolkats som att tillståndet orsakas av andra faktorer än rent biomedicinska och att tillståndet kan behandlas med psykologiska metoder för att förändra tankesätt och beteenden [10]. IOM bedömer dock i sin rapport att ”det är en vanlig feluppfattning i sjukvården att ME/CFS är en psykisk sjukdom” [4].

En nyare hypotes är att ME/CFS uppkommer som en följd av autoimmuna mekanismer som påverkar metabola system [11]. Studier har på gruppnivå till exempel visat förändringar i proteinnivåer i ryggmärgsvätska [12], förändringar i nivån av cytokiner och andra biomarkörer vid ansträngning [13], metabola förändringar kopplade till energimetabolism [14], förändringar i hjärnans metabolism [15], ökad aktivitet av mikroglia i hjärnan [16], ökad förekomst av vissa typer av autoantikroppar [17–19] samt metabola förändringar och förändringar i anaerob tröskel, syrgasupptagningsförmåga och arbetskapacitet vid upprepat maxtest med gasutbyte [20,21]. Inga biomarkörer har dock identifierats som kan användas för diagnostik på individnivå.

Som följd av IOM-rapporten har det amerikanska National Institutes of Health (NIH) initierat en större satsning på forskning för att öka förståelsen kring biologiska mekanismer vid ME/CFS och därmed lägga grund till att finna effektiva behandlingar [22]. NIH stödjer till exempel tre olika forskningscentrum och ett koordinations- och datacenter som med hjälp av hjärnavbildning, arbetsprov och blodprover ska studera genetik, inflammation, tarmflora, immunsystemet och metabolism vid ME/CFS [23].

Symtom och svårighetsgrad

Såväl autonoma som kognitiva och immunologiska symtom förekommer. Typiska symtom är trötthet eller utmattning, kognitiva svårigheter, influensa-

liknande symtom med feberkänsla eller låg feber samt generell led- och muskelsmärta, sömnrubbningar, hjärklappning och yrsel när man står upp (ortostatisk intolerans). Symtomen förvärras av fysisk eller mental ansträngning över patientens individuella ”gränsnivå” (eng. envelope) och denna försämring ska kvarstå mer än 24 timmar efteråt (post-exertional malaise, PEM). För att kunna diagnostiseras som ME/CFS ska symtomen ha förekommit under minst sex månader, men de kan ändå variera över tid [24].

Samsjuklighet med bland annat fibromyalgi, överkänslig tarm (eng. Irritable Bowel Syndrome, IBS), sömnsjukdom och psykiatriska tillstånd är inte ovanligt [25–30]. En studie som genomfördes på en specialistklinik i England undersökte förekomsten av samsjuklighet hos personer som remitterats för utredning av oförklarad kronisk trötthet [30]. Patienterna gick igenom en mycket noggrann diagnostik. Hälften av dem som bedömdes ha ME/CFS hade en samsjuklighet som dock inte bedömdes kunna förklara svårighetsgraden av trötthet. Tre fjärdedelar av dem med samsjuklighet hade en sömnsjukdom medan en fjärdedel hade ett psykiatriskt tillstånd.

Svårighetsgraden, det vill säga hur svåra symtomen är, kan klassas som mild, måttlig, svår eller mycket svår. Den nyaste klassificeringen av svårighetsgrad finns i International Consensus Criteria för ME (ICC) [31]. Mild ME/CFS innebär att aktivitetsförmågan halverats jämfört med tidigare, men personen kan fortfarande utföra till exempel hushållsarbete, arbeta eller studera. Det sker dock ofta på bekostnad av fritidssysselsättningar och social samvaro och helgerna går åt till återhämtning. Vid måttlig ME/CFS orkar personen knappt lämna hemmet och behöver ofta sova några timmar under dagen. Svår ME/CFS innebär att personen ligger till sängs större delen av dagen och bara klarar av lätta aktiviteter som att borsta tänderna och att äta. Många drabbas också av allvarliga kognitiva problem. Vid mycket svår ME/CFS är personen sängbunden dygnet runt och behöver hjälp med alla dagliga sysslor.

Den amerikanska myndigheten Social Security Administration, SSA, har tagit fram rekommendationer för hur man kan bedöma graden av funktionsnedsättning, det vill säga hur väl personens vardag fungerar med ME/CFS [32].

ME/CFS är en uteslutningsdiagnos baserad på kriterier

Det saknas diagnostiska test för ME/CFS. Istället finns kriterier (eng. case definitions) för att ställa diagnos, som används först när andra kroppsliga eller psykiska orsaker till symtomen har uteslutits. Ett tjugotal definitioner eller kriterier finns beskrivna i litteraturen [33]. I forskningssammanhang är Fukudakriterierna från Center of Disease Control (även kallade CDC-kriterierna) [34] de som har använts i särklass mest [33]. De så kallade Kanadakriterierna [35] och deras uppdatering International Consensus Criteria (ICC) [31] utvecklades däremot för att stödja diagnos på klinik. De kriterier som senare tillkom för att diagnostisera tillståndet SEID är också tänkta mer för klinisk verksamhet än för forskning.

Samtliga kriterier betonar att svår, nyttillkommen och ihållande utmattning är ett kardinalsymtom. Kanadakriterierna och kriterierna för SEID har ytterligare obligatoriska symtom, däribland PEM. Fukudakriterierna däremot kräver att minst fyra av åtta symtom ska uppfyllas förutom utmattning. En konsekvens av det är att patienter diagnostiserade med Fukudakriterierna inte behöver ha PEM, som har en central roll i de nyare kriterierna. I Tabell 2.1 kan du se likheter och skillnader mellan Fukudakriterierna, Kanadakriterierna och kriterierna för SEID.

Tabell 2.1
Beskrivning av
Fukudakriterierna,
Kanadakriterierna och
kriterierna för SEID.

Kriterie	Beskrivning
Fukuda-kriterierna (CDC 1994) [34]	A. Oförklarlig och ihållande eller återkommande kronisk trötthet som leder till avsevärd minskning av tidigare nivåer av arbets-, utbildnings-, sociala och personliga aktiviteter. B. Minst fyra av nedanstående symtom ska uppträda samtidigt: - Försämrat minne eller koncentration - Sårig hals - Ömma lymfkörtlar - Muskelsmärtor - Utbredda ledsmärtor utan svullnad eller rodnad - Huvudvärk av ny typ eller svårighetsgrad - Sömn som inte leder till återhämtning - Ansträngningsutlöst försämring (PEM) >24 timmar C. Symtomen måste ha pågått under minst 6 månader i följd och får inte ha föregått utmattningen.
Kanada-kriterierna [35]	A. Oförklarlig och ihållande, svår fysisk och mental utmattning som leder till avsevärd minskning av aktivitetsnivån. B. Ansträngningsutlöst försämring (PEM) som "vanligen" pågår mer än 24 timmar. C. Sömnstörningar eller sömn som inte leder till återhämtning. D. Avsevärd smärta i leder, muskler eller huvudvärk av ny typ eller svårighetsgrad. E. Minst två kognitiva eller neurologiska symtom, t.ex. koncentration, minne, förvirring, känslighet för ljud och ljus, muskelsvaghet. F. Minst ett symtom från två av nedanstående kategorier: - Autonomt (t.ex. ortostatisk intolerans, illamående, IBS) - Neuroendokrint (t.ex. temperaturkänslighet, viktförändring, stresskänslighet) - Immunologiskt (ömma lymfknutor, sårig hals, överkänslighet för mat, kemikalier etc.) G. Symtomen måste ha pågått under minst 6 månader i följd.
Kriterierna för SEID [4]	A. En avsevärd nedsättning i förmågan att engagera sig i arbets-, utbildnings-, sociala eller personliga aktiviteter, som pågått i minst 6 månader och åtföljs av en utmattning som ofta är djup, som är nyttillkommen, som inte är ett resultat av pågående kraftig ansträngning och som inte lindras av vila i påtaglig grad. B. Ansträngningsutlöst försämring (PEM)*. C. Sömn som inte leder till återhämtning*. D. Minst en av följande: - Kognitiv nedsättning - Ortostatisk intolerans

* Symtomen bör ha förekommit under minst hälften av tiden och ha minst måttlig intensitet.

Olika grad av överlappning mellan kriterierna

Flera studier har undersökt i vilken utsträckning de olika kriterierna överlappar varandra. Jason och medarbetare utgick från fem kohortstudier med patienter från register i USA, Storbritannien och Norge [36]. Cirka 800 personer deltog och skattade sina problem i två formulär. Det ena var dePaul Questionnaire (DPQ) som baseras på Kanadakriterierna [37]. Det andra formuläret var Short Form Health Survey (SF-36) som utvecklats för att undersöka hälsorelaterad livskvalitet och innehåller frågeområden om fysisk och mental funktion. Utifrån svaren uppskattade forskarna att 92 procent av deltagarna uppfyllde Fukudakriterierna, 76 procent uppfyllde Kanadakriterierna och 60 procent ICC. Kriterierna för att uppfylla diagnosen SEID uppfylldes av 88 procent. Studien undersökte också i vilken utsträckning deltagarna hade de kardinalsymtom som krävs för diagnosen SEID. En mycket hög andel hade PEM (96 %), sömnproblem (97 %) och kognitiv nedsättning (93 %) medan ungefär två tredjedelar uppgav att de fick yrsel när de stod upp.

I en engelsk studie [38] tillämpade forskarna Fukuda- respektive Kanadakriterierna på patienter i primärvården som fått diagnoser som skulle kunna tyda på ME/CFS. Även patienter som fått diagnoser som fibromyalgi och postviral trötthet inkluderades. Patienterna fyllde i enkäter om symtom och funktionsförmåga. Knappt hälften av dem som uppfyllde Fukudakriterierna uppfyllde även Kanadakriterierna [38].

En studie från Australien [39] tillämpade Fukudakriterierna och ICC på drygt 500 personer som fått diagnosen ME/CFS i primärvården. Deltagarna rekryterades genom annonser i patientföreningar och fick besvara en enkät där de beskrev sin medicinska historia och sina symtom. Forskarna fann att 63 procent av dem uppfyllde Fukudakriterierna, och av dem uppfyllde hälften även ICC.

Andra tillstånd kan ha liknande symtom

Det kan vara svårt att särskilja ME/CFS från andra tillstånd där långvarig trötthet eller utmattning är ett utmärkande drag. Registerstudier från England och Australien [40,41] rapporterade att ME/CFS kunde uteslutas för upp till cirka hälften av dem som remitterats till en specialistklinik. Orsakerna till sådan annan trötthet eller utmattning var medicinska, och berodde på till exempel smärttillstånd, sömnsjukdomar eller Crohns sjukdom, eller psykiatriska i ungefär lika hög utsträckning [40,41]. En engelsk studie som gjorde noggranna utredningar av patienter som remitterats för kronisk trötthet fann likartade resultat [30].

Utmattningssyndrom och fibromyalgi är två tillstånd som har flera symtom gemensamma med ME/CFS och där diagnosen kan vara svår att ställa, se Tabell 2.2.

Tabell 2.2
Beskrivning av
kriterier för ME/CFS
utmattningssyndrom
och fibromyalgi.

Kriterie	Beskrivning
ME/CFS enligt Kanadakriterierna	A. Oförklarlig och ihållande, svår fysisk och mental utmattning som leder till avsevärd minskning av aktivitetsnivån. B. Ansträngningsutlöst försämring (PEM) som "vanligen" pågår mer än 24 timmar. C. Sömnstörningar eller sömn som inte leder till återhämtning. D. Avsevärd smärta i leder, muskler eller huvudvärk av ny typ eller svårighetsgrad. E. Minst två kognitiva eller neurologiska symtom, t.ex. koncentration, minne, förvirring, känslighet för ljud och ljus, muskelsvaghet. F. Minst ett symtom från två av nedanstående kategorier: • Autonomt (t.ex. ortostatisk intolerans, illamående, IBS) • Neuroendokrint (t.ex. temperaturkänslighet, viktförändring, stresskänslighet) • Immunologiskt (ömma lymfknutor, sårig hals, överkänslighet för mat, kemikalier etc.) G. Symtomen måste ha pågått under minst 6 månader i följd.
Utmattningssyndrom [42]	A. Fysiska och psykiska symtom på utmattning under minst 2 veckor. Symtomen har utvecklats till följd av en eller flera identifierbara stressfaktorer vilka har förelegat under minst 6 månader. B. Påtaglig brist på psykisk energi, vilket visar sig i minskad företagsamhet, minskad uthållighet eller förlängd återhämtningstid i samband med psykisk belastning. C. Minst fyra av följande symtom har förelegat i stort sett varje dag under samma tvåveckorsperiod: • Koncentrationssvårigheter eller minnesstörning • Påtagligt nedsatt förmåga att hantera krav eller att göra saker under tidspress • Känslomässig labilitet eller irritabilitet • Sömnstörning • Påtaglig kroppslig svaghet eller uttrötthet • Fysiska symtom såsom värk, bröstsmärtor, hjärtklappning, magtarmsbesvär, yrsel eller ljudkänslighet. D. Symtomen orsakar ett kliniskt signifikant lidande eller försämrad funktion i arbete, socialt eller i andra viktiga avseenden. E. Beror ej på direkta fysiologiska effekter av någon substans eller någon somatisk sjukdom/skada (t.ex. infektionssjukdom). F. Om kriterierna för egentlig depression, dystymi eller generaliserat ångestsyndrom samtidigt är uppfyllda anges utmattningssyndrom enbart som tilläggs-specifikation till den aktuella diagnosen.
Fibromyalgi [47]	Utbrett smärtindex (Widespread Pain Index, WPI) ≥ 7 och SSS-poäng (Symptom Severity Scale, SSS) ≥ 5 ELLER WPI 4-6 och SSS-poäng ≥ 9. B. Förekomst av generell smärta, definierad som smärta i minst 4 av 5 regioner. C. Symtom har varit närvarande på en liknande nivå i minst 3 månader. D. En diagnos av fibromyalgi är giltig oavsett andra diagnoser. En diagnos av fibromyalgi utesluter inte förekomsten av andra sjukdomar

För utmattningssyndrom finns diagnoskoden F438A, specifika svenska diagnoskriterier och specifika handläggningsstrategier för behandling och rehabilitering [42]. Diagnosen och kriterierna etablerades 2003 som en reaktion på en kraftig ökning av antalet sjukskrivna under 1900-talets sista år. Men dessa kriterier visar en betydande överlappning med nästan samtliga

diagnostiska kriterier för ME/CFS. Undantagen är att utmattningssyndrom ska ha föregåtts av en allvarlig stress som pågått minst sex månader före insjuknandet, och att influensaliknande symtom samt PEM inte ingår i diagnoskriterierna för utmattningssyndrom. PEM kan förekomma, men är inte så uttalat som vid ME/CFS. Särskilt fysisk PEM, med försämring och uppblussande influensaliknande symtom som kvarstår mer än 24 timmar även efter lättare fysisk ansträngning, är inte typiskt vid utmattningssyndrom [43-45].

Även vid fibromyalgi förekommer utmattning, kognitiv nedsättning ("fibrodimma") och i viss utsträckning PEM. Men fibromyalgi har generaliserad smärta som huvudsymtom. De tidigaste kriterierna för fibromyalgi utarbetades av det amerikanska reumatologförbundet 1990 [46] och har uppdaterats vid flera tillfällen. Den version som nu är aktuell är från 2016 [47].

Svårigheterna med att särskilja tillstånden illustreras i en engelsk studie som primärt handlade om ME/CFS [38]. I studien ingick även 114 patienter som diagnostiserats med fibromyalgi. En expertpanel bedömde att två tredjedelar av dem hade ME/CFS.

Förekomsten av ME/CFS är inte klarlagd

Förekomsten, eller prevalensen, av ME/CFS beror på vilka kriterier som har använts, den studerade populationen samt om data bygger på självskattningar eller kliniska bedömningar och intervjuer. Den systematiska översikten av Brurberg och medarbetare [33] fann att i 17 studier som tillämpat Fukudakriterierna låg prevalensen mellan 0,1 och 6,4 procent. I fem studier som använt de äldre så kallade Oxfordkriterierna [48] låg prevalensen mellan 0,4 och 3,7 procent. Den enda studien som tillämpat Kanadakriterierna fann en prevalens på 0,1 procent.

I en engelsk studie mättes prevalensen i en primärvårdspopulation med drygt 140 000 patienter med såväl Fukudakriterierna som Kanadakriterierna [38]. Prevalensen uppskattades till 0,19 procent mätt med Fukudakriterierna och 0,11 procent mätt med Kanadakriterierna.

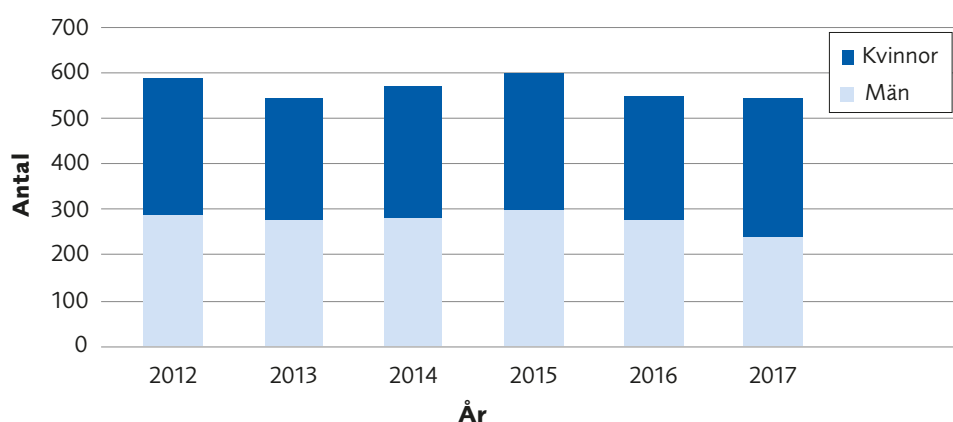
Två studier som utgick från allmänbefolkningen har visat högre prevalens men resultaten byggde enbart på självskattning av symtom. En amerikansk studie använde sig av ett register över tvillingar [49]. Deltagarna självrapporterade symtom i en enkät som byggde på Fukudakriterierna. Drygt 4 500 personer (31 % av antalet personer i registret) besvarade enkäten. Av dessa rapporterade 2,7 procent (av vilka 77 % var kvinnor) tillräckligt många symtom för att uppfylla kriterierna för ME/CFS. Det vanligast förekommande symtomet var att man inte kände sig utvilad efter sömn (25 %) medan 11 procent uppgav att de försämrades efter ansträngning [49]. En kanadensisk tvärsnittsstudie från 2010, Canadian Community Health Survey, där nära 60 000 slumpvis

utvalda personer deltog, fann att 1,4 procent självrapporterade att de hade fått diagnosen ME/CFS av en läkare [50].

Förekomst i Sverige

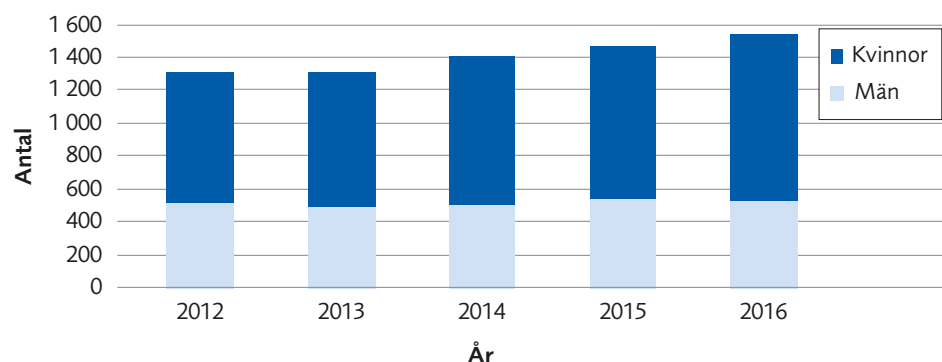
Det saknas säkra uppgifter om hur vanligt ME/CFS är i Sverige men statistik från Socialstyrelsen kan ge en grov uppskattning. Hur många som har fått diagnoskoderna G93.3, trötthetssyndrom efter virussjukdom, går inte att utläsa. Däremot finns det sådan data för den övergripande diagnoskategorin G93, andra sjukdomar i hjärnan, som även omfattar vissa hjärncystor och encefalopatier. Som du kan se i Figur 2.1 har antalet personer över femton år som vårdats på sjukhus för diagnoskategorin G93 legat mellan 500 och 600 per år de senaste sex åren, med relativt jämn könsfördelning.

Figur 2.1
Antal patienter över 15 år som vårdats för en diagnos i kategorin G93 inom slutenvård under åren 2012–2017.
Källa: Socialstyrelsens statistikdatabas.



I Figur 2.2 kan du se hur många av dessa som behandlats inom specialiserad öppenvård, inklusive dagkirurgisk och psykiatrisk poliklinisk verksamhet. Där kan vi se att mellan 2012 och 2016 behandlades mellan 1 200 och 1 600 individer årligen och att de flesta av dessa var kvinnor. Det finns däremot inga register som visar hur vanlig diagnosen är vid andra mottagningar, till exempel i primärvård.

Figur 2.2
Antalet personer som diagnostiserats med kategorin G93 inom specialiserad öppenvård mellan åren 2012 och 2016.
Källa: Socialstyrelsens statistikdatabas.

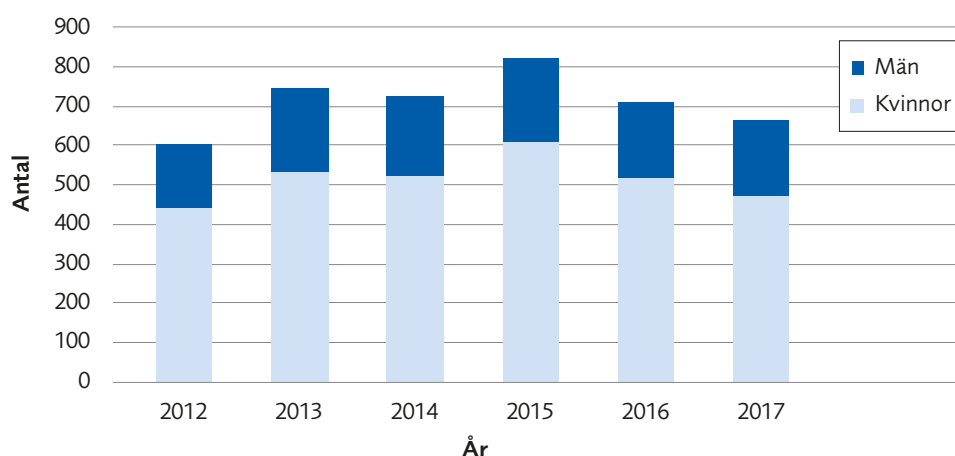


En ytterligare osäkerhet när man försöker bedöma hur många som har ME/CFS i Sverige är hur diagnoskoden G93.3, trötthetssyndrom efter virussjukdom, används. Koden innefattar visserligen ME/CFS men det finns flera virusjukdomar, till exempel körtelfeber och humant herpesvirus, som också kan ge upphov till långvarig postinfektiös utmattning. Det går inte att utläsa hur många fall av dessa diagnoser som hamnar under diagnoskoden G93.3 och det är därför oklart i vilken utsträckning de specifikt syftar på ME/CFS.

Det saknas uppgifter om vilka kriterier som används i Sverige för att sätta diagnosen ME/CFS. Det är också oklart enligt vilka kriterier diagnoserna faktiskt sätts. Några landsting, till exempel Stockholm och Östergötland, förespråkar Kanadakriterierna men vi vet inte i vilken utsträckning de används i klinisk verksamhet. Ett antagande är att läkare vid specialistkliniker för ME/CFS, dit patienterna ofta remitteras eller söker sig, tillämpar antingen Kanadakriterierna eller ICC i högre utsträckning än läkare vid andra kliniker. En studentuppsats från 2017 [51] undersökte primärvårdsläkares erfarenhet av att diagnostisera ME/CFS i Örebro landsting. 132 läkare fick besvara en enkät där tre fjärdedelar uppgav att de aldrig hade ställt diagnosen medan cirka 7 procent hade ställt diagnosen så ofta att de kunde antas stå för merparten av alla ställda diagnoser. Uppsatsen rapporterade också från en journaldatabas-sökning att diagnoskoden G93.3 satts vid 144 tillfällen för patienter från sju vårdcentraler under de senaste fem åren. Granskning av journalerna visade att flera av de läkare som ställt diagnosen känt sig osäkra i samband med utredning och diagnostik.

Sjukskrivningsdata

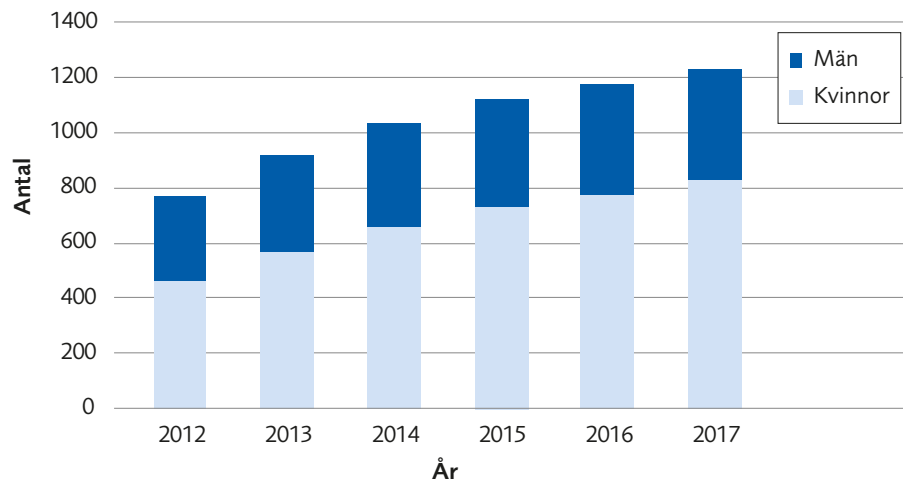
Försäkringskassans MiDAS- respektive STORE-databaser ger tillgång till statistik över antalet sjukfall respektive individer med permanent sjuk- och aktivitetsersättning för den övergripande diagnoskoden G93, andra sjukdomar i hjärnan. Ett problem med den är dock att personer som fått diagnosen ME/CFS men blivit sjukskrivna för en annan huvudsaklig diagnos inte finns med i statistiken. Figur 3 visar att antalet påbörjade sjukfall har legat mellan cirka 600 och 800 per år mellan 2012 och 2017 och att i genomsnitt 73 procent av dessa fall gällde kvinnor.



Figur 2.3
Antal påbörjade sjukfall i diagnoskoden G93 mellan åren 2012 och 2017. Källa: Försäkringskassans statistikdatabaser.

Figur 2.4 visar slutligen att antalet personer med en diagnos inom G93 som har sjuk- och aktivitetsersättning har stigit från omkring 800 år 2012 till omkring 1 200 år 2017. I genomsnitt var 64,1 procent av dem kvinnor.

Figur 2.4
Antal pågående fall med sjuk- och aktivitetsersättning mellan 2012 och december 2017.
Källa: Försäkringskassans statistikdatabaser.



Antalet sjukfall inom G93 kan jämföras med antalet sjukfall inom diagnoskoden F43, anpassningsstörningar och svår stress, som omfattar underkategorin utmattningssyndrom. Utmattningssyndrom är också ett trötthetssyndrom, men där ska fysiska och psykiska symtom på utmattning vara en följd av en eller flera identifierbara stressfaktorer som pågått under minst sex månader. Enligt uppgifter från Försäkringskassan påbörjades 78 048 sjukfall för en diagnos inom F43 under 2017, det vill säga mer än hundra gånger fler än de 664 sjukfallen för diagnoskoden G93.

Behandlingsmetoder som ingår i översikten

Det saknas botande behandling för ME/CFS. Istället inriktas behandlingen av ME/CFS på att lindra symtom och att hjälpa patienten att hantera vardagen så bra som möjligt. De behandlingar som tas upp i denna rapport är avgränsade till sådana som syftar till att minska utmattning och PEM. Behandlingar som primärt syftar till att till exempel lindra smärta eller förbättra sömn har inte utvärderats, inte heller psykologiska insatser som syftar till att underlätta coping, det vill säga strategier för att lära sig leva med ME/CFS.

De flesta av behandlingarna bygger på olika antaganden om vad som orsakar ME/CFS och kan översiktligt kategoriseras som

- fysisk aktivitet
- psykologiska metoder
- läkemedel
- andra strategier som kosttillskott, yoga och akupunktur.

Två specifika metoder som rör fysisk aktivitet är Graded Exercise Training (GET) och så kallad pacing. GET är aerobisk träning där intensitet och mängd ökas gradvis. Metoden bygger på teorin att tröttheten vid ME/CFS vidmakthålls av försämrad kondition. Utgångspunkten för pacing är att varje individ tål olika mycket ansträngning (eng. envelope theory) och om individen anstränger sig över sin gräns blossar symtomen upp och tillståndet försämras. Pacing syftar därför till att skapa en balans mellan aktivitet och vila och bygger på en individuell plan med dagliga aktiviteter. Målet är att behålla eller på sikt kunna öka aktivitetsförmågan genom att undvika försämringar.

3 Metod

För att ge en så objektiv kartläggning av kunskapsläget kring ME/CFS som möjligt har SBU gjort systematiska översikter där vi sammanställt resultat från den forskning som finns tillgänglig. En tillförlitlig systematisk översikt karakteriseras av att mått och steg är valda för att minska risken för att resultaten påverkas av subjektiva värderingar och förförståelse. Arbetet ska följa en strukturerad process. Processen ska redovisas på ett transparent sätt så att läsaren kan bilda sig en uppfattning om hur litteraturen har valts ut och hanterats. Kraven för översikter baserade på studier med kvantitativ metodik finns sammanställda i PRISMA Statement (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), som vi har följt i denna rapport [52] och för studier baserade på kvalitativ metodik i ENTREQ (Enhanced Transparency in Reporting Synthesis of Qualitative Research) [53].

I korthet innebär en systematisk översikt en systematisk sökning efter litteratur så att samtliga vetenskapliga studier som är relevanta för rapportens frågor identifieras, ett systematiskt urval av litteratur och en systematisk analys eller syntes.

Arbetet har bedrivits i läspar där två personer först oberoende av varandra granskat studierna och därefter kommit överens om en gemensam bedömning.

Detta avsnitt beskriver frågor, urvalskriterier och metodik för de frågor som ingår i denna rapport. För mera utförlig information om metodiken hänvisar vi till SBU:s handbok [54].

Frågor och avgränsningar

Utgångspunkten för översikten var att besvara frågor utifrån de diagnostiska kriterier som idag framhålls som de mest specifika av experter och kliniker, Kanadakriterierna eller ICC och kriterierna för SEID.

Inklusionskriterier och andra avgränsningar för frågorna finns sammanställda i Tabell 3.1.

Fråga 1

Vilka effekter, positiva och negativa, har behandlingar riktade till personer med ME/CFS?

Fråga 2

Vilken är prognosen för personer med ME/CFS vad gäller funktionsförmåga och arbetsförmåga vid uppföljningar efter minst 90 dagar?

Fråga 3

Finns det några faktorer som prognosticerar långvarig funktionsnedsättning och arbetsförmåga för personer med ME/CFS?

Fråga 4

Vilka upplevelser och erfarenheter har personer med ME/CFS av sjukvården?

Litteratursökning

Litteratur söktes i databaserna PubMed, PsycInfo och Embase under sommaren 2018. Sökstrategierna redovisas i Bilaga 1. Sökstrategierna togs fram av en av SBU:s informationsspecialister i samverkan med projektledare och ämnesexperter.

Urval av studier

Litteratursökningarna resulterade i artikelsammanfattningar (abstrakter). Två projektledare gallrade först artikelsammanfattningarna oberoende av varandra. Därefter gick projektledarna igenom sina urval tillsammans och bedömde gemensamt vilka som skulle beställas i fulltext. Utifrån fulltexterna delades först studierna in efter vilken population de undersökte. Studier som använt andra kriterier än Kanadakriterierna, ICC eller kriterierna för SEID exkluderades för frågan om effekt av interventioner. Exkluderade studier redovisas i Bilaga 2.

Tabell 3.1 Inklusionskriterier.

Fråga	Deltagare	Intervention/ prognostisk faktor	Kontroll	Utfall	Studietyp	Publikation, språk
Fråga 1	Personer över 18 år som uppfyller kriterier för ME/CFS enligt Kanada- eller ICC-kriterierna eller har diagnosen SEID	Alla interventioner	Placebo, sedvanlig vård eller annan behandling	Primärt: Minskning i PEM Sekundärt: Utmattning	Kontrollerade studier, med eller utan randomisering	Sakkunniggranskade tidskrifter, tidigast 2004, engelska, skandinaviska språk
Fråga 2	Som fråga 1 men avgränsat till arbetsför ålder	Prognos för framtida funktions- och arbetsförmåga	–	Hel eller partiell oförmåga till arbete, mätt även som långtidssjukskrivning, aktivitetsersättning eller sjukersättning, funktionsförmåga, andel som inte längre uppfyller diagnostiska kriterier Prognosen ska avse minst 90 dagar	Longitudinell studie	Sakkunniggranskade tidskrifter, tidigast 2004, engelska, skandinaviska språk
Fråga 3	Som fråga 1 men avgränsat till arbetsför ålder	Inga avgränsningar: kan vara individuella och sociala faktorer, symtom, svårighetsgrad ME, samsjuklighet och organisatoriska faktorer	–	Som fråga 2	Kohortstudie med två grupper	Sakkunniggranskade tidskrifter, tidigast 2004, engelska, skandinaviska språk
Fråga 4	Personer över 18 år med diagnosen ME/CFS, oavsett kriterier för diagnos	Möten med hälso- och sjukvården, såväl primärvård som specialistvård, relaterade till ME/CFS	–	Upplevelser och erfarenheter	Kvalitativa metoder för insamling av data och för analys av fynden Studierna kunde inkluderas oavsett underliggande filosofisk hållning eller teori men fynden skulle vara beskrivna på ett sådant sätt att de kunde användas i syntesen	Sakkunniggranskade tidskrifter, tidigast 2007, engelska, skandinaviska språk

ICC = International consensus criteria; **ME/CFS** = Myalgic encephalomyelitis/Chronic fatigue syndrome; **PEM** = Post-exertional malaise; **SEID** = Systemic exertion intolerance disease

Bedömning av snedvridning av enskilda studier

Studierna granskades med avseende på risken för att resultaten snedvridits på ett systematiskt sätt (bias). Interventionsstudier granskades med stöd av check-listan ROB 2.0 som utvecklats av Cochrane Collaboration [55], se Bilaga 3. Studier om prognos bedömdes utefter risker förknippade med urval av deltagare, bortfall samt metoder för datainsamling och analys.

De studier med kvalitativ metodik som uppfyllde våra inklusionskriterier granskades med stöd av en checklista som utvecklats av SBU (Bilaga 4). Frågorna täcker rekrytering av deltagare, datainsamling och analys samt i vilken utsträckning forskarens intressen och förförståelse kunnat påverka arbetet. Studierna granskades av två projektledare oberoende av varandra följt av ett konsensusbeslut om graden av tillförlitlighet.

Den övergripande risken för snedvridning av resultaten respektive för att metodproblem påverkat fynden klassificerades som låg, måttlig eller hög. Studier med hög risk eller allvarliga metodproblem togs inte med i syntesen.

SBU har ingen checklista för studier som bygger på enkäter och risken för snedvridna resultat i sådana studier klassificerades inte. Studier med högt bortfall eller uppenbara, allvarliga brister i selektion och datainsamling skulle inte ingå i det fortsatta arbetet.

Sammanvägning av resultat

Resultaten från kvantitativa studier skulle om möjligt vägas samman till ett estimat i en metaanalys.

Resultaten från kvalitativa studier vägdes samman i en induktiv tematisk syntes [56]. En tematisk syntes är en process i tre steg: kodning av all relevant information rad för rad i varje studie (nivå 1), organisation av koderna tvärs över samtliga studier i deskriptiva teman (nivå 2) och utveckling av analytiska teman (nivå 3). Såväl hela textavsnitt där författarna beskrev sina fynd som illustrativa citat betraktades som relevant information. Koder och deskriptiva teman ska vara textnära medan analytiska teman helst bör vara tolkande abstraktioner av deskriptiva teman. I den här syntesen är även den tredje nivån deskriptiv eftersom det inte ingick i uppdraget att sätta in fynden i den bredare litteraturen.

Två projektledare kodade studierna oberoende av varandra medan resten av syntesen gjordes gemensamt. Projektledarna hade medverkat i några tidigare kvalitativa synteser på SBU och en av dem hade erfarenhet från forskning med kvalitativ metodik. Processen skedde stegvis där vi aktivt sökte alternativa teman och fynd som motsade teman. Fynden i syntesen validerades med annan relevant forskning.

Bedömning av resultatens tillförlitlighet

GRADE användes som stöd för att bedöma tillförlitligheten i resultat från interventionsstudier [57]. Det vetenskapliga underlaget analyserades med avseende på övergripande risk för snedvridning ("bias"), i vilken grad studiernas resultat inte överensstämde med varandra ("inconsistency"), hur stor osäkerheten i det sammanvägda resultatet var (konfidensintervallets storlek, "imprecision"), risk för problem med tillämplighet (överförbarhet, "indirectness") samt risk för snedvridning av resultatet på grund av att studier med negativa resultat inte publicerats ("publikationsbias"). Tillförlitligheten i resultaten klassificerades som hög, måttlig, låg eller mycket låg (se Faktaruta 3.1).

Tillförlitligheten i resultat från studier av prognos och prognostiska faktorer bedömdes inte.

Bedömning av tillförlitlighet, teman på nivå 2

Tillförlitligheten för deskriptiva teman på nivå 2 bedömdes med stöd av ramverket GRADE-CERQual [58]. I GRADE-CERQual granskas varje tema på nivå 2 utifrån fyra perspektiv eller domäner:

- Har temat påverkats av brister i design och genomförande av studierna [59]?
- Representerar temat underliggande aspekter på fenomenet? (Koherens [60])
- Är fyndet överförbart till svenska sammanhang? (Relevans [61])
- Är underliggande data tillräckligt rikt? (Adekvata data [62])

Tillförlitligheten för varje tema på nivå 2 klassificerades som hög, måttlig, låg eller mycket låg.

Faktaruta 3.1
Bedömning
av resultatens
tillförlitlighet
med GRADE
(kvantitativa data).

En systematisk litteraturöversikt väger samman resultat från olika studier. SBU använder det internationellt utarbetade GRADE-systemet (<http://www.gradeworkinggroup.org>) för att göra en strukturerad bedömning av tillförlitligheten (evidensstyrkan) hos varje sammanvägt delresultat (utfall) i översikten. Den sakliga grunden för värderingen ska redovisas tydligt så att det är möjligt för andra att granska och göra sin egen bedömning.

Bedömningen av tillförlitlighet innefattar, för varje sammanvägt delresultat:

- hur stor risken är för systematiska fel i studierna (engelska: *bias*, snedvridning),
- hur mycket studierna motsäger varandra (engelska: *inconsistency*, bristande samstämmighet),
- i vilken grad som de studerade förhållandena skiljer sig från den aktuella frågan (engelska: *indirectness*, bristande överförbarhet),
- hur stor den statistiska osäkerheten är (engelska: *imprecision*, bristande precision) samt
- hur stor risken är för snedvriden publicering av studier och resultat (engelska: *publication bias*).

Hänsyn tas också till storleken på delresultatet, eventuellt samband mellan dos och respons samt i vilken riktning som tänkbara snedvridande faktorer kan förväntas verka.

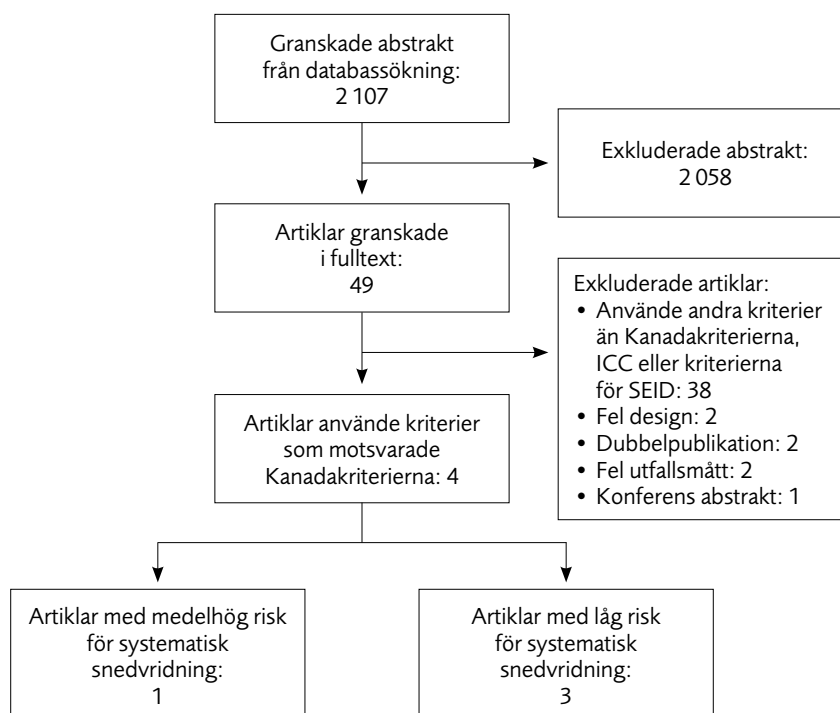
Tillförlitligheten graderas i fyra nivåer:

- Det sammanvägda resultatet har **hög tillförlitlighet** (⊕⊕⊕⊕)
(Bedömningen är att resultatet stämmer)
- Det sammanvägda resultatet har **måttlig tillförlitlighet** (⊕⊕⊕○)
(Bedömningen är att det är troligt att resultatet stämmer)
- Det sammanvägda resultatet har **låg tillförlitlighet** (⊕⊕○○)
(Bedömningen är att det är möjligt att resultatet stämmer)
- Det sammanvägda resultatet har **mycket låg tillförlitlighet** (⊕○○○)
(Det går inte att bedöma om resultatet stämmer)

När det helt saknas studier som uppfyller inklusionskriterierna anges "studier saknas", utan gradering av tillförlitligheten.

4 Effekt av behandlingar

Urval



Figur 4.1
Flödesschema.

Som framgår av Figur 4.1 lästes 49 studier i fulltext men endast 4 av dessa bedömdes vara relevanta [63,64–66]. Sökningen gjordes i juni 2018.

Beskrivning av inkluderade studier och deras resultat

De fyra inkluderade studierna finns sammanfattade i Tabell 4.1.

Tre av dem använde explicit Kanadakriterierna [64-66]. De var genomförda i Norge [65], Sverige [64] och Skottland [66], och omfattade totalt 249 personer. Ingen av dem hade PEM som utfallsmått utan undersökte effekter på utmattning och olika biologiska markörer.

En av studierna undersökte effekten av den dopaminstabiliserande läkemedels-substansen (-) -OSU6162 som visat lovande resultat på mental utmattning hos patienter med stroke eller traumatisk hjärnskada [64]. Substansen minskade dock inte utmattning i studien. Den andra studien utvärderade effekter av höga doser vitamin D varannan månad [66] och hade utmattning som ett sekundärt mått. Författarna till studien såg dock inga effekter på utmattning. Den tredje studien jämförde ett self-management-program i grupp med sedvanlig vård [65]. Vid en första uppföljning hade utmattning minskat mer i kontrollgruppen än i interventionsgruppen medan interventionsgruppen hade förbättrat sin tilltro till sin egen förmåga (eng. self-efficacy) i större utsträckning. Effekterna hade dock försvunnit efter ett år.

Den fjärde studien [63] rekryterade patienter som uppfyllde Fukudakriterierna. I tillägg skulle tillståndet ha börjat efter en infektion och patienterna skulle ha höga nivåer av antikroppar mot herpesvirus 6 eller Epstein Barr-virus. Nästan samtliga patienter hade PEM. Studien undersökte effekten av ett antiviralt läkemedel (valganciclovir) jämfört med placebo. Utmattningen, mätt med formuläret Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20), var lägre i gruppen som fick läkemedlet vid uppföljning tre månader efter avslutad behandling men skillnaden var inte signifikant.

Ytterligare en relevant studie har presenterats på konferenser men är ännu inte godkänd för publicering (Kommunikation med Kari Sörland, november 2018). Studien undersökte effekten av en monoklonal antikropp, rituximab, som bland annat används vid behandling av vissa autoimmuna sjukdomar och cancertyper. Preparatet hade ingen effekt på studiens olika utfallsmått, inklusive PEM och utmattning.

Bedömning av vetenskapligt stöd

SBU bedömer att tillförlitligheten i resultaten för alla fyra behandlingarna är mycket låg (⊕○○○). Ingen av studierna visade någon effekt på utmattning. Det fanns dock bara en studie per behandling och dessa var mycket små. Det skulle behövas fler studier för att klarlägga om behandlingarna kan minska utmattning.

Tabell 4.1 Effekt av behandlingar på personer som diagnosticerats enligt Kanadakriterierna eller ICC.

Författare, år, land	Setting, intervention och jämförelse Diagnoskriterier	Deltagare	Utfallsmått	Resultat
Montoya 2013 [63] USA	Forskningsklinik I1: Valganciclovir, i 6 månader I2: Placebo i 6 månader CDC-kriterierna + misstänkt infektionsutlöst + förhöjda antikroppstitrar mot HHV-6 eller EBV-A eller EBV-B	I1: N = 20 (75 % kvinnor) Genomsnittlig ålder: 50,18 (10,20) år Sjukdomsperiod: 12,7 (10,02) år Andel med PEM: 95 % I2: N = 10 (50 % kvinnor) Genomsnittlig ålder: 48,47 (12,75) år Sjukdomsperiod: 13,53 (7,82) år Andel med PEM: 100 %	MFI-20 Utmattnings självskattad med FSS	Förändring i MFI-20 efter 9 månader (medelvärde) I1: -6,15 (SD 12,06) I2: -1,10 (SD 5,90) ns Förändring i FSS efter 9 månader (värden från graf) I1: -0,4 I2: 0,2 p = 0,006
Nilsson 2017 [64] Sverige	En CFS-klinik I1: En läkemedelskandidat, (-)-OSU6162, som hade visat positiva effekter på utmattnings efter stroke. 15 x 2 mg/dag i 1 vecka och 30 mg x 2/mg dag i 1 vecka I2: Placebo ICC-kriterierna	Inte konsekutiv rekrytering I1: N = 31 (84 % kvinnor) Genomsnittlig ålder: 47,9 (9,8) år Varaktighet symtom: 9,5 (9,9) år I2: N = 31 (85 % kvinnor) Genomsnittlig ålder: 45,3 (13,6) år Varaktighet symtom: 7,2 (10,0) år	Utmattnings självskattad med MFS Andel som förbättrats (inklusive liten förbättring) skattad av kliniker med CGI-C (Likertskala 1–7)	Förändring i MFS efter 2 veckor I1: -4,05 (-6,11 till -2,00) I2: -4,11 (-6,20 till -2,03) ns Andel som förbättrats efter 2 veckor I1: 55 % I2: 63 % ns Efter ytterligare 4 veckor hade värdena återgått till baslinjen

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 4.1 Fortsättning

Författare, år, land	Setting, intervention och jämförelse Diagnoskriterier	Deltagare	Utfallsmått	Resultat
Pinxsterhuis 2017 [65] Norge	Forskningsklinik I1: Ett manualbaserat självhjälsprogram i grupp, baserat på teorier om self-efficacy och Energy Envelope Theory. Programmet leddes av en rådgivare som själv hade CFS. Omfattningen var åtta möten, 2,5 timmar, varannan vecka samt en session för anhöriga. I2: Väntelista samt sedvanlig behandling Kanadakriterierna eller CDC-kriterierna	Rekrytering från sjukvård och patientorganisationer i sex kommuner I1: N = 71 (94 % kvinnor) Genomsnittlig ålder: 44,0 (11,8) år Antal i arbete/studier: 5 I2: N = 66 (82 % kvinnor) Genomsnittlig ålder: 43,8 (11,6) år Antal i arbete/studier: 8 Signifikant skillnad mellan grupperna avseende kön Bortfall vid uppföljning efter ett år: 13,9 %	Fysisk funktion självskattad med SF-36 PF (0–100 poäng) Utmattnings självskattad med FSS (9–63 poäng)	Ändring i SF-36 PF efter sex månader (medelvärde) I1: 0,6 (–2,9 till 4,0) I2: 4,3 (–0,4 till 8,9) ns Ändring i FSS efter 6 månader (medelvärde) I1: –0,2 (–1,7 till 1,3) I2: –2,7 (–4,7 till –0,7) p = 0,039 Vid uppföljning 6 månader senare hade värdena återgått till baslinjen
Witham 2015 [66] Skottland	Forskningsklinik I1: 100 000 enheter vitamin D3 varannan månad, tre gånger I2: Placebo, varannan månad, tre gånger CDC- och Kanadakriterierna samt låga nivåer av 25-hydroxyvitamin D (< 75 nmol/l)	Annonsrekrytering I1: N = 25 (72 % kvinnor) Genomsnittlig ålder: 48,1 (12,0) år I2: N = 25 (80 % kvinnor) Genomsnittlig ålder: 50,7 (13,1) år	Studien undersökte huvudsakligen effekter på kärl Utmattnings självskattades med Piper Fatigue Scale	Inga skillnader mellan grupperna med avseende på utmattnings

CGI- C = Clinical Global Impression of Change; **EBV** = Epstein Barr-virus; **FSS** = Fatigue Severity Scale; **HHV-6** = Humant herpesvirus -6; **ICC** = International Consensus Criteria; **MFI-20** = Multidimensional Fatigue Inventory -20 items; **MFS** = Mental Fatigue Scale; **ns** = icke signifikant; **SF-36 PF** = Medical Outcomes Study-short form -36 physical functioning subscale; **PEM** = Post-exertional malaise

Exkluderade studier

Av de 45 studier som exkluderades var orsaken i 38 studier att de hade använt andra kriterier. 31 av dessa använde Fukudakriterierna. Två av studierna rapporterade att en mindre andel av patienterna hade PEM, men särredovisade dem inte [67,68].

Det vanligaste utfallsmåttet i studierna var utmattning mätt med till exempel Chalders fatigueskala. De interventioner som undersöktes kunde grupperas som

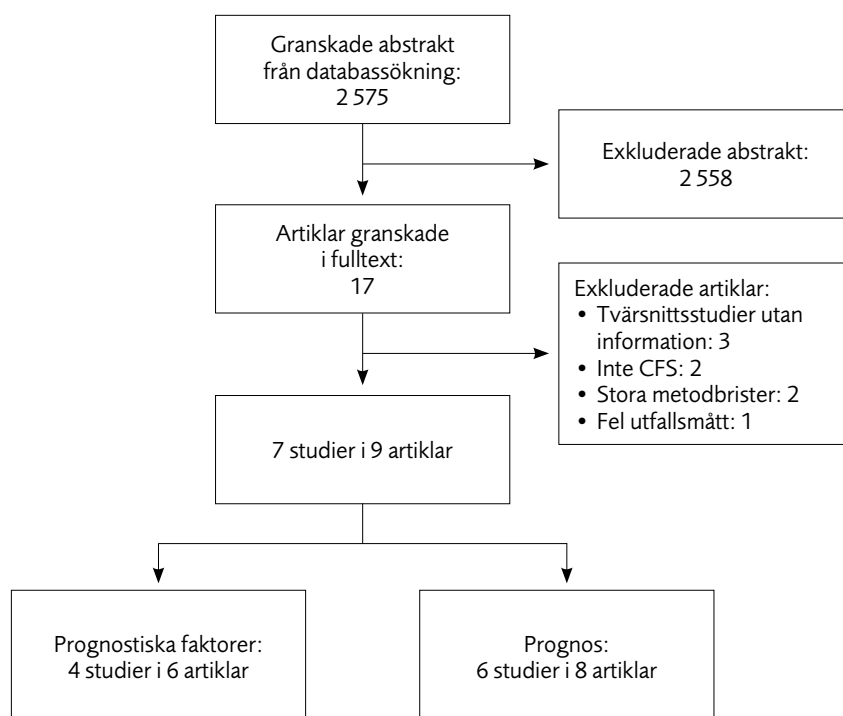
- pacing/GET [69–76]
- psykologiska behandlingar [67,68,77–88]
- läkemedel [89–95]
- diet och kosttillskott [96–98]
- komplementärmedicin i form av till exempel kinesiska örtmediciner och yoga [99–103]
- socialt stöd [104].

Studierna föreföll tyda på att pacing och graderad fysisk aktivitet samt kognitiv beteendeterapi kunde minska utmattning men resultaten var inte samstämmiga. Försämringar efter GET och kognitiv beteendeterapi rapporterades [69].

Studierna finns sammanfattade i Bilaga 4.

5 Prognos och prognostiska faktorer för arbets- och funktionsförmåga

Urval av studier



Figur 5.1
Urvalsförfarande för
frågorna om prognos och
prognostiska faktorer
för arbetsförmåga.

Sökningen skulle täcka såväl prognostiska faktorer för nedsatt arbets- och funktionsförmåga som prognosen på sikt. Totalt 1 568 abstrakter granskades vilket resulterade i 17 artiklar som lästes i fulltext. 8 av dem exkluderades. 2 studier avsåg svår utmattning utan att kriterierna för ME/CFS uppfylldes [105,106]. 3 av artiklarna redovisade resultat från tvärsnittsstudier som inte bidrog med användbar information [107-109]. 2 studier hade över 60 procents bortfall och bedömdes inte som tillförlitliga [110,111]. Ytterligare en studie använde de breda NICE-kriterierna [112]. Endast hälften av deltagarna uppfyllde där Fukudakriterierna vilket medförde att det var svårt att bedöma om studien var relevant för vår fråga.

4 studier i 6 artiklar utforskade prognostiska faktorer för nedsatt arbetsförmåga eller låg funktionsförmåga [106,113–118]. 6 studier i 8 artiklar undersökte hur arbetsförmåga och funktionsförmåga ändrades över tid [106,114–116, 118–121].

Långtidsuppföljning av tillstånd och arbetsförmåga

De sex studier som ingår i underlaget finns sammanställda i Tabell 5.1.

Tabell 5.1 Tillfrisknande, funktion och arbetsförmåga vid långtidsuppföljningar.

Författare, år, land	Diagnoskriterier	Studiedesign Setting	Deltagare	Utfall*, mätmetod/ analysmetod	Resultat
Andersen et al. 2004 [119] Danmark	Holmes 1988 & CDC 1994	Longitudinell med mätning efter 0 (T0) och 5 år (T1) Infektionsklinik	N = 35 (varav 28 kvinnor) Ålder: I genomsnitt 41 år (25–56 år) Bortfall: 2/35	Självrapporterad arbetsförmåga, och aktivitetsförmåga och hälsa	Andel som inte arbetade: T0: 77 % (17 % hade kvar sin anställning) T1: 91 % (ingen arbetade heltid eller hade reguljär anställning) Andel med förbättrad hälsa jämfört med mätning 1: 15 % Andel med försämrad hälsa jämfört med mätning 1: 40 %
Brown et al. 2012 [120] Brown et al. 2014 [37] USA	Bell & Bell 1988	Uppföljning efter 25 år av patienter med "CFS-like illness" som tonåringar	N = 25 (68,5 % kvinnor) tidigare diagnostiserade med CFS N= 10 friska kontroller Ålder: I genomsnitt 39,7 år Andel i arbete: 71,4 % heltid 11,4 % deltid Andel i sjukpension: 11,4 % full 5,7 % partiell	Självrapporterad nuvarande diagnos SF-36 m.fl. självskattningsformulär	Fortfarande CFS N = 5 (20 %) Signifikant sämre än kontrollgruppen på alla subskalor förutom Mental Health Även de som ansåg sig ha tillfrisknat hade signifikant sämre funktion än kontrollgruppen

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 5.1 Fortsättning

Författare, år, land	Diagnoskriterier	Studiedesign Setting	Deltagare	Utfall*, mätmetod/ analysmetod	Resultat
Jason et al. 2011 [118] USA	CDC-kriterier + SCID-I intervju + konsensusdiskussion	10 års uppföljning av patienter med diagnosen CFS; 12 personer kunde inte nås	N = 24 (79,2 % kvinnor) Ålder: I genomsnitt 40 år	Klinikerbedömning	Andel som fortfarande uppfyllde diagnoskriterier: 67 % Andel i remission (dvs. inte fatigue de senaste 6 månaderna) 1/24
Huibers et al. 2004 [114] Nederländerna	Svår fatigue (CIS score >35) 44 % av populationen uppfyllde CDC-kriterierna	12-månaders uppföljning av patienter som deltagit i RCT om KBT-behandling	N = 151 sjukskrivna (55 % kvinnor) i gruppen som fick KBT Ålder: I genomsnitt cirka 43 år	Självskattad arbetsåtergång	Andel av dem som uppfyllde CDC-kriterierna som återgått i arbete efter 12 månader: 47 %
Huibers et al. 2006 [115] Nederländerna Se även Leone et.al. nedan	CFS-like caseness (CIS score >40, självrapporterad utmattning >6 månader, låg funktion <60 på SF-36)	4-årsuppföljning av personer med CFS-like utmattning jämfört med dem som inte uppfyllde CFS-kriterier.	N = 127 (60 % kvinnor) Ålder: I genomsnitt cirka 44 år Bortfall: Cirka 16 %	Självskattad arbetsförmåga	Partiell arbetsförmåga: OR 4,4 (95 % KI 1,6 till 12,2) för CFS-like utmattning jämfört med annan utmattning Total oförmåga att arbeta: OR 3,9 (95 % KI 1,3 till 11,8) för CFS-like utmattning jämfört med annan utmattning
Leone et al. 2006 [116]	CFS-like caseness (>35 på CIS fatigue subskala)		Samma som Huibers 2006	Självrapporterad full ersättning på grund av arbetsförmåga	Andel med CFS-like problem vid 4 år: 27 % Andel med arbetsförmåga: 26 %
McDermott et al. 2004 [121] Storbritannien	CDC 1994	Uppföljning efter 18 månader av patienter som fått livsstilsråd och samtal med arbetsterapeut	N = 98 (69 % kvinnor) Ålder: I genomsnitt 38,6 år		Andel som återgått i betalt eller obetalt arbete eller träning: 42 %

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 5.1 Fortsättning

Författare, år, land	Diagnoskriterier	Studiedesign Setting	Deltagare	Utfall*, mätmetod/ analysmetod	Resultat
Nyland et al. 2014 [117] Norge	CDC 1994 + nyligen genomgången mononukleosinfektion	Kohort patienter som erhö- ll individualiserade coping- och aktivitetsstrategier.	CFS-specialistklinik N = 111 (67 % kvinnor)	Självrapporterad anställning och sjukskrivning	Andel heltidsanställda vid uppföljning: 27 %
		Uppföljning via enkät efter i genomsnitt 6,5 år.	Ålder: Medelålder cirka 24 år vid diagnos och 34 år vid uppföljning		Andel deltidsanställda: 45 %
			Bortfall: 17 %		Andel med någon grad av sjukpenning eller sjukersättning: 68 %
					Andel med permanent sjukersättning: 16 % i någon grad, 42 % på heltid

GET = Graded exercise therapy; KBT = Kognitiv beteendeterapi; NICE guideline criteria = <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1962830/>

Tre av dem var genomförda i USA [118,120,121] och en vardera i Nederländerna [106,114–116], Danmark [119] och Norge [117]. Fyra av studierna följde upp kohorter med personer som diagnostiserats på specialistklinik mellan 5 och 25 år tidigare [117–120]. De andra båda studierna följde upp personer som deltagit i interventionsstudier om livsstilsråd och samtal med arbetsterapeut [121] respektive kognitiv beteendeterapi [106,114–116]. Uppföljningstiden var 18 månader [121] respektive ett och fyra år [106,114–116]. Totalt ingick 422 personer i underlaget.

Samtliga studier refererade till Fukudakriterierna, även om tre av dem använt kriterier som författarna bedömde som likvärdiga [106,114–116,118,120]. Ytterligare en studie baserades på deltagare som, förutom ME/CFS enligt Fukudakriterierna, även nyligen hade haft körtelfeber och hade förhöjda nivåer av antikroppar mot herpesvirus 6 och Epstein Barr-virus [117]. Tre studier beskrev en noggrann diagnostik med anamnes, medicinska utredningar och psykiatrisk utredning [117–119] medan de övriga tre har haft enklare förfaranden.

Fyra studier redovisade arbetsrelaterade utfall [106,114–117,119] och fyra rapporterade utfall relaterade till tillfrisknande och funktionsförmåga [106,114–116,118–120].

Utfall relaterade till tillfrisknande och funktionsförmåga

De fyra studierna [116,118–120] rapporterade att deltagarna i större eller mindre utsträckning blivit återställda under uppföljningstiden men att många fortfarande hade symtom och nedsatt funktionsförmåga. Två av studierna grundades på en noggrann diagnostik av deltagarna [118,119]. Den ena fann att en av 33 deltagare var helt återställd och ytterligare en person hade förbättrats avsevärt men hade fortfarande en svår funktionsnedsättning när man tog hänsyn till alla symtom och funktionsförmåga vid uppföljning efter fem år [119]. Samtidigt uppgav nära hälften att deras hälsotillstånd hade försämrats. Den andra studien kom fram till att två tredjedelar av deltagarna fortfarande uppfyllde kriterierna för ME/CFS [118]. En person var återställd och två hade förbättrats.

De två andra studierna baserades enbart på deltagarnas självskattningar [116,120]. I den ena ansåg 80 procent av deltagarna att de var återställda vid uppföljning efter 25 år [120]. Författarna noterade dock att de återställda hade lika mycket symtom och likartad, sänkt funktion som de som uppgav att de fortfarande hade ME/CFS. I den fjärde studien, där författarna bedömde om deltagarna hade ME/CFS baserat på deras självskattningar av symtom, uppfyllde däremot drygt två tredjedelar inte längre Fukudakriterierna efter fyra år [116].

Resultaten vad gäller deltagare som blir återställda liknar dem som sammanställts i en äldre systematisk översikt av Cairns och medarbetare [122]. Översikten inkluderade artiklar fram till oktober 2003. Författarna identifierade tolv studier som redovisade antal eller andel deltagare som återställdts delvis eller

helt vid uppföljningstider på upp till fem år. Två av studierna krävde dock att utmattningen endast skulle ha varit frånvarande under några veckor. Av de övriga tio studierna redovisade åtta att mellan 0 och 8 procent blivit återställda och två fann att cirka 20 procent blivit återställda. Studierna byggde på olika populationer och diagnosen hade ställts med äldre CDC-kriterier, Fukudakriterierna eller Oxfordkriterierna vilket kan vara en orsak till den stora variationen.

Sammanfattningsvis visar publicerade studier, såväl de som ingick i vår granskning som de som ingick i den äldre översikten, att en betydande andel av de patienter som uppfyllt Fukudakriterierna inte är återställda vid uppföljningar efter upp till 25 år. De två studier som använt en noggrann diagnostik visade sämre prognos. Det kan vara rimligt att anta att resultaten är likartade eller sämre för personer som uppfyller Kanadakriterierna.

Arbetsrelaterade utfall

De fyra studierna kom fram till att många deltagare hade nedsatt kapacitet att arbeta under längre tid. Två av studierna [117,119] följde upp individer som efter noggrann diagnostik på specialistklinik hade fått diagnosen ME/CFS med stöd av Fukudakriterierna. I båda studierna hade deltagarna haft symtom under flera år innan de remitterades till specialistkliniken. I den ena studien, som var genomförd i Danmark, [119] arbetade inte 77 procent av deltagarna vid diagnostillfället. Vid uppföljning fem år senare hade ingen av deltagarna heltidstjänst, men ett par individer studerade eller arbetade på deltid.

Den andra studien genomfördes i Norge [117]. Här var deltagarna yngre och hade utvecklat kroniskt utmattningstillstånd efter körtelfeber. Vid tidpunkten för diagnos arbetade 10 procent på hel- eller deltid medan 75 procent hade antingen permanent sjukpension eller sjuk- och aktivitetsersättning på heltid. Vid uppföljning 6,5 år senare hade andelen som arbetade på hel- eller deltid ökat till 55 procent samtidigt som andelen som hade sjukpension eller sjuk- och aktivitetsersättning på heltid hade minskat till 47 procent.

De två övriga studierna utvärderade effekter av interventioner med arbetsrelaterade utfallsmått [106,114,121]. Studiernas inklusionskriterier var sådana att det finns stor risk för att deltagarna hade andra tillstånd än ME/CFS och därmed också en annan prognos. Den ena studien utvärderade kognitiv beteendeterapi i en randomiserad studie [106,114]. Deltagarna hade en hög nivå av självskattad utmattning och drygt 40 procent av dem ansågs i efterhand uppfylla Fukudakriterierna för ME/CFS. Ingen av dem hade diagnostiserats av läkare. Vid uppföljning efter ett år arbetade drygt hälften av de som uppfyllde Fukudakriterierna [114] och drygt 70 procent var i arbete efter fyra år [116]. Den andra studien utvärderade ett livsstilsprogram med fokus på pacing [121]. Diagnostiken inskränkte sig till att en reumatolog bedömde om deltagarna uppfyllde Fukudakriterierna. Vid studiens början arbetade 8 procent helt eller delvis. Vid uppföljning sex månader efter avslutad intervention hade andelen som arbetade helt eller delvis ökat till 28 procent [121].

Bedömningen var att de två nordiska studierna kan vara relevanta för individer som återfinns på svenska specialistkliniker för ME/CFS. Båda studierna visade att många av de som hade fått diagnosen ME/CFS på specialistklinik efter flera års sjukdom och där majoriteten redan var sjukskrivna inte hade kunnat återgå i arbete eller studier vid uppföljningar tio år efter att de först fått symtom. Diagnosen var ställd med Fukudakriterierna och det är sannolikt att resultaten skulle vara likartade eller sämre om Kanadakriterierna hade använts.

Prognostiska faktorer för arbets- och funktionsförmåga

De fyra studier som ingår i underlaget finns sammanställda i Tabell 5.2.

Tabell 5.2 Studier om faktorer som kan förutsäga nedsatt arbetsförmåga, arbete eller funktion.

Författare, år	Diagnoskriterier	Setting och studiedesign	Deltagare bortfall	Utfallsmått*, mätmetod/ analysmetod	Resultat
Crawley et al. 2013 [113] Storbritannien	CDC 1994	6 specialistkliniker Longitudinell kohort med 8–20 månaders uppföljningstid baserat på registerdata	N = 1 643 (77,2 % kvinnor) Ålder: I genomsnitt 39,9 år Bortfall: Cirka 50 %	Fysisk funktion (SF-36) Justerade regressionsanalyser	Prediktorer för sämre fysisk funktionsförmåga: Ålder, fysisk funktion vid baslinjen, smärta
Huibers et al. 2004 [106] Nederländerna	Svår fatigue (CIS subskala >35)	Kohort av personer som arbetade och hade allvarlig utmattning följdes över 24 månader	N = 2 108 (25 % kvinnor) Ålder: I genomsnitt 40,6 år Bortfall: Cirka 20 % i registerdata om sjukskrivning	Utfall: Sjukfrånvaro >42 dagar i följd Sjukskrivningsdata från register samt självrapporterad sjukfrånvaro,	Prediktorer för långtidssjukskrivning: Högre ålder, lågt beslutsutrymme i arbete, kvinnligt kön, kvällsskift, symtom attribuerade till fysisk sjukdom, tidigare sjukskrivning
Huibers et al. 2004 [114] Nederländerna	Svår fatigue (CIS subskala >35) 44 % av populationen hade CFS enligt CDC	I samband med RCT om KBT	N = 151 sjukskrivna (55 % kvinnor) Ålder: I genomsnitt cirka 43 år	Arbetsåtergång (självrapporterad) för dem som uppfyllde CFS-kriterier	Prediktorer för arbetsåtergång för CFS-fall: Manligt kön, lägre ålder, bättre självskattad hälsa, låg grad av somatisering
Leone et al. 2006 [116] Huibers et al. 2006 [115] Nederländerna	CFS-like caseness (CIS subskala för fatigue >35)	Långtidsuppföljning av kohort med utmattning.	N = 127 (60 % kvinnor) Ålder: I genomsnitt cirka 44 år	Utfall: självrapporterad full ersättning pga arbetsoförmåga Multipel regression	Prediktorer vid första mättillfälle för att erhålla ersättning för full arbetsoförmåga vid 4 år: Högre ålder, kvinnligt kön, låg fysisk funktion
Nyland et al. 2014 [117] Norge	CDC 1994 + nyligen genomgången mononukleos-infektion	Specialistklínik för CFS Kohort av personer som erhöU individualiserade coping- och aktivitetsstrategier. Uppföljning via enkät efter i genomsnitt 6,5 år	N = 111 (67 % kvinnor) Ålder: I genomsnitt cirka 24 år vid diagnos och cirka 34 år vid uppföljning Bortfall: 17 %	Utfall: 1) Återgång till arbete, helt eller delvis 2) Sjukpensionering, hel eller delvis	PEM vid första kontakt predicerade inte arbetsutfall efter 6,5 år

CFS = Chronic fatigue syndrome; **KBT** = Kognitiv beteendeterapi; **NICE guideline criteria** = <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1962830/>;
PEM = Post exertional malaise, ansträngningsutlöst utmattning

Två av studierna undersökte prognostiska faktorer på individer som hade genomgått behandling för utmattning.

Den ena studien var genomförd i Storbritannien [113]. Den omfattade 1 643 patienter som diagnostiserats med ME/CFS på specialistkliniker enligt Fukudakriterierna. Hälften av patienterna deltog i en uppföljning efter 8 till 20 månader. Studien mätte inte något arbetsrelaterat utfall men däremot funktionsförmågan som självskattades med SF-36. Studien kom fram till att de som hade bättre fysisk funktion och lägre grad av smärta vid start hade bättre fysisk funktion även vid uppföljningen.

Den andra baserades på den holländska kohortstudien med personer med hög nivå av självskattad utmattning [106,114-116]. Studien såg ett samband mellan manligt kön, lägre ålder, bättre självskattad hälsa samt lägre grad av självskattad somatisering och en högre sannolikhet att återgå till arbete vid uppföljning efter ett år. Högre ålder, kvinnligt kön och låg fysisk funktionsnivå vid start ökade risken för att inte vara i arbete fyra år senare.

Av de två andra studierna var den ena genomförd i Norge [117]. Deltagarna utvärderades vid två tillfällen. Det första tillfället var i samband med att de remitterades till specialistklinik (baslinjen), i medeltal fyra år efter att de först fått symtom, och det andra i genomsnitt 6,5 år senare. Sannolikheten för att vara anställd vid uppföljningen var högre för dem som redan hade hunnit förbättras vid startmätningen och för dem som inte hade ledbesvär vid startmätningen.

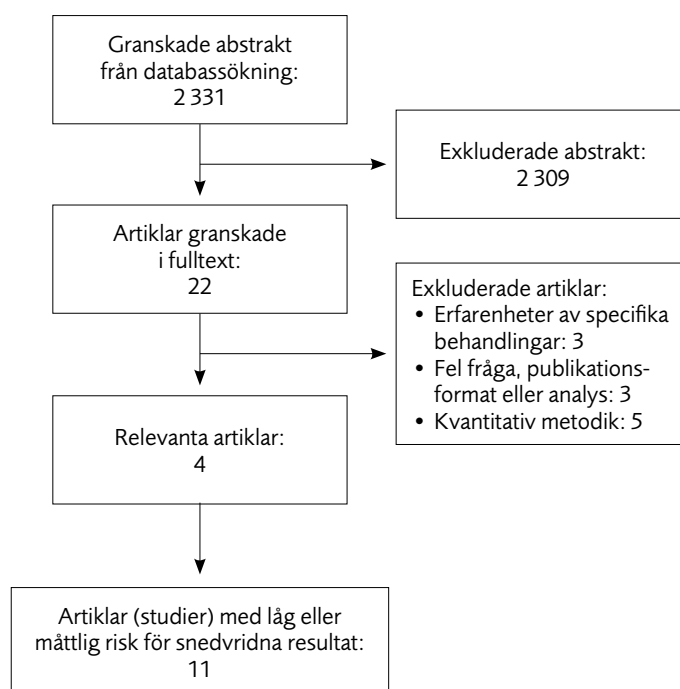
Prognostiska faktorer undersöktes också i den andra av de två studierna, utförd i USA. Kvinnligt kön var den enda faktor som predicerade att patienterna skulle ha ME/CFS vid uppföljningen [118].

Sammanfattningsvis finns det inga studier som undersöker prognostiska faktorer för arbets- och funktionsförmåga för personer som diagnostiserats med ME/CFS enligt Kanadakriterierna. Det är dock möjligt att resultaten från den norska studien där deltagarna hade infektionsutlöst ME/CFS kan vara överförbara till personer som uppfyller Kanadakriterierna. Resultaten behöver dock bekräftas i fler studier och andra populationer.

De tre studierna med ME/CFS enligt Fukudakriterierna utan krav på att debuten var infektionsutlöst hade inga gemensamma prognostiska faktorer. Det kan noteras att den tidigare nämnda översikten av Cairns och medarbetare [122] fann två studier som undersökt arbetsrelaterade prognostiska faktorer vid ME/CFS [123,124]. Den ena hittade inga prognostiska faktorer [123]. Den andra studien [124] inkluderade 35 personer och fann att högre ålder var förknippat med lägre odds för anställning vid uppföljning. Ålder var även en prediktor i den holländska studien [114]. Eftersom båda studierna [114,124] är små och har metodologiska brister är de dock inte tillräckligt underlag för att dra slutsatsen att ålder är en prognostisk faktor.

6 Upplevelser och erfarenheter av vården

Urval för syntesen



Figur 6.1
Urvalsförfarande för frågan om erfarenheter och upplevelser av vården.

Litteratursökningen resulterade i 2 331 abstrakter, se Figur 2.1. 22 artiklar lästes i fulltext. Elva studier utan allvarliga metodproblem inkluderades i syntesen [125–135]. Totalt deltog 168 personer, varav 135 kvinnor. Studiestorleken varierade från 2 personer (samt 2 anhöriga) till 35. Studierna var genomförda i Norge [130,132,135], England [125–129,131,133] och Belgien [134]. Deltagarna rekryterades från stödgrupper eller patientföreningar [125,128–131] eller från olika typer av specialistkliniker [126,127,132–135]. En studie avvek från de övriga eftersom den hade en mycket homogen grupp av deltagare [135]. Samtliga hade fått ME/CFS efter ett utbrott av maginfektion med bakterien *Giardia lamblia*, som orsakats av ett utsläpp från en kommuns avlopp [135].

Studierna hade olika syften. Två av dem utforskade hur det är att leva med ME/CFS där upplevelser från sjukvården var en väsentlig del av deltagarnas berättelser [126,129] medan de övriga fokuserade på olika aspekter av vården. Fyra studier syftade uttryckligen till att ge kunskap som stöd för att förbättra vården eller för att utveckla en behandling [131,132,134,135]. Tre studier kartlade behov, förväntningar och hinder för god vård [128,130,133], och en vardera undersökte erfarenheter av att få en diagnos [125] respektive upplevelser av vården på en specialistmottagning för ME/CFS [127].

Fem studier grundades på fenomenologiska teorier [125,126,129,130,132] och en byggde på deltagande forskning (eng. participatory research) [127]. Övriga hänvisade inte till någon filosofisk hållning, teori eller modell. Materialet analyserades enligt principerna för tolkande fenomenologisk analys, IPA [125,126,129], konstant komparativ analys med referens till grounded theory [127,131,133], tematisk analys [128,134], systematisk textkondensering med rötter i fenomenologin [130,132] samt induktiv kvalitativ innehållsanalys [135].

Studierna finns kortfattat beskrivna i Tabell 6.1.

Elva av de 22 studier som lästes i fulltext exkluderades för att de inte uppfyllde våra inklusionskriterier. Tre av dem undersökte erfarenheter av specifika behandlingar, KBT [136], fysisk aktivitet [137] respektive traditionella koreanska läkemedel [138] och de innehöll ingen information som vi kunde använda i syntesen. Den fjärde visade sig vara ett brev till en tidskrift [139] och den femte handlade om en annan fråga, att låta patienter medverka i prioriteringar [140]. Den sjätte studien använde diskursanalys på intervjuer av sex deltagare och resultaten redovisades i en form som inte gick att använda i vår syntes [141]. Fem ytterligare artiklar baserades på enkäter [142–146]. En av enkäterna innehöll en öppen fråga [145] och författarna analyserade svaren med kvalitativ innehållsanalys. Den artikeln användes för att validera vår syntes. Resultaten av de övriga artiklarna beskrivs separat eftersom de bidrar med information om tillfredsställelse med vården.

Tabell 6.1 Beskrivning av inkluderade studier.

Författare, år, land, ID	Syfte	Underliggande filosofi, forskarnas bakgrund	Setting och rekrytering	Deltagare	Datainsamling	Analysmetod
Arroll och Senior 2008 [125] England	Undersöka de processer som leder fram till att deltagarna konceptualiserar sina symtom och erfarenheter av att få en diagnos	Fenomenologi Två forskare från psykologisk forskningsinstitution	Två stödgrupper för ME/CFS i sydöstra England Annonsering i nyhetsblad där tio svarade på annonsen	N = 8 varav 6 kvinnor Ålder: 35–67 år (genomsnitt 55,5 år) Antal år med symtom: 6–53 år (genomsnitt 21 år)	Semistrukturerade intervjuer per telefon där ett frågeområde gällde den diagnostiska processen (genomsnittlig tid 41 minuter)	IPA
Brooks et al. 2014 [126] England	Erfarenhet av att leva med ME/CFS eller vara partner till en person med ME/CFS	Fenomenologi En doktorand och två forskare från psykologisk forskningsinstitution	Från en immunologiklinik i norra England Rekryteringsmetod framgår inte	Två män i femtioårsåldern med symtom i 13 respektive cirka 25 år samt deras hustrur Diagnos enligt Fukudakriterierna 12 respektive 7 år tidigare	Semistrukturerade intervjuer med Common-sense-modellen som ramverk	IPA
Broughton et al. 2017 [127] England	Upplevelser av vård på NHS specialist-mottagningar för ME/CFS	Deltagande forskning En post doc och fyra forskare inom socialmedicin	Konsekutiv rekrytering av patienter som avslutade sin behandling Tillfrågades av sin läkare	N = 16 varav 14 kvinnor Antal år med symtom: 1–17 år (median 7,5 år)	Semistrukturerade intervjuer i hemmet eller på telefon (genomsnittlig tid 32 minuter) Frågeområden togs fram i samverkan med en referensgrupp av personer i Action for ME Deltagarna uppmuntrades att ta upp andra ämnen än de som ingick i guiden	Tematisk analys med konstant jämförelse

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 6.1 Fortsättning

Författare, år, land, ID	Syfte	Underliggande filosofi, forskarnas bakgrund	Setting och rekrytering	Deltagare	Datainsamling	Analysmetod
de Carvalho Leite et al. 2011 [128] England	Kartlägga behov av stöd från sjukvård och sociala myndigheter samt identifiera bristande jämlikhet i vården	Tolv forskare med olika bakgrund, t.ex. fysioterapi och omvårdnad	Annonstrekrutering via stödföreningar, vård och media Strategiskt urval för att maximera variation N = 52 svarade	N = 35 varav 28 kvinnor Ålder: Äldre än 17 år Olika etnicitet, utbildningsnivå, arbetsförhållanden och tid med sjukdomen	En inledande fokusgrupp på 2 timmar där deltagarna berättade sina historier (n = 6) följt av semistrukturerade intervjuer med samtliga (genomsnitt 45 minuter)	Tematisk analys Triangulering samt diskussion av resultaten med stödföreningar
Edwards et al. 2007 [129] England	Erfarenheter av att leva med ME/CFS	Fenomenologi Tre forskare inom psykologi och primärvård	Annonstrekrutering via ett ME-nätverk för självhjälp Deltagarna skulle ha minst måttlig svårighetsgrad enligt CFS/ME Working group 2002 Förutbestämt antal deltagare	N = 8 kvinnor, de första som anmälde sig Ålder: 37–55 år Symtom sedan 20 månader till 12 år tillbaka	Semistrukturerade intervjuer med breda frågeområden i hemmet (60–90 minuter)	IPA Analysprocessen dokumenterades Deltagarna validerade sina individuella citat och teman
Gilje et al. 2008 [130] Norge	Upplevelser av hinder för god vård	Tre forskare inom primärvård	Via lokal patientorganisation	N = 12 varav 10 kvinnor Ålder: 22–54 år (genomsnitt 41 år) Antal år med symtom: 1–20 år Samtliga var sjukpensionärer	En fokusgrupp, semistrukturerad frågeguide	Systematisk textkondensation Vid en uppföljning (5/12 deltog) där analysen presenterades ett år senare förfinades och kompletterades analysen

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 6.1 Fortsättning

Författare, år, land, ID	Syfte	Underliggande filosofi, forskarnas bakgrund	Setting och rekrytering	Deltagare	Datainsamling	Analysmetod
Hannon et al. 2012 [131] England	Informera en kommande utbildning och träningsinsats för läkare i enlighet med MRC-ramverk för komplexa interventioner	Sju forskare med bakgrund inom psykologi, primärvård och omvårdnad	Annonser genom ME/CFS-grupper och på specialistmottagningar	N = 16 varav 11 kvinnor Ålder: 28–64 år Tid från diagnos: 0,5–22 år	Semistrukturerade intervjuer där frågeguiderna utvecklades med stöd av litteraturen Frågor gällde diagnostisering, support i primärvården och resursbehov	Tematisk analys inspirerad av grounded theory Oberoende öppen kodning Datainsamlingen upphörde när teoretisk mättnad uppnåts
Larun och Malterud 2011 [132] Norge	Upplevelser och erfarenheter om träning som kunskapsunderlag för att förbättra vården	Två forskare med bakgrund inom primärvård	Strategiskt urval från personer som deltog i ett behandlingsprogram med fysioterapi och individuell rådgivning (Counselling) på en rehabklinik Rekrytering via personal på kliniken	N = 10 varav 8 kvinnor Ålder: 40–64 år (genomsnitt 50 år) Tid från diagnos: 1–7 år (genomsnitt 3,4 år) Svårighetsgrad: Nära maximalt värde på CSS	Två fokusgrupper på kliniken (60 minuter) Frågeguiden täckte fysisk aktivitet i bred mening	Systematisk textkondensation som forskarna gjorde gemensamt Processen dokumenterades
McDermott et al. 2011 [133] England	Förhoppningar och förväntningar från personer som hade remitterats från primärvården till en ME/CFS-klinik	Tre forskare, varav två med bakgrund inom primärvård och den tredje anställd på ME/CFS-kliniken	ME/CFS-klinik Samtliga personer (n = 56) som remitterats under 5 månader bjöds via brev in att delta	N = 20 varav 17 kvinnor Ålder: 22–60 år (genomsnitt 39 år)	Semistrukturerade intervjuer per telefon innan personerna hade besökt kliniken för första gången (genomsnittlig tid 45 minuter) Frågeguiden utvecklades i samråd med allmänläkare, ME/CFS-specialister och personer med ME/CFS	Konstant komparativ analys där datainsamling fortsatte tills mättnad uppnåts Den forskare som var anställd på kliniken deltog inte i den initiala delen av analysen

Tabellen fortsätter på nästa sida

Tabell 6.1 Fortsättning

Författare, år, land, ID	Syfte	Underliggande filosofi, forskarnas bakgrund	Setting och rekrytering	Deltagare	Datainsamling	Analysmetod
Ryckeghem et al. 2017 [134] Belgien	Erfarenheter och förväntningar på vården som underlag för att utveckla en roll som specialist-sjuksköterska	Sex forskare på sjukhus, varav två sjuksköterskor	Strategiskt urval av patienter från en avdelning för internmedicin på ett universitetssjukhus I samband med att diagnosen ställdes N = 18 inbjöds att delta	N = 15 varav 14 kvinnor Ålder: 33–59 år (median 45 år)	Semistrukturerade intervjuer Frågeguiden utvecklades efter litteraturoversikt Intervjuerna ägde rum i hemmet (n = 12) eller på kliniken (n = 3)	Tematisk analys med öppen kodning där huvudforskaren analyserade all data
Stormorken 2017 [135] Norge	Få kunskap om hinder och stödfaktorer som påverkar sjukdomsförloppet under de första åren som stöd för att förbättra vården	Två omvårdnadsforskare samt en forskare med lång erfarenhet av ME/CFS-forskning från USA	Strategiskt urval av personer som fått ME/CFS efter ett utbrott av giardia-infektion och var inskrivna på neurologkliniken på ett universitetssjukhus i Norge	N = 26 varav 19 kvinnor Ålder: 26–59 år (genomsnitt 40 år)	Djupintervjuer (60–120 minuter) 4 år efter infektion	Induktiv kvalitativ innehållsanalys Guba & Lincolns kriterier användes för att öka resultatens trovärdighet

IPA = Interpretative Phenomenological Analysis; **ME/CFS** = Myalgisk encefalomyelit/Kroniskt trötthetssyndrom; **NHS** = National Health Security

Resultat av syntesen

Syntesen resulterade i tre deskriptiva teman på nivå 3. Det första temat rörde faktorer i vården som underlättar för personer med ME/CFS och de två andra rörde faktorer som upplevdes som hinder i vården. Nivå 3-temat *Att få en diagnos och ett individanpassat stöd underlättar livet* rymmer två deskriptiva teman på nivå 2: *Diagnosen är en milstolpe som ofta innebär en lättnad* samt *Individuell rådgivning och personligt stöd är hörnstenar för att lära sig leva med ME/CFS*. Nivå 3-temat *Processen är tung och frustrerande* bygger på tre nivå 2-teman: *Vägen till diagnos är lång och jobbig*, *Bristande kunskap om ME/CFS bland läkare i primärvården kan leda till fel diagnos och olämplig behandling* och slutligen *Kamp för att få hjälp*. Nivå 3-temat *Tas inte på allvar* handlar om läkarnas attityder till såväl sin patient som till själva tillståndet. Temat består av två nivå 2-teman: *En upplevelse av att vara ointressant och till besvär* och *en upplevelse att läkarna i primärvården inte tror att sjukdomen finns*. I det följande avsnittet beskrivs varje nivå 2-tema. Text i kursiverad stil är representativa citat från deltagare i de olika studierna. Vi valde att översätta citaten från engelska för att underlätta förståelsen.

Tabell 6.2 visar ett exempel på delsteg i syntesen.

Citat	Nivå 1-tema	Deskriptivt Nivå 2-tema	Deskriptivt Nivå 3-tema
"I was going in every few weeks and they'd ask if it was any better and I was like no not really and it was like okay come back in a few weeks"	Långdragen diagnostisk process	Personer med ME/CFS upplevde att vägen till diagnos kan vara lång och jobbig	Processen är tung
"I was starting to think it was a brain tumour" (Brooks)	Skrämmande utredningar		

Tabell 6.2
Exempel på vägen från citat till analytiskt Nivå 3-tema.

Nivå 3. Att få en diagnos och ett individanpassat stöd underlättar livet

Nivå 2. Diagnosen är en milstolpe som oftast innebär en lättnad

Deltagarna beskrev ofta att det var en milstolpe att få en diagnos. Den kändes som nödvändig för att komma vidare i livet [133]. Diagnosen blev en bekräftelse på att deras symtom var verkliga vilket var en lättnad [128,131,134,135] och samtidigt var det en lättnad att få veta att de inte led av någon svår eller livshotande sjukdom [126,133]. En deltagare sade:

"När jag fått en formell diagnos var det faktiskt en stor lättnad för mig för jag visste åtminstone att till slut kunde jag berätta för andra vad jag led av. Jag pratade med folk och brukade säga till dem att jag var sjuk. Då frågade de "vad är det du har". Jag svarade "jag vet inte". Och detta var en stor psykisk påfrestning för jag hade ju alla dessa symtom. Jag visste inte vad det var, ingen visste vad det var ..." [131]

Diagnosen kunde även bli ett första steg att ändra sina levnadsvanor, något som illustreras av följande berättelse:

”Bitarna föll på plats. Det kändes bra att få diagnosen och samtidigt råd att faktiskt ta det lugnt, lyssna på min kropp, lägga till viloperioder och göra saker gradvis – det hjälper inte att trycka på. Jag behövde verkligen det budskapet”. [135]

Omvänt fanns det deltagare som upplevt att de känt ett inre tryck att fortsätta leva som vanligt innan de fått sin diagnos [129].

Det var dock inte alla som upplevde diagnosen som en lättnad till en början. Deltagare beskrev att de känt sig arga och rädda [127], något som förstärktes av att deltagarna själva hade negativa uppfattningar om ME/CFS [127]. Några beskrev att de känt att diagnosen innebar en livstidsdom [127,131]. Eller, som en deltagare uttryckte det:

”Doktorn sa, att tro mig, jag vet vad som är fel med dig. Du behöver inte göra något alls, gå bara hem och lägg upp fötterna. Så är det, punkt slut, för du kommer att vara sjukskriven resten av ditt liv”. [125]

Deltagarna betonade att diagnosen måste förmedlas med försiktighet och omdöme och att läkaren samtidigt måste ingjuta hopp [131]. Att få höra om personer som tillfrisknat eller förbättrats skulle kunna fungera som uppmuntran [133].

Nivå 2. Individuell rådgivning och personligt stöd är hörnstenar för att lära sig leva med ME/CFS

Individuell rådgivning av experter på ME/CFS upplevdes som en hjälp [127,129,130,132,133]. Några deltagare påpekade att de skulle ha känt mindre ångest om de hade fått råd tidigare i processen [129]. Individuella mål och stöd för att sätta sådana uppfattades som en viktig förutsättning för en framgångsrik behandling av symtom [127]. Det illustreras av en deltagare som uttryckte:

”Det finns alltid en guldkant på livet. Jag brukar säga att mitt liv numera går på halvfart och det är en ganska skön tillvaro. Och jag vet att om jag ger mig ut i den snabba filen så kommer det att bli konsekvenser. Jag kan välja ibland att gå ut i den snabba filen men då vet jag att det kan komma ett återfall eller att jag kommer att ha några dagar då jag inte gör något alls – men det är det som är planering.” [127]

Vägledning och information i hur komplext ME/CFS är och hur olika faktorer samverkade sågs som en väg bort från utmattningen [130]. Stöd av arbetsterapeuter för att hitta en balans mellan vila och aktivitet var värdefullt [132]. Deltagare konstaterade dock att det kunde vara svårt i början att ta till sig råden från specialister [127,132]. Råden kunde vara kontraintuitiva och skilja sig från hur

deltagarna tidigare hanterat till exempel överansträngning ("boom and bust") själva. En deltagare berättade:

"Jag fick ett träningsprogram som fick mig att skratta. Det var två eller tre små axelövningar. När jag frågade fysioterapeuten om jag skulle göra dem på mornar och kvällar, såg han allvarlig ut och sa att jag kunde göra det två eller tre gånger i veckan om jag orkade." [132]

Deltagarna i några studier poängterade att det är viktigt med ett personligt stöd i vården som kan bistå med strategier och vägledning [133-135]. En person inom vården som kunde fungera som koordinator eller personlig coach skulle ha varit till hjälp [132,134,135]:

"[...] för jag har inte sett samma person vid två olika tillfällen här [...] det skulle ha hjälpt mycket om det hade funnits någon som koordinerade [...] det skulle ha gjort skillnad för mig." [134]

En annan form av stöd var den som deltagare som deltagit i gruppsamtal upplevt [127]. Att tala med andra i samma situation och dela sina erfarenheter med dem normaliserade tillståndet. En av deltagarna berättade:

"[...] att lyssna till andras berättelser och att inse att andra hade exakt samma erfarenheter. Så jag inbillade mig inte, det var inte så att allt fanns i mitt huvud, jag var inte svag, jag var inte patetisk, jag var inte lat." [127]

Nivå 3. Processen är tung och frustrerande

Nivå 2. Vägen till diagnos är lång och jobbig

Vägen till diagnos var lång och innebar prövningar för deltagarna. Dels var diagnostiken omfattande med många utredningar och tester [125,127,129]. Dels upplevdes vissa utredningar som skrämmande, till exempel utredning för hjärntumör [127]. Deltagarna hade inte heller någon överblick över vilka tester som skulle genomföras som följd av bristfällig information [134].

Tiden fram till diagnos uppfattades i sig som ett "hårt arbete" eller "mycket, mycket ångestladdat" [127], något som exemplifierades av en annan deltagare:

"Jag måste ha varit den enda patienten i hela världen som grät när inga tester hittade något som var fel för jag ville bara ha något som förklarade allt". [127]

Några deltagare hade upplevt problem med att diagnostiken drog ut på tiden som följd av att läkarna inte hade tillräcklig kunskap om tillståndet [130,135]. Deltagarna upplevde därför att det var viktigt att läkare med bristande kunskap remitterade vidare till specialister:

"På universitetssjukhuset noterade de att jag hade radat upp många neurologiska symtom. De sa att nu tar vi några tester och exkluderar farliga saker som multipel skleros och hjärntumörer". [130]

Nivå 2. Bristande kunskap om ME/CFS bland läkare i primärvården kan leda till fel diagnos och olämplig behandling

Deltagarna förväntade sig att sjukvården skulle ge en definitiv diagnos och en botande behandling för deras tillstånd [126]. De kände sig alarmerade när de insåg att läkarna inte kunde ställa någon sådan diagnos och inte heller erbjuda någon behandling [126]. En illustration till bristande kunskap är den norska studien där läkarna, enligt deltagarna, relaterat deras svåra utmattning till andra tillstånd som utbrändhet, ätstörningar, depression eller psykiska problem i allmänhet [135]. Å andra sidan var en deltagare osäker på om ME/CFS verkligen var den rätta diagnosen trots allt eller om vården hade missat några utredningar [125].

En konsekvens av att läkarna bedömde att deltagarna hade andra problem var att deltagarna fick, i deras tycke, olämpliga behandlingar. En del hade ordinerats antidepressiva läkemedel, som de kände sig sämre av [125,135]. Andra deltagare hade blivit rekommenderade fysisk aktivitet, något som ledde till att de flesta av dem försämrades [130,135]. En deltagare uttryckte:

”Jag sa: Det här är galet! Jag har problem med att gå uppför en backe och nu ska jag gå till ett träningscenter. Men OK, jag skulle försöka. Så jag gick dit. Och efter två dagar kollapsade jag.” [130]

Några deltagare hade erfarenheten att deras önskemål om att inte behandlas med antidepressiva eller graderad träning (GET) sågs som en vägran att bli behandlad överhuvudtaget [128].

Nivå 2. Kamp för att få hjälp

I studierna upplevde deltagarna en bristande kunskap och ett ointresse bland läkare. Konsekvensen blev att patienterna eller deras anhöriga tog egna initiativ för diagnos och behandling. Som en av studierna sammanfattade det: ”Läkarna övergav patienterna som fick kämpa vidare på egen hand.” [128]

När sjukvården inte kunde förklara orsaken till symtomen sökte deltagarna information om diagnos på andra håll [126]. För dem som inte fått en diagnos var en strategi att kontakta sympatiskt inställda läkare med kunskap om ME/CSF som rekommenderats av andra med sjukdomen [131]. En variant var att deltagare eller anhöriga själva kontaktade specialistkliniker eller pushade på för att bli remitterade [135], en annan att patienterna bad att få genomgå specifika diagnostiska test [127]. En deltagare sa:

”Jag bad min doktor att remittera mig (till utmattningskliniken) eftersom jag hade hört talas om neurologen.” [135]

Efter diagnos upplevde en del deltagare att de lämnades att söka information om symtomlindring själva [131,135]. Därefter kunde de försöka övertyga läkaren om att få den behandling de ansåg sig behöva eller också fick de försöka hitta behandling på annat håll [131]. En deltagare sa:

”Under hela tiden som jag har varit sjuk så har jag försökt göra något för att förbättra situationen.” [129]

En del vände sig till privata eller alternativa vårdgivare för att få tillgång till exempelvis homeopati, massage och akupunktur [125,128,129]. Sådana behandlingar kunde dock innebära påfrestningar på den egna ekonomin, något som kunde leda till stress och försämrad hälsa [128,129].

Ytterligare en aspekt på svårigheterna var det rent praktiska, att det kunde bli för ansträngande att resa till kliniken [127]. En deltagare berättade:

”Det var svårt för att det är 40 minuters restid så det var verkligen en trött-sam resa, det blev en lång dag. Vanligen sov jag ett par dagar efteråt”. [127]

Nivå 3. Tas inte på allvar

Nivå 2. Upplevelse av att vara ointressant och till besvär

Deltagarna upplevde oftast en brist på intresse och engagemang från läkarna [125–131,135], ett ointresse som fortsatte även sedan diagnosen var satt [129]. Ointresset för patienternas egna erfarenheter medförde att deltagarna kände att de inte kunde påverka valet av behandling [128].

Att inte bli trodd av sin läkare var värre att uthärda än de svåra symtomen [130]. Deltagarna hade också erfarenheter av nedlåtande beteende som fick dem att känna sig idiotförklarade [126]. En deltagare sa:

”[...] jag hade blivit avvisad både här och där, ja överallt och de hade fått mig att känna mig som en idiot. Jag tycker att det borde vara förnedrande för en allmänläkare att behandla mig på det sätt som min läkare har gjort”. [129]

En annan deltagare uttryckte:

”Du vet, några tror faktiskt att det vi känner enbart finns i vårt huvud och det är ganska nedvärderande.” [127]

Deltagarna upplevde att läkarna inte lyssnade på dem [128,135] och några beskrev att läkarna föreföll att styras mer av sitt eget självförtroende [128,130]. En deltagare fick höra att han hade varit mer intressant om han hade haft hjärtproblem [130]. En annan deltagare hade erfarenheten att:

”De lyssnade inte på mig för jag var inte intressant. Jag var en typisk hemmafru i en besvärlig ålder. Troligen klimakteriesymtom och liknade saker.” [130]

Många gånger ledde sökandet efter diagnos till ett stort antal fruktlösa möten [125,128,135] och relationen blev med tiden alltmer ansträngd [125,128,135]. Läkarna kunde ge intryck av att vilja bli av med patienterna så snart som möjligt [128,130,135]. En deltagare berättade att:

”De sa, vi ska ge dig antidepressiva så du kan bara gå, gå härifrån och var tyst någonstans.” [128]

Trots den övervägande mörka bild som deltagarna gav av sina erfarenheter av framför allt primärvården fanns det deltagare som upplevt ljusglimtar. De hade mött allmänläkare som visserligen inte hade någon kunskap om ME/CFS men som hade varit vänliga och stöttande [127,129–131]. En deltagare berättade:

”Läkaren medgav att han inte kände till mycket om det för när jag berättade om [den engelska] CFS-kliniken och andra saker bad han mig om informationen. Han sa att han skulle ge den till andra personer också. Så han var öppen för att få veta mer faktiskt.” [131]

Nivå 2. Upplevelse att läkare i primärvården inte tror att ME/CFS finns

Deltagarnas erfarenheter var att en del allmänläkare inte tror att sjukdomen finns [125,127,128,131]. En deltagare berättade:

”Min mamma gjorde litet efterforskningar och hon frågade om det kunde vara ME och han sa att det finns inget som heter så.” [127]

Andra allmänläkare trivialiserade symtomen som till exempel kunde avfärdas som tecken på förkylning eller annat virus [128]. Deltagare hade också erfarenheter av att allmänläkare psykologiserade symtomen [130,135]. En deltagare mindes ett besök efter att läkaren hade uteslutit körtelfeber som orsak till hennes besvär:

”Jag gick tillbaka till min doktor och bad henne undersöka mina öron som jag hade värk i samtidigt som jag förklarade vilka andra symtom jag hade. Jag sa ’på morgnarna är jag för trött för att gå upp och gå till arbetet’ och hon sa (med ett skratt) ’åh, jag tror att du kanske har en depression’, och jag sa ’hur blir det med öronen?’ Det var konstigt, jag fick ingen hjälp där.” [125]

Läkare och deltagare kunde vara oeniga om diagnosen där en del deltagare upplevde att läkarna var överdrivet uppmärksamma på psykiska symtom [128,130]. En deltagare beskrev:

”[...] och sedan träffade jag en läkare som var övertygad om att jag var deprimerad. Han frågade om jag grät mycket. Men jag grät inte mer än jag skrattade under den perioden. Så gråt var inget problem. Sedan berättade jag att jag inte kunde göra någonting alls. Och, naturligtvis, då var jag deprimerad eftersom jag inte klarade någonting eller saknade initiativförmåga. Men det var inte mitt problem. Jag ville göra en massa olika saker men så snart jag försökt blev jag uttröttad och var tvungen att gå till sängs igen.” [130]

Validering av syntesens resultat

I sista steget av syntesen undersökte vi om fynden kunde bekräftas av någon annan studie. Vi valde en norsk enkätstudie eftersom den hade många deltagare, data hade samlats in relativt nyligen och den var genomförd i ett land med likartad vårdorganisation.

Studien baserades på svaren på en öppen fråga om vårderfarenheter i en enkät till medlemmar i den norska ME-föreningen [145]. Enkäten skickades ut våren 2013. Frågan besvarades av 430 personer som självrapporterade att de hade diagnostiserats med ME/CFS. Svaren analyserades med kvalitativ innehållsanalys. Författarna kom fram till sex teman:

- brist på kunskap om ME/CFS, speciellt i primärvården
- läkarna erkänner inte deras problem ("inte bli förstådd")
- vården tror inte att sjukdomen finns ("inte bli trodd")
- läkare och patient har olika uppfattning om förklaring till symtomen
- läkarna, framför allt i primärvården, vill bli av med patienterna ("bli avfärdad")
- att kämpa sig fram i systemet.

Samtliga dessa aspekter återfinns i vår syntes, vilket stärker tillförlitligheten i våra fynd.

Bedömning av tillförlitligheten för teman på nivå 2

Vår bedömning av tillförlitligheten grundades på följande överväganden, uppdelat efter domänerna i CERQual.

Risk för att metodbrister påverkar

Vi bedömde att de var låg risk för att teman på nivå 2 allvarligt påverkats av metodbrister. En studie [134] hade måttlig risk för att fynden kunde ha påverkats av brister i design och genomförande medan övriga bedömdes ha låg total risk även om de hade vissa brister. Två studier hade inte beskrivit tillräckligt tydligt hur urvalet hade gått till [126,134] och en studie hade brister i och med att författaren gjorde hela grundarbetet med analysen själv [134]. De oklarheter som fanns i underlaget gällde främst forskarens roll, i vilken utsträckning forskarna varit reflexiva och hur de hanterat sin förförståelse [125,130,133,134]. För två av studierna bedömde vi att förförståelsen hanterats på ett acceptabelt sätt. I den ena [130] användes systematisk textkondensering som bygger in steg för att uppmäna till reflexivitet och att analysera sin förförståelse (eng. bracketing) [147]. Upphovspersonen till metoden var dessutom en av forskarna i studien. I den andra nämndes inget om förförståelse men två av de tre forskarna är kvalitativa forskare inom omvårdnadsforskning generellt [133].

En tredje studie är mer problematisk [134]. Intervjuer och analys genomfördes av en forskare som var sjuksköterska med intresse för studiens fråga om en koordinerande specialistsjuksköterska för ME/CFS. Inga procedurer för att minska risken för att processen påverkats av hennes intresse redovisades. Studien är dock inte en betydande del av underlaget för något tema på nivå 2.

Relevans

Vi bedömde att underlaget har god relevans för dagens förhållanden i Sverige, och gjorde inga avdrag för bristande relevans för något tema på nivå 2. Samtliga studier är genomförda i norra Europa och tre av studierna är norska. Studierna är dessutom genomförda under de senaste tio åren. Organisationen av vården som den beskrivs i studierna är likartad den svenska, med primärvård och specialistvård. Specialistvården kunde skilja något i studierna, om de var neurologkliniker eller särskilda mottagningar för patienter med ME/CFS. Detta överensstämmer med situationen i Sverige.

En viktig begränsning är dock att studierna inte har kunnat rekrytera deltagare med så svår ME/CFS att de inte orkar delta i intervjuer. Våra resultat är följaktligen inte överförbara till dem.

Koherens

Vi bedömde att koherensen var acceptabel för de flesta av våra teman på nivå 2. Vi utgår då från att underliggande originalstudier har hanterat negativa fynd på ett bra sätt och redovisat dem. Syntesen har brister i koherens för ett tema på nivå 2, Upplevelse av att vara ointressant. Fyra av studierna som ingår i underlaget för temat rapporterade nämligen att några patienter hade träffat läkare i primärvården som stöttat dem. Det leder till avdrag med ett steg för brister i koherens.

Tillräckliga data

Vi bedömde att datan i studierna var tillräcklig för samtliga teman på nivå 2, även om det underliggande antalet studier var få för några av dem. Vi följde anvisningarna för CERQual [62] som ställer lägre krav på antalet inkluderade studier för teman som är deskriptiva än för dem som innebär en högre grad av tolkning.

Studierna hade använt sig av frågeguider för intervjuer och fokusgrupper som medgav att deltagarna kunde uttrycka sig fritt. Författarna till studierna hade bedömt att antalet deltagare var tillräckligt för den teori och analys de hade valt, och studierna innehöll rika beskrivningar av deltagarnas upplevelser och erfarenheter.

Bedömningarna sammanfattas i Tabell 6.3.

Tema nivå 3	Tema nivå 2	Antal studier (deltagare) som underbygger tema på nivå 2	Tillförlitlighet för tema på nivå 2, enligt CERQual
Att få en diagnos och ett individanpassat stöd underlättar livet	Personer med ME/CFS upplevde att diagnosen är en milstolpe som oftast innebär en lättnad	9 (146) [125–129, 131, 133–135]	Hög
	Personer med ME/CFS upplevde att individuell rådgivning och personligt stöd är hörnstenar för att lära sig leva med ME/CFS	7 (107) [127,129,130, 132–135]	Hög
Processen är tung och frustrerande	Personer med ME/CFS upplevde att vägen till diagnos är lång och jobbig	6 (85) [125,127,129, 130,134,135]	Hög
	Personer med ME/CFS upplevde att bristande kunskap om ME/CFS bland läkare i primärvården kunde leda till fel diagnos och olämplig behandling	4 (81) [125,128,130,135]	Hög
	Personer med ME/CFS upplevde att det var en kamp för att få hjälp	7 (111) [125–129,131,135]	Hög
Tas inte på allvar	Personer med ME/CFS upplevde att de var ointressanta och till besvär	8 (123) [125–131,135]	Måttlig, med avdrag för bristande koherens (–1)
	Personer med ME/CFS upplevde att läkarna i primärvården inte trodde att sjukdomen finns	6 (113) [125,127,128, 130,131,135]	Hög

Tabell 6.3
Sammanställning av det vetenskapliga stödet för teman på nivå 2.

Enkätstudier kan bidra med kunskap

Två ytterligare studier hade samlat in erfarenheter av vården med hjälp av strukturerade enkäter. De kan komplettera våra fynd med en uppfattning om i vilken utsträckning personer med ME/CFS är tillfredsställda med hälso- och sjukvården. Båda studierna kom fram till att de flesta deltagarna upplevt brister i framför allt i primärvården, i form av bristande kunskap och engagemang. Deras resultat kan därmed ses som ett komplement till vår syntes.

Den ena studien genomfördes i Norge och redovisades i tre publikationer [142–144] och riktades till personer i norska ME-föreningen som hade diagnosen ME/CFS. Studien avgränsades till att gälla kvinnor, eftersom få män besvarade enkäten. 310 kvinnor deltog, varav drygt 60 procent haft ME/CFS i mer än tio år. Studien visade att en mindre del var tillfredsställda efter de inledande besöken [144]. Knappt 20 procent ansåg att läkaren undersökt dem tillräckligt och mer än två tredjedelar uppfattade att läkarna inte tog dem på allvar. Däremot var drygt hälften nöjda med bemötande och delaktighet i behandling vid tiden för enkäten, men då hade många bytt läkare [144]. Drygt en tredjedel upplevde att deras läkare i primärvården inte informerat om resultat från undersökningar [142]. Lika stor andel ansåg att läkaren inte koordinerade de olika delarna av vården [142]. Nära 80 procent kände däremot att de och deras läkare i primärvården fungerade som ett team [142]. Den tredje publikationen

redovisade uppfattningar om vårdkvaliteten generellt sett [143]. Fler var missnöjda med vårdkvaliteten i primärvården (60 %) än i specialistvården (47 %) [143].

Den andra studien rekryterade deltagare på en specialistklinik i Belgien [146]. Majoriteten av dem hade negativa upplevelser av primärvården. De hade upplevt att deras läkare inte hade någon erfarenhet av att handlägga kronisk trötthet. Så hade också nära två tredjedelar av deltagarna först fått en psykiatrisk diagnos medan en fjärdedel bedömts ha en medicinsk diagnos. Hälften av deltagarna hade bytt läkare för att få bättre behandling.

7 Diskussion

Denna rapport har sökt svar på fyra frågor: effekter av behandlingar, prognos, prognostiska faktorer samt vilka erfarenheter och upplevelser personer med ME/CFS har av hälso- och sjukvården. Sammanfattningsvis visar rapporten att det finns betydande forskningsluckor vad gäller behandling och prognos, vilket återspeglar de förskjutningar som ägt rum i diagnostiska kriterier för ME/CFS under årens lopp. Resultaten stödjer också uppfattningen att det är viktigt med en noggrann, multidisciplinär, diagnostik i och med att en del symtom är gemensamma med andra tillstånd där det idag finns effektiva behandlingar. Slutligen kommer det i rapporten fram att personer med ME/CFS upplever att de ofta möter brister i sjukvården men också att sjukvården kan vara ett stort stöd.

Vi hittade få relevanta behandlingsstudier

Ett huvudfynd är att det saknas underlag för att bedöma effekterna av behandlingar som syftar till att lindra symtomen om diagnosen har ställts med stöd av Kanadakriterierna eller ICC. Vi kunde bara identifiera fyra sådana publicerade studier på fyra olika behandlingar och ingen av dem visade att behandlingen kunde minska utmattning, som dock inte var det primära utfallsmåttet i vår översikt. Däremot fann vi 38 studier som utgått från äldre kriterier, i huvudsak Fukudakriterierna. Studierna föreföll sammantaget tyda på att graderad fysisk aktivitet (GET) och kognitiv beteendeterapi kunde minska svårighetsgraden av utmattning, men studierna var inte samstämmiga. Vi bedömde dessutom att studiepopulationerna i dessa studier sannolikt till stor del inkluderat deltagare

med stressrelaterad utmattning. Det är oklart i vilken utsträckning resultaten är överförbara till personer som diagnostiserats enligt Kanadakriterierna eller ICC. Därför behövs randomiserade studier som utvärderar effekter av rehabilitering specifikt anpassade för ME/CFS diagnostiserat med Kanadakriterierna eller ICC.

Det kan noteras att två behandlingar som förekommer i Sverige inte ingick i granskningen. Det gäller dels behandling med stafylokockvaccin, som har undersökts i en randomiserad studie [148] som var publicerad före vår tidsgräns, år 2004. Studien byggde på Fukudakriterierna och skulle ha exkluderats även om tidsgränsen satts annorlunda. Dels gäller det behandling med vitamin B12 i höga doser, som har utvärderats i två studier som båda föll utanför detta projekts inklusionskriterier. I en liten randomiserad studie publicerad 1989 använde forskarna leverextrakt som innehöll vitamin B12 och enligt artikeln visade sådan behandling ingen effekt jämfört med placebo [149]. Den andra studien hade ingen kontrollgrupp utan samtliga deltagare fick vitamin B12, vilket medför att det inte går att uttala sig om effekten [150].

Mer forskning behövs om prognos för funktionsnedsättningar och oförmåga till arbete

Beträffande prognos fann vi att en betydande andel av dem som diagnostiserats med ME/CFS enligt äldre kriterier hade långvariga funktionsnedsättningar och klarade inte att arbeta. Kanadakriterierna och kriterierna för SEID skiljer ut en mer specifik patientpopulation, och det finns skäl att anta att de som uppfyller de kriterierna har minst lika hög grad av funktionsnedsättning och oförmåga till arbete som de som diagnostiserats enligt äldre kriterier. Studierna avsåg personer som haft symtom flera år före diagnos och det är oklart om prognosen är densamma för personer som haft symtom kort tid. Få studier hade undersökt prognostiska faktorer för arbets- och funktionsförmåga, och de studier som finns utgick från olika populationer som valts ut på olika vis och som skiljer sig åt i flera avseenden.

Det är viktigt med en noggrann, multidisciplinär diagnostik

Vår översikt visar att även om det saknas kunskap om orsakerna bakom ME/CFS och därmed hur sjukdomen kan diagnostiseras på ett tillförlitligt sätt, finns det ändå möjligheter att förbättra den kliniska diagnostiken. En grundförutsättning är att aktuella kriterier används som ett stöd och att kriterierna tillämpas på ett likartat sätt. Ett problem är att den kliniska tillämpningen av kriterierna inte är operationaliserad. Flera av de symtomskattningar som behövs för att ställa diagnos vilar på anamnesen. Det blir en tolkningsfråga för både

läkare och patient om till exempel graden av symtomförsämring är tillräcklig eller inte för att uppfylla ett enskilt diagnostiskt kriterium. Det innebär att diagnosens reliabilitet är oklar, oavsett vilka kriterier som används.

Litteraturen pekar vidare på att det är viktigt att det görs en noggrann, multidisciplinär diagnostik för att så gott det går kunna utesluta andra tillstånd. Studierna i vår översikt visade till exempel att över hälften av dem med misstänkt ME/CFS hade någon annan orsak till sina symtom, även om tidigare medicinsk utredning inte hade påvisat någon medicinsk eller psykiatrisk sjukdom. Det har bekräftats i ett svenskt projekt som bedrevs på Danderyds sjukhus där ett multidisciplinärt team bedömde patienter som antingen remitterats eller själva sökt till kliniken [151].

Patienters upplevelser av vården tycks inte ha förändrats över tid

I den kvalitativa syntesen fann vi att personer med ME/CFS ofta upplevde att det underlättade att få en diagnos och därmed få en bekräftelse på att deras sjukdom var verklig och inte inbillad. Diagnosen innebar också att de kunde få tillgång till individuellt anpassade råd och stöd för att lära sig hantera tillståndet på bästa sätt. Men personer med ME/CFS upplevde också att läkare i primärvården ofta hade bristande kunskap om tillståndet, att de bemöttes med nonchalans och ointresse och att läkarna ville bli av med dem.

Vår syntes var avgränsad till kvalitativa studier som publicerats de senaste tolv åren för att studierna skulle avspejla sammanhang som liknar dagens svenska förhållanden. Det finns dock äldre systematiska översikter som täcker tidigare litteratur. Den systematiska översikten av Drachler och medarbetare [152] inkluderade till exempel 32 studier publicerade fram till november 2007. Men trots att vår och Drachlers översikt endast har en studie gemensam kom vi fram till samma fynd, vilket kan tyda på inga större förändringar skett över tid. Även en svensk uppsats från utbildningen för fysioterapeuter i Stockholm från 2012 ger en liknande bild [153]. Sex personer som djupintervjuades upplevde att kunskapen och bemötandet i vården var bristfälliga. I likhet med fynden i vår översikt hade till exempel några uppfattat att de fått uppmaningen att börja motionera, vilket de kände hade lett till att de försämrats.

Vår syntes var också avgränsad till att utforska patienternas perspektiv. Ett antal studier har undersökt upplevelser och erfarenheter bland läkare i primärvården, och studier fram till 2013 har ingått i en metasyntes av Bayliss och medarbetare [154]. Syftet var att utforska hinder för diagnos och behandling av ME/CFS i primärvården. Författarna identifierade fyra hinder som kan hjälpa till att förklara den handläggning och det bemötande personer med ME/CFS upplever att de får.

Det första hindret var att både patienter och läkare har ett biomedicinskt synsätt på sjukdom. Läkarna drog slutsatsen att det inte finns någon ”verklig”

sjukdom eftersom det inte finns någon identifierbar patologi. Läkarna satte istället psykiatriska diagnoser eller ansåg att patienterna somatiserade (gav uttryck för sociala och känslomässiga problem i form av fysiska symtom).

Det andra hindret var dålig kommunikation mellan patient och läkare. En orsak till det var att läkarna kunde känna sig otillfredsställda över att inte kunna ge en biomedicinsk diagnos och tillhörande behandling och därför försökte avlägsna sig från patienten.

Det tredje hindret var att läkarna upplevde att de inte hade fått tillräcklig utbildning om ME/CFS och att de hade en negativ, stereotyp bild av att de som drabbas av ME/CFS är hypokondriker, omotiverade eller svåra att hjälpa.

Det fjärde hindret, som bland annat identifierats i en svensk studie [155], var att ME/CFS har låg status och att patienterna därmed får låg prioritet.

Men Bayliss visade också goda exempel från litteraturen på läkare som undanröjt hindren genom ett partnerskap med patienten och ett mer flexibelt synsätt. Det ligger i linje med vårt fynd att några deltagare i studierna hade mött läkare som upplevts som hjälpsamma och stödjande.

I väntan på fler studier behövs stöd till så god livskvalitet som möjligt

Slutligen vill vi poängtera att avsaknad av vetenskapligt stöd för en behandling inte nödvändigtvis innebär att behandlingen saknar effekt. I avvaktan på ett bättre kunskapsläge är det viktigt att stödja patienterna till så god livskvalitet, aktivitetsförmåga och delaktighet i samhället som möjligt även om funktionsförmågan ofta inte kan påverkas. I och med att tillståndet är relativt ovanligt, jämfört med till exempel stressrelaterad utmattning eller kronisk smärta, är det sannolikt en fördel med specialiserade mottagningar som har möjlighet att kontinuerligt följa den internationella kunskapsutvecklingen och omsätta den i praktiken. Sådana specialiserade mottagningar skulle också kunna ge bättre möjlighet för att samla in data kring sjukdomens förekomst och förlopp och bättre möjlighet att bedriva studier kring mekanismer, behandling och rehabilitering. Sådan forskning skulle kunna bidra till förbättrade diagnoskriterier som baseras på empiriska data utifrån longitudinella studier av jämförbara patientpopulationer och inte endast konsensus från expertpaneler.

8 Projektgrupp och externa granskare

Projektgrupp

Sakkunniga

PER JULIN

dr, specialist i rehabiliteringsmedicin, Institutionen för Neurobiologi, Vårdvetenskap och Samhälle, Karolinska Institutet samt överläkare, ME/CFS-mottagningen, Neurologiska Rehabiliteringskliniken, Stora Sköndal (behandling, prognos och prognostiska faktorer)

PER LYTSY

docent, leg läkare, SBU
(prognos och prognostiska faktorer)

Rådgivare differentialdiagnostik

MARIE ÅSBERG

professor, Institutionen för kliniska vetenskaper, Karolinska Institutet/
Danderyds sjukhus: Karolinska Institutet/Danderyds sjukhus, Stockholm

SBU

AGNETA PETTERSSON

projektledare (ansvarig för kapitel om upplevelser i sjukvården)

LINA LEANDER

biträdande projektledare (delansvarig för kapitel om upplevelser i sjukvården)

CAROLINE JUNGNER

projektadministratör

HANNA OLOFSSON

informationsspecialist

SUSANNE GUSTAFSSON

informationsspecialist

Externa granskare

SBU anlitar externa granskare av sina rapporter. Dessa har kommit med värdefulla kommentarer, som i hög grad bidragit till att förbättra rapporten. I slutversionen av rapporten är det möjligt att SBU inte kunnat tillgodose alla ändrings- eller tilläggsförslag från de externa granskarna, bland annat därför att de inte alltid varit samstämmiga. De externa granskarna står därför inte nödvändigtvis bakom samtliga slutsatser eller andra texter i rapporten.

Externa granskare har varit:

KRISTINA GLISE

med dr och överläkare, Institutet för stressmedicin ISM, Göteborg (avsnittet om prognos och prognostiska faktorer)

BJÖRN MÅRTENSSON

med dr, Karolinska Institutet, Stockholm

KRISTINA BENGTSSON BOSTRÖM

docent i allmänmedicin och distriktsläkare, Närhälsan FoU-centrum, Skaraborg

ANNE SÖDERLUND

professor, Mälardalens högskola, Akademin för hälsa, vård och välfärd, Västerås

Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklaration rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisas där är förenliga med kraven på saklighet och opartiskhet.

I arbetet med att relevans- och kvalitetsgranska studier bedömde de sakkunniga inte artiklar där de själva var första författare, medförfattare eller på annat sätt var jäviga.

9 Ordförklaringar

Kvalitativ metodik	Ett sätt att utföra en studie som inte i första hand besvarar frågor genom siffermässiga resultat utan som tolkar händelser och utvecklar begreppsmässiga strukturer. Det vanligaste arbetssättet är omfattande intervjuer.
Metaanalys	En metaanalys är en metod för att göra en samlad bedömning av ett antal jämförande primärstudier genom att statistiskt sammanföra deras resultat. Metaanalysen redovisar samtliga resultat i form av ett jämförande resultatmått (t.ex. oddskvot) med tillhörande konfidensintervall samt, genom en statistisk sammanslagning av resultaten, ett samlat resultatmått med tillhörande konfidensintervall. Vanligen presenteras även ett skogsdiagram (forest plot). Proceduren ger en överblick över tillgängliga resultat och deras samstämmighet (homogenitet). De summerade jämförelsemåtten ger en sammanfattande uppfattning om huruvida publikationerna visat att en metod är bättre än en annan metod (eller bättre än ingen åtgärd alls).
Placebo	En behandling som avses vara biologiskt överksam och som används för jämförelse av effekter och biverkningar med dito hos aktiv behandling. Den vanligaste formen av placebo är överksamma läkemedelsberedningar (till exempel "blindtabletter"), men placeboåtgärder kan ibland användas vid prövning av kirurgi, sjukgymnastik med mera.
Population	En klinisk undersökning utförs i regel på ett urval ur en population, det vill säga en grupp personer som har något gemensamt, till exempel att de har en viss diagnos, är kända vid en viss mottagning, inte bor alltför långt bort, accepterar att delta i undersökningen och uppfyller dennas inklusions- och exklusionskriterier. En sådan urvalsgrupp kan också kallas en (studie)population.
Prediktor	Ett testresultat eller annat förhållande som anses kunna utsäga något om framtida skeenden, till exempel att individen löper ökad risk att få viss sjukdom.
Prevalens	Prevalens betyder ungefär sjukdomsförekomst: antalet personer som vid en viss tidpunkt har en viss sjukdom. Uttrycks till exempel som antal sjuka per 1 000 personer eller som andel av hela landets befolkning.

Randomiserad kontrollerad studie (RCT)	En randomiserad kontrollerad studie (RCT) är en klinisk undersökning av effekten av en behandling. Studien kännetecknas av att patienterna fördelas slumpmässigt till att antingen få behandlingen man vill undersöka eller en kontrollbehandling. Randomisering innebär slumpmässig fördelning av deltagarna mellan grupperna i en undersökning.
Somatisering	Ett tillstånd där en patient har medicinskt svårförklarliga symtom (medically unexplained physical symptoms, MUPS/MUS). Med detta menas sjukdomar där de fysiska symtomen inte kan förklaras med hjälp av hittills tillgängliga medicinska tester. Patienterna kan själva ha olika förklaringsmodeller för sina symtom.
Systematisk översikt	En systematisk översikt är en kunskapssammanställning av primärstudier avseende en tydlig och avgränsad fråga. För att göra en systematisk översikt används en strukturerad och transparent metod för att finna, välja ut, kritiskt bedöma samt sammanfatta studier relevanta för frågeställningen. En bra systematisk översikt följer vissa principer som ska minimera riskerna för att slump eller godtycklighet påverkar slutsatserna. Hit hör: • en preciserad fråga/problem • reproducerbarhet: redovisning av urvalskriterier (inklusions- och exklusionskriterier) • systematisk sökning efter all relevant litteratur • kvalitetsgranskning av samtliga studier som uppfyller urvalskriterierna • extraktion av data och tabellering från de studier som har kvalitetsgranskats • sammanvägning av resultaten i till exempel en metaanalys • en bedömning av hur välgrundade resultaten är (evidensgradering).

10 Referenser

1. Acheson ED. Benign myalgic encephalomyelitis. *Lancet* 1957;272:834-5.
2. Galpine JF, Brady C. Benign myalgic encephalomyelitis. *Lancet* 1957;272:757-8.
3. 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;387-9.
4. Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome; Board on the Health of Select Populations; Institute of Medicine. *Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Redefining an illness*. Washington, DC: The National Academies; 2015.
5. White P. What causes prolonged fatigue after infectious mononucleosis: and does it tell us anything about chronic fatigue syndrome? *J Infect Dis* 2007;196:4-5.
6. Borsini A HN, Mondelli V, Chalder T, Pariante CM. Childhood stressors in the development of fatigue syndromes: a review of the past 20 years of research. *Psychol Med* 2014;44:1809-23.
7. Leone SS, Wessely S, Huibers MJ, Knottnerus JA, Kant I. Two sides of the same coin? On the history and phenomenology of chronic fatigue and burnout. *Psychol Health* 2011;26:449-64.
8. Stormorken E JL, Kirkevold M. Factors impacting the illness trajectory of post-infectious fatigue syndrome: a qualitative study of adults' experiences. *BMC Public Health* 2017;17:952.
9. Engel G. The need for a new medical model: A challenge for biomedicine. *Science* 1977;196:129-36.
10. Geraghty KJ, Blease C. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and the biopsychosocial model: a review of patient harm and distress in the medical encounter. *Disabil Rehabil* 2018;1-10.
11. Blomberg J, Gottfries CG, Elfaitouri A, Rizwan M, Rosen A. Infection elicited autoimmunity and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: An explanatory model. *Front Immunol* 2018;9:229.
12. Schutzer SE, Angel TE, Liu T, Schepmoes AA, Clauss TR, Adkins JN et al. Distinct cerebrospinal fluid pro-

- teomes differentiate post-treatment lyme disease from chronic fatigue syndrome. In: PLoS One; 2011.
13. Moneghetti KJ, Skhiri M, Contrepois K, Kobayashi Y, Maecker H, Davis M, et al. Value of circulating cytokine profiling during submaximal exercise testing in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Sci Rep* 2018;8:2779.
 14. Fluge O, Mella O, Bruland O, Risa K, Dyrstad SE, Alme K, et al. Metabolic profiling indicates impaired pyruvate dehydrogenase function in myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome. *JCI Insight* 2016;1:e89376.
 15. Siessmeier T NW, Hardt J, Schreckenberger M, Egle UT, Bartenstein P. Observer independent analysis of cerebral glucose metabolism in patients with chronic fatigue syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:922-8.
 16. Nakatomi Y MK, Ishii A, Wada Y, Tanaka M, Tazawa S, Onoe K et al. Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: An ¹¹C-(R)-PK11195 PET Study. *J Nucl Med* 2014;55: 945-50.
 17. Elfaitouri A HB, Bölin-Wiener A, Wang Y, Gottfries CG, Zachrisson O, Pipkorn R et al. Epitopes of microbial and human heat shock protein 60 and their recognition in myalgic encephalomyelitis. *PLoS One* 2013;8.
 18. Loebel M GP, Heidecke H, Bauer S, Hanitsch LG, Wittke K, et al. Antibodies to beta adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Brain Behav Immun* 2016;52:32-9.
 19. Scheibenbogen C LM, Freitag H, Krueger A, Bauer S, Antelmann M, et al. Immunoadsorption to remove β 2 adrenergic receptor antibodies in Chronic Fatigue Syndrome CFS/ME. *PLoS ONE* 2018;13.
 20. Stevens S, Snell C, Stevens J, Keller B, VanNess JM. Cardiopulmonary exercise test methodology for assessing exertion intolerance in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Front Pediatr* 2018;6:242.
 21. Hodges LD, Nielsen T, Baken D. Physiological measures in participants with chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis and healthy controls following repeated exercise: a pilot study. *Clin Physiol Funct Imaging* 2018;38:639-44.
 22. National Institute of Health. NIH ME/CFS Clinical Study. <https://www.nih.gov/mecfs/nih-me-cfs-clinical-study>; 2018.
 23. National Institute of Health. NIH announces centers for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome research. [nih-announces-centers-myalgic-encephalomyelitis-chronic-fatigue-syndrome-research](https://www.nih.gov/news-events/press-releases/stories/01-18/01182018_01_01_nih_announces_centers_myalgic_encephalomyelitis_chronic_fatigue_syndrome_research); 2018.
 24. Hardcastle SL, Brenu EW, Johnston S, Staines D, Marshall-Gradisnik S. Severity Scales for Use in Primary Health Care to Assess Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis. *Health Care Women Int* 2016;37:671-86.
 25. Castro-Marrero J, Faro M, Aliste L, Sáez-Francàs N, Calvo N, Martínez-Martínez A, et al. Comorbidity in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: A nationwide population-based cohort study. *Psychosomatics* 2017;58:533-43.
 26. Nørregaard J BP, Prescott E, Jacobsen S, Danneskiold-Samsøe B. A four-year follow-up study in fibromyalgia. Relationship to chronic fatigue syndrome. *Scand J Rheumatol* 1993;22:35-8.
 27. Donnachie E, Schneider A, Mehring M, Enck P. Incidence of irritable bowel syndrome and chronic fatigue following GI infection: a population-level study using routinely collected claims data. *Gut* 2018;67:1078-86.
 28. Persson R WK, Hanevik K, Eide GE, Langeland N, Rortveit G. . The relationship between irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, chronic fatigue and overactive bladder syndrome: a controlled study 6 years after acute gastrointestinal infection. *BMC Gastroenterol* 2015;10:66.
 29. Maes M LJ, Geffard M, Berk M. Evidence for the existence of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) with and without abdominal discomfort (irritable bowel) syndrome. *Neuro Endocrinol Lett* 2014;35:445-53.

30. Mariman A, Delesie L, Tobback E, Hanoulle I, Sermijn E, Vermeir P, et al. Undiagnosed and comorbid disorders in patients with presumed chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 2013;75:491-6.
31. Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med* 2011;270:327-38.
32. Social Security Administration. Providing medical evidence for individuals with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). USA; 2018.
33. Brurberg KG, Fonhus MS, Larun L, Flottorp S, Malterud K. Case definitions for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME): a systematic review. *BMJ Open* 2014;4:e003973.
34. 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;121:953-9.
35. Carruthers BM JA, de Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner AM, Bested AC, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *J Chronic Fatigue Syndrome* 2003;11.
36. Jason LA, Sunnquist M, Brown A, Newton JL, Strand EB, Vernon SD. Chronic Fatigue Syndrome versus Systemic Exertion Intolerance Disease. *Fatigue* 2015;3:127-41.
37. Brown AA, Jason LA. Validating a measure of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome symptomatology. *Fatigue* 2014;2:132-52.
38. Nacul LC, Lacerda EM, Pheby D, Campion P, Molokhia M, Fayyaz S, et al. Prevalence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) in three regions of England: a repeated cross-sectional study in primary care. *BMC Med* 2011;9:91.
39. Johnston SC, Staines DR, Marshall-Gradisnik SM. Epidemiological characteristics of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis in Australian patients. *Clin Epidemiol* 2016;8: 97-107.
40. Newton JL MH, Scott A, Hoad A, Spickett G. The Newcastle NHS Chronic Fatigue Syndrome Service: not all fatigue is the same. *J R Coll Physicians Edinb* 2010;40:304-7.
41. Devasahayam A, Lawn T, Murphy M, White PD. Alternative diagnoses to chronic fatigue syndrome in referrals to a specialist service: service evaluation survey. *J RSM Short Rep* 2012;3:4.
42. Socialstyrelsen. Utmattningsyndrom – Stressrelaterad psykisk ohälsa; 2003.
43. Grossi G, Perski A, Osika W, Savic I. Stress-related exhaustion disorder--clinical manifestation of burnout? A review of assessment methods, sleep impairments, cognitive disturbances, and neuro-biological and physiological changes in clinical burnout. *Scand J Psychol* 2015;56:626-36.
44. Besèr A SK, Wahlberg K, Peterson U, Nygren A, Asberg M. Construction and evaluation of a self rating scale for stress-induced exhaustion disorder, the Karolinska Exhaustion Disorder Scale. *Scand J Psychol* 2014;55:72-82.
45. Wallensten J, Asberg M, Nygren A, Szulkin R, Wallen H, Mobarrez F, et al. Possible Biomarkers of Chronic Stress Induced Exhaustion – A Longitudinal Study. *PLoS One* 2016; 11:e0153924.
46. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-72.
47. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Hauser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46:319-29.
48. 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;84:118-21.

49. Furberg H, Olarte M, Afari N, Goldberg J, Buchwald D, Sullivan PF. The prevalence of self-reported chronic fatigue in a U.S. twin registry. *J Psychosom Res* 2005;59:283-90.
50. Rusu C, Gee ME, Lagace C, Parlor M. Chronic fatigue syndrome and fibromyalgia in Canada: prevalence and associations with six health status indicators. *Health Promot Chronic Dis Prev Can* 2015;35:3-11.
51. Socialstyrelsen. Internationell statistisk klassifikation av sjukdomar och relaterade hälsoproblem. Systematisk förteckning Svensk version 2016. Del 1 (3). Svensk version av International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision (ICD-10). <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246208/9789175553801-V1-part1-swe.pdf;jsessionid=0AE99E57D5CFA82F4B-DE0AFD017A2440?sequence=11>; 2016.
52. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg* 2010;8:336-41.
53. Tong A, Flemming K, McInnes E, Oliver S, Craig J. Enhancing transparency in reporting the synthesis of qualitative research: ENTREQ. *BMC Med Res Methodol* 2012;12:181.
54. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU). SBU:s handbok: Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården och insatser i socialtjänsten. Stockholm; 2017.
55. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016;355:i4919.
56. Thomas J, Harden A. Methods for the thematic synthesis of qualitative research in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2008;8:45.
57. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64:383-94.
58. Lewin S GC, Munthe-Kaas H, Carlsen B, Colvin CJ, Gulmezoglu M, Noyes J, et al. Using qualitative evidence in decision making for health and social interventions: an approach to assess confidence in findings from qualitative evidence syntheses. *PLoS Med* 2015;12.
59. Munthe-Kaas H, Bohren MA, Glenton C, Lewin S, Noyes J, Tuncalp O, et al. Applying GRADE-CERQual to qualitative evidence synthesis findings-paper 3: how to assess methodological limitations. *Implement Sci* 2018;13:9.
60. Colvin CJ, Garside R, Wainwright M, Munthe-Kaas H, Glenton C, Bohren MA, et al. Applying GRADE-CERQual to qualitative evidence synthesis findings-paper 4: how to assess coherence. *Implement Sci* 2018;13:13.
61. Noyes J, Booth A, Lewin S, Carlsen B, Glenton C, Colvin CJ, et al. Applying GRADE-CERQual to qualitative evidence synthesis findings-paper 6: how to assess relevance of the data. *Implement Sci* 2018;13:4.
62. Glenton C, Carlsen B, Lewin S, Munthe-Kaas H, Colvin CJ, Tuncalp O, et al. Applying GRADE-CERQual to qualitative evidence synthesis findings-paper 5: how to assess adequacy of data. *Implement Sci* 2018;13:14.
63. 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;85:2101-9.
64. Nilsson MKL, Zachrisson O, Gottfries CG, Matousek M, Peilot B, Forsmark S, et al. A randomised controlled trial of the monoaminergic stabiliser (-)-OSU6162 in treatment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Acta Neuropsychiatrica* 2017;1-10.
65. Pinxsterhuis I, Sandvik L, Strand EB, Bautz-Holter E, Sveen U. Effectiveness of a group-based self-management program for people with chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2017;31:93-103.
66. Witham MD, Adams F, McSwiggan S, Kennedy G, Kabir G, Belch JJE, et al.

- Effect of intermittent vitamin D3 on vascular function and symptoms in chronic fatigue syndrome--a randomised controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015;25:287-94.
67. Friedberg F, Adamowicz J, Caikauskaitė I, Seva V, Napoli A. Efficacy of two delivery modes of behavioral self-management in severe chronic fatigue syndrome. *Fatigue* 2016;4:158-74.
 68. Hall DL, Lattie EG, Milrad SF, Czaja S, Fletcher MA, Klimas N, et al. Telephone-administered versus live group cognitive behavioral stress management for adults with CFS. *J Psychosom Res* 2017;93:41-7.
 69. Nunez M F-SJ, Nunez E, Fernandez-Huerta JM, Godas-Sieso T, Gomez-Gil E. Health-related quality of life in patients with chronic fatigue syndrome: group cognitive behavioural therapy and graded exercise versus usual treatment. A randomised controlled trial with 1 year of follow-up. *Clin Rheumatol* 2011;30:381-9.
 70. Clark LV, Pesola F, Thomas JM, Vergara-Williamson M, Beynon M, White PD. Guided graded exercise self-help plus specialist medical care versus specialist medical care alone for chronic fatigue syndrome (GETSET): a pragmatic randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* 2017;390:363-73.
 71. Fernie BA, Murphy G, Wells A, Nikcevic AV, Spada MM. Treatment outcome and metacognitive change in CBT and GET for chronic fatigue syndrome. *Behav Cogn Psychother* 2016;44:397-409.
 72. Kos D, van Eupen I, Meirte J, Van Cauwenbergh D, Moorkens G, Meeus M, et al. Activity pacing self-management in chronic fatigue syndrome: A randomized controlled trial. *Am J Occup Ther* 2015;69:6905290020.
 73. Marques MM, de Gucht V, Leal I, Maes S. Efficacy of a randomized controlled self-regulation based physical activity intervention for chronic fatigue: Mediation effects of physical activity progress and self-regulation skills. *J Psychosom Res* 2017;94:24-31.
 74. 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; 10:245-59.
 75. Wallman KE, Morton AR, Goodman C, Grove R, Guilfoyle AM. Randomised controlled trial of graded exercise in chronic fatigue syndrome. *Med J Aust* 2004;180:444-8.
 76. White P, Chalder T, Sharpe M. The PACE trial: Results of a large trial of nonpharmacological treatments. *J Psychosom Res* 2011;70:622.
 77. Burgess M, Andiappan M, Chalder T. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults: face to face versus telephone treatment: a randomized controlled trial. *Behav Cogn Psychother* 2012;40:175-91.
 78. Friedberg F, Napoli A, Coronel J, Adamowicz J, Seva V, Caikauskaitė I, et al. Chronic fatigue self-management in primary care: a randomized trial. *Psychosom Med* 2013;75: 650-7.
 79. Hlavaty LE, Brown MM, Jason LA. The effect of homework compliance on treatment outcomes for participants with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Rehabil Psychol* 2011; 56:212-8.
 80. Janse A, Worm-Smeitink M, Bleijenberg G, Donders R, Knoop H. Efficacy of web-based cognitive-behavioural therapy for chronic fatigue syndrome: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2018;212: 112-8.
 81. Knoop H, Van Der Meer JWM, Bleijenberg G. Guided self-instructions for people with chronic fatigue syndrome: Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2008;193:340-1.
 82. O'Dowd H, Gladwell P, Rogers CA, Hollinghurst S, Gregory A. Cognitive behavioural therapy in chronic fatigue syndrome: A randomised controlled trial of an outpatient group programme. *Health Technology Assessment* 2006; 10:iii-51.

83. Rimes K, Wingrove J. Mindfulness-based cognitive therapy for people with chronic fatigue syndrome still experiencing excessive fatigue after cognitive behaviour therapy: a pilot randomized study. In: *Clin Psychol Psychother* 2013;20:107-17.
84. Wearden AJ, Dowrick C, Chew-Graham C, Bentall RP, Morriss RK, Peters S, et al. Nurse led, home based self help treatment for patients in primary care with chronic fatigue syndrome: Randomised controlled trial. *BMJ (Online)* 2010;340:959.
85. Wiborg JF, van Bussel J, van Dijk A, Bleijenberg G, Knoop H. Randomised controlled trial of cognitive behaviour therapy delivered in groups of patients with chronic fatigue syndrome. *Psychother Psychosom* 2015;84: 368-76.
86. Windthorst P, Mazurak N, Kuske M, Hipp A, Giel KE, Enck P, et al. Heart rate variability biofeedback therapy and graded exercise training in management of chronic fatigue syndrome: An exploratory pilot study. *J Psychosom Res* 2017;93:6-13.
87. Vos-Vromans DCWM, Smeets RJEM, Huijnen IPJ, Köke AJA, Hitters WMGC, Rijnders LJM, et al. Multidisciplinary rehabilitation treatment versus cognitive behavioural therapy for patients with chronic fatigue syndrome: A randomized controlled trial. *J Intern Med* 2016;279:268-82.
88. Tummers M, Knoop H, Bleijenberg G. Effectiveness of stepped care for chronic fatigue syndrome: a randomized non-inferiority trial. *J Consult Clin Psychol* 2010;78:724-31.
89. Arnold LM, Blom TJ, Welge JA, Mariutto E, Heller A. A randomized, placebo-controlled, double-blinded trial of duloxetine in the treatment of general fatigue in patients with chronic fatigue syndrome. *Psychosomatics* 2015;56:242-53.
90. Fluge O, Bruland O, Risa K, Storstein A, Kristoffersen EK, Sapkota D, et al. Benefit from B-lymphocyte depletion using the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome. A double-blind and placebo-controlled study. *PloS one* 2011;6:e26358.
91. Montoya JG, Anderson JN, Adolphs DL, Bateman L, Klimas N, Levine SM, et al. KPAX002 as a treatment for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): A prospective, randomized trial. *Int J Clin Exp Med* 2018;11:2890-900.
92. Pardini M, Guida S, Primavera A, Krueger F, Cocito L, Gialloreti LE. Amisulpride vs. fluoxetine treatment of Chronic Fatigue Syndrome: A pilot study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21:282-6.
93. Roerink ME, Bredie SJH, Heijnen M, Dinarello CA, Knoop H, Van der Meer JWM. Cytokine Inhibition in Patients With Chronic Fatigue Syndrome: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2017;166:557-64.
94. 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:e31334.
95. The GK, Bleijenberg G, Buitelaar JK, van der Meer JW. The effect of ondansetron, a 5-HT₃ receptor antagonist, in chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2010;71:528-33.
96. Castro-Marrero J, Cordero MD, Segundo MJ, Sáez-Francàs N, Calvo N, Román-Malo L, et al. Does oral coenzyme Q10 plus NADH supplementation improve fatigue and biochemical parameters in chronic fatigue syndrome? *Antioxid Redox Signal* 2015;22:679-85.
97. Fukuda S, Nojima J, Kajimoto O, Yamaguti K, Nakatomi Y, Kuratsune H, et al. Ubiquinol-10 supplementation improves autonomic nervous function and cognitive function in chronic fatigue syndrome. *BioFactors* 2016;42:431-40.
98. Ostojic SM, Stojanovic M, Drid P, Hoffman JR, Sekulic D, Zenic N. Supplementation with guanidinoacetic acid in women with Chronic Fatigue Syndrome. *Nutrients* 2016;8:72.
99. Chan JSM, Ho RTH, Wang C-W, Yuen LP, Sham JST, Chan CLW. 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.
100. Kim HG, Cho JH, Yoo SR, Lee JS, Han JM, Lee NH, et al. Antifatigue Effects of Panax ginseng C.A. Meyer: A randomised, double-blind, placebo-controlled Trial. *PLoS ONE* 2013;8.
 101. Kim J-E, Seo B-K, Choi J-B, Kim H-J, Kim T-H, Lee M-H, et al. Acupuncture for chronic fatigue syndrome and idiopathic chronic fatigue: a multicenter, nonblinded, randomized controlled trial. *Trials* 2015;16:314.
 102. Li D, Li Z, Dai Z. Selective serotonin reuptake inhibitor combined with dengzhanshengmai capsule improves the fatigue symptoms: a 12-week open-label pilot study. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:11811-7.
 103. Ng SM, Yiu YM. Acupuncture for chronic fatigue syndrome: a randomized, sham-controlled trial with single-blinded design. *Altern Ther Health Med* 2013; 19:21-6.
 104. Jason LA, Roesner N, Porter N, Parenti B, Mortensen J, Till L. Provision of social support to individuals with chronic fatigue syndrome. *J Clin Psychol* 2010;66:249-58.
 105. Huibers MJH, Beurskens AJHM, Van Schayck CP, Bazelmans E, Metsemakers JFM, Knottnerus JA, et al. Efficacy of cognitive-behavioural therapy by general practitioners for unexplained fatigue among employees: Randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2004; 184:240-6.
 106. Huibers MJH, Bultmann U, Kasl SV, Kant I, van Amelsvoort LGPM, van Schayck CP, et al. Predicting the two-year course of unexplained fatigue and the onset of long-term sickness absence in fatigued employees: results from the Maastricht Cohort Study. *J Occup Environ Med* 2004;46:1041-7.
 107. Collin SM, Crawley E, May MT, Sterne JAC, Hollingworth W, Database UCMNO. The impact of CFS/ME on employment and productivity in the UK: a cross-sectional study based on the CFS/ME national outcomes database. *BMC Health Serv Res* 2011;11:217.
 108. Tritt K, Nickel M, Mitterlehner F, Nickel C, Forthuber P, Leiberich P, et al. Chronic fatigue and indicators of long-term employment disability in psychosomatic inpatients. *Wien Klin Wochenschr* 2004;116:182-9.
 109. Roche R TR. Coping and occupational participation in chronic fatigue syndrome. *OTJR (Thorofare N J)* 2005;25.
 110. Houlton A, Christie MM, Smith B, Gardiner E. Long-term follow-up of multi-disciplinary outpatient treatment for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalopathy. *Fatigue* 2015;3:47-58.
 111. Meeus M, Nijs J, Van Mol E, Truijien S, De Meirleir K. Role of psychological aspects in both chronic pain and in daily functioning in chronic fatigue syndrome: a prospective longitudinal study. *Clin Rheumatol* 2012;31:921-9.
 112. Flo E, Chalder T. Prevalence and predictors of recovery from chronic fatigue syndrome in a routine clinical practice. *Behav Res The* 2014;63:1-8.
 113. Crawley E, Collin SM, White PD, Rimes K, Sterne JAC, May MT, et al. Treatment outcome in adults with chronic fatigue syndrome: a prospective study in England based on the CFS/ME National Outcomes Database. *QJM* 2013;106:555-65.
 114. Huibers MJH, Bleijenberg G, van Amelsvoort LGPM, Beurskens AJHM, van Schayck CP, Bazelmans E, et al. Predictors of outcome in fatigued employees on sick leave: results from a randomised trial. *J Psychosom Res* 2004;57:443-9.
 115. Huibers MJH, Leone SS, Kant IJ, Knottnerus JA. Chronic fatigue syndrome-like caseness as a predictor of work status in fatigued employees on sick leave: four year follow up study. *Occup Environ Med* 2006;63:570-2.
 116. Leone SS, Huibers MJH, Kant I, Van Schayck CP, Bleijenberg G, Knottnerus JA. Long-term predictors of outcome in fatigued employees on sick leave: A 4-year follow-up study. *Psychol Med* 2006;36:1293-1300.
 117. Nyland M, Naess H, Birkeland JS, Nyland H. Longitudinal follow-up of employment status in patients with

- chronic fatigue syndrome after mono-nucleosis. *BMJ open* 2014;4:e005798.
118. Jason LA, Porter N, Hunnell J, Rademaker A, Richman JA. CFS prevalence and risk factors over time. *J Health Psychol* 2011;16:445-56.
 119. Andersen MM, Permin H, Albrecht F. Illness and disability in Danish Chronic Fatigue Syndrome patients at diagnosis and 5-year follow-up. *J Psychosom Res* 2004;56:217-29.
 120. Brown MM, Bell DS, Jason LA, Christos C, Bell DE. Understanding long-term outcomes of chronic fatigue syndrome. *J Clin Psychol* 2012;68:1028-35.
 121. McDermott C, Richards SCM, Ankers S, Selby M, Harmer J, Moran CJ. An evaluation of a chronic fatigue life-style management programme focusing on the outcome of return to work or training. *Br J Occup Ther* 2004;67:269-73.
 122. Cairns R, Hotopf M. A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome. *Occup Med (Lond)* 2005;55:20-31.
 123. Bombardier CH, Buchwald D. Outcome and prognosis of patients with chronic fatigue vs chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 1995;155:2105-10.
 124. Tiersky LA DJ, Hill N, Dhar SK, Johnson SK, Lange G, Rappolt G, Natelson BH. Longitudinal assessment of neuropsychological functioning, psychiatric status, functional disability and employment status in chronic fatigue syndrome. *Appl Neuropsychol* 2001;8:41-50.
 125. Arroll MA, Senior V. Individuals' experience of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: an interpretative phenomenological analysis. *Psychol Health* 2008;23:443-58.
 126. Brooks J, King N, Wearden A. Couples' experiences of interacting with outside others in chronic fatigue syndrome: a qualitative study. *Chronic Illn* 2014;10:5-17.
 127. Broughton J, Harris S, Beasant L, Crawley E, Collin SM. Adult patients' experiences of NHS specialist services for chronic fatigue syndrome (CFS/ME): a qualitative study in England. *BMC Health Serv Res* 2017;17:384.
 128. de Carvalho Leite JC, de L Drachler M, Killett A, Kale S, Nacul L, McArthur M, et al. Social support needs for equity in health and social care: a thematic analysis of experiences of people with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Int J Equity Health* 2011;10:46.
 129. Edwards CR, Thompson AR, Blair A. An 'overwhelming illness': women's experiences of learning to live with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *J Health Psychol* 2007;12:203-14.
 130. Gilje AM, Soderlund A, Malterud K. Obstructions for quality care experienced by patients with chronic fatigue syndrome (CFS)--a case study. *Patient Educ Couns* 2008;73:36-41.
 131. Hannon K, Peters S, Fisher L, Riste L, Wearden A, Lovell K, et al. Developing resources to support the diagnosis and management of Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalitis (CFS/ME) in primary care: a qualitative study. *BMC Fam Pract* 2012;13:93.
 132. Larun L, Malterud K. Finding the right balance of physical activity: a focus group study about experiences among patients with chronic fatigue syndrome. *Patient Educ Couns* 2011;83:222-6.
 133. McDermott C, Lynch J, Leydon GM. Patients' hopes and expectations of a specialist chronic fatigue syndrome/ME service: a qualitative study. *Fam Pract* 2011;28:572-8.
 134. Ryckeghem H, Delesie L, Tobback E, Lievens S, Vogelaers D, Mariman A. Exploring the potential role of the advanced nurse practitioner within a care path for patients with chronic fatigue syndrome. *J Adv Nurs* 2017;73:1610-9.
 135. Stormorken E, Jason LA, Kirkevold M. Factors impacting the illness trajectory of post-infectious fatigue syndrome: a qualitative study of adults' experiences. *BMC Public Health* 2017;17:952.
 136. Picariello F, Ali S, Foubister C, Chalder T. 'It feels sometimes like my house has burnt down, but I can see the sky': A qualitative study exploring

- patients' views of cognitive behavioural therapy for chronic fatigue syndrome. *Br J Health Psychol* 2017;22:383-413.
137. Pemberton S, Cox DL. Experiences of daily activity in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) and their implications for rehabilitation programmes. *Disabil Rehabil* 2014;36:1790-7.
 138. Son H-M, Park EY, Kim DH, Kim E, Shin M-S, Kim T-H. Experiences with, perceptions of and attitudes towards traditional Korean medicine (TKM) in patients with chronic fatigue: a qualitative, one-on-one, in-depth interview study. *BMJ Open* 2015;5:e006178.
 139. Cornes O. Chronic fatigue syndrome: a patient's perspective. *Br J Gen Pract* 2013;63:648.
 140. Childs N, Robinson L, Chowdhury S, Ogden C, Newton JL. Consulting patients in setting priorities in Myalgic Encephalomyelitis (M.E.) research: findings from a national on-line survey. *Res Involv Engagem* 2015;1:11.
 141. Guise J, McVittie C, McKinlay A. A discourse analytic study of ME/CFS (Chronic Fatigue Syndrome) sufferers' experiences of interactions with doctors. *J Health Psychol* 2010;15:426-35.
 142. Hansen AH, Lian OS. Experiences of general practitioner continuity among women with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a cross-sectional study. *BMC Health Serv Res* 2016;16:650.
 143. Hansen AH, Lian OS. How do women with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis rate quality and coordination of healthcare services? A cross-sectional study. *BMJ Open* 2016;6:e010277.
 144. Lian OS, Hansen AH. Factors facilitating patient satisfaction among women with medically unexplained long-term fatigue: A relational perspective. *Health (London, England : 1997)* 2016;20:308-26.
 145. Lian OS, Robson C. "It's incredible how much I've had to fight." Negotiating medical uncertainty in clinical encounters. *Int J Qual Stud Health Well-being* 2017;12:1392219.
 146. Van Hoof E. The doctor-patient relationship in chronic fatigue syndrome: survey of patient perspectives. *Qual Prim Care* 2009;17:263-70.
 147. Malterud K. Systematic text condensation: a strategy for qualitative analysis. *Scand J Public Health* 2012;40:795-805.
 148. Zachrisson O, Regland B, Jahreskog M, Jonsson M, Kron M, Gottfries CG. Treatment with staphylococcus toxoid in fibromyalgia/chronic fatigue syndrome--a randomised controlled trial. *Eur J Pain* 2002;6:455-66.
 149. Kaslow JE, Rucker L, Onishi R. Liver extract-folic acid-cyanocobalamin vs placebo for chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 1989;149:2501-3.
 150. Regland B, Forsmark S, Halaouate L, Matousek M, Peilot B, Zachrisson O, et al. Response to vitamin B12 and folic acid in myalgic encephalomyelitis and fibromyalgia. *PloS One* 2015;10:e0124648.
 151. Ljungar I, Hagman S, Wernegren H. Slutrapport av ME/CFS-projektet (Myalgisk Encefalomyelit/Chronic Fatigue Syndrom) Stockholm: Rehabiliteringsmedicinska Universitetskliniken Stockholm. 2013.
 152. Drachler Mde L, Leite JC, Hooper L, Hong CS, Pheby D, Nacul L, et al. The expressed needs of people with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic review. *BMC Public Health* 2009;9:458.
 153. Larsson J, Lilliebjörk A. Chronic Fatigue Syndrome – the patients experiences of their health condition and multidisciplinary treatment. Karolinska Institutet. Avdelningen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle. Stockholm; 2012.
 154. Bayliss K, Goodall M, Chisholm A, Fordham B, Chew-Graham C, Riste L, et al. Overcoming the barriers to the diagnosis and management of chronic fatigue syndrome/ME in primary care: a meta synthesis of qualitative studies. *BMC Fam Pract* 2014;15:44.
 155. Asbring P, Narvanen AL. Ideal versus reality: physicians perspectives on patients with chronic fatigue syndrome (CFS) and fibromyalgia. *Soc Sci Med* 2003;57:711-20.

SBU – Statens beredning för medicinsk och social utvärdering

webbplats: www.sbu.se • twitter: @SBU_se • telefon: 08-412 32 00