

## **Kritik af Defactums rapport "Afdækning af evidensgrundlaget for diagnosticering og behandling af Myalgisk Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)"**

Allerede i første afsnit af resuméet fremgår det, at denne rapport ikke giver et retvisende billede af den nye viden om ME/CFS, hvilket er uheldigt, da det er den side, som de fleste nøjes med at læse.

For det første fremføres, at ME/CFS er "en kompleks sygdom, hvor hovedsymptomet er udtalt træthed eller udmattelse". Det er ikke en præcis definition af sygdommen, da "udtalt træthed og udmattelse" findes ved en række sygdomme, som intet har med ME/CFS at gøre, men hvoraf nogle af de hyppigste kan kategoriseres som CFS (kronisk træthedssyndrom), fx stressudløst udbrændthed.

Men det fremføres ikke, at der er stigende international konsensus om, at ME/CFS er en fysisk sygdom, hvor det obligatoriske kardinalsymptom er PEM (Post-Exertional Malaise), en forsinket symptomforværring med en forlænget restitutioneringsfase selv ved mindre fysiske eller psykiske anstrengelser. PEM, som er kernen i ME/CFS, nævnes overhovedet ikke i hele resuméet, hvilket i sig selv viser, at denne rapport ikke er en vidensafdækning af ME/CFS, men i stedet af udtalt vedvarende træthed som funktionel lidelse. Men det var ifølge sundhedsministerens opdrag til vidensafdækningen lige netop ikke formålet: "Funktionel lidelse er ikke en del af den afdækning, som vi igangsætter nu. Vi har afsat 1,5 mio. kr. til vidensafdækning med henblik på at få afdækket evidensgrundlaget for diagnosticering og behandling af ME... (Sophie Løhde på samrådet den 28. november 2024).

Dernæst skrives i resuméets første afsnit, at "diagnostikken er udfordret af brugen af forskelligartede diagnostiske kriterier og fraværet af valide biomarkører". Men det nævnes ikke, at der siden år 2000 er stigende international konsensus om ganske få diagnostiske ensartede hovedkriterier. Selvom disse nye kriterier – CCC (2003), ICC (2011), IOM (2015) og NICE (2021) - senere gennemgås i rapporten, sættes de ikke i en historisk sammenhæng, men blandes blot sammen med de gamle kriterier fra før 2000 - Holmes (1988), Oxford (1991), Fukuda/CDC (1994) m.fl. Dermed får det hele præg af en vis uensartethed. En sådan sammenblanding ville man aldrig tillade sig, hvis det fx drejede sig om demens, depression eller andre syndromer, hvor diagnosen også hovedsageligt stilles på symptomer, og som der med tiden også er skabt international konsensus om mere præcise diagnostiske kriterier.

Hvordan kan man udtale sig om "fraværet af biomarkører", når biomarkører slet ikke er undersøgt i denne rapportens vidensafdækning, hvilket er en særdeles afgørende undladelse. Da man bevidst har udeladt alle case-kontrol (gruppe-sammenligninger) og kohorte (forløbs-) studier, endelige talrige eksperimentelle studier, har man fuldstændig undladt at gennemgå den relativt omfattende biomedicinske litteratur, som ligger til grund for den nye opfattelse af ME/CFS som en grundliggende fysisk sygdom med en række biologiske og klinisk fysiologiske kendetegn indenfor det immunologiske, metaboliske og neurologiske område. Dermed har man ikke opdaget, at en række biomarkører kan adskille ME/CFS fra andre former for kronisk træthed og fra raske kontroller.

Det er rigtigt, at "prævalensen varierer afhængigt af de anvendte diagnostiske kriterier", som det står til sidst i det første afsnit af resuméet. Men det har man vidst i mange år, og det indgår heller ikke i vidensafdækningen i denne rapport, idet den epidemiologiske litteratur om ME/CFS heller ikke er inddraget.. Det nye er imidlertid, at prævalensen estimeres langt lavere (mindre end 0.5%) ved anvendelse af de nye, snævre kriterier end ved anvendelse af de gamle, brede kriterier fra før år 2000, som giver prævalenser på over 1% helt op til 3%, som det fx ses i et dansk studie af udtalt kronisk træthed som funktionel lidelse. Denne kendsgerning er ret så afgørende i vurderingen af

behandlingsindsatser, hvor det må formodes, at disses effekter kan være vidt forskellige mellem gruppen af ME-deltagere med PEM, som udgør den mindste andel, og gruppen af deltagere med kronisk træthedssyndrom (CFS) uden PEM, som udgør hovedparten.

Når det i resuméet konkluderes, at ”der er ikke identificeret studier der bidrager med væsentligt ny viden om diagnostiske metoder” og ”der er heller ikke fundet biomarkører eller pålidelige tests, der kan indgå som del af diagnosticeringsprocessen” så er det jo konklusioner, som forfatterne ikke kan tillade sig at drage, da de har udeladt hele den biomedicinske og epidemiologiske litteratur, ligesom valideringsstudier af fx PEM-skemaet og andre målingsinstrumenter også er udeladt.

Selvom case-kontrolstudier ikke rangerer højt i evidenshierarkiet, så er de i denne eksplorative fase, som udforskningen af ME/CFS står midt i, betydningsfulde (det gælder også for en række andre kroniske syndromer, herunder andre post-infektiose syndromer, som fx Long COVID). Vi skal ikke glemme, at vigtige medicinske opdagelser, som har ført til nobelpriser, startede med case-kontrol studier. Hundredvis af case-kontrol, kohorte og eksperimentelle studier peger på, at en række biomarkører og kliniske tests signifikant kan skelne mellem ME/CFS byggende på de nye kriterier fra andre former for CFS, selv i små studier. Målinger af fx håndgrebsstyrke og cykeltest eller målinger af hjernegennemblødningen efter vippetest ville kunne anvendes som kliniske tests, hvis ikke de havde forværende bivirkninger, da de udløser PEM (dog anvendes de allerede i stigende grad på ME-klinikker i en række lande i diagnostikken af lette tilfælde af ME).

Disse studier peger på, at PEM har et biologisk grundlag i forstyrrelser af energidannelsen i cellerne (utilstrækkelig produktion af brændstoffet ATP i cellernes mitokondrier). Tillige er der fundet dysfunktion i cellerne i karvæggene, som fører til nedsat iltforsyning, lige som der er fundet forstyrrelser i det autonome nervesystem, som også bidrager hertil. Immunologiske forstyrrelser og neuroinflammation kan forklare andre hovedsymptomer. De nye, ensartede kriterier bygger derfor på et stigende kendskab til grundliggende biologiske mekanismer og biomarkører. Men det forbigår rapporten fuldstændig.

I resuméets resultat-afsnit præsenteres hovedresultaterne fra evidensvurderingen af de forskellige behandlings effekter på en række effektmål (fatigue, fysisk funktion, selv vurderet helbred, livskvalitet, depression, angst, smerter m.fl.). Som tidligere internationale systematiske gennemgange heraf findes for GET (gradueret træningsterapi) og CBT (kognitiv adfærdsterapi) kun små til moderate kortvarige effekter, mens evidensen for langtidseffekter findes usikker. Tilsvarende gælder for farmakologiske behandlinger og kosttilskud, hvor der kun findes positive effekter for ganske få stoffer. Alligevel er der i resuméet en tendens til at opsummere effekterne af interventionerne GET og CBT på en lidt mere positiv måde end en mere kritisk vurdering indebærer (se efterfølgende), mens der til gengæld er en tendens til det modsatte for medikamenter og kosttilskud, hvor visse RCT-studier med positive resultater overses.

Men overordnet findes kun få RCT-studier af høj kvalitet og få positive resultater. Heri er der heller ikke noget nyt i forhold til tidligere internationale gennemgange. Vi kan endnu engang konstatere, at der indtil videre ikke findes behandlinger af ME/CFS, som overbevisende fremviser substantielle forbedringer, kun symptomlindrende behandlinger med små til moderate forbedringer.

Men spørgsmålet er om rapportens vurderinger dels er dækkende for hele området, dels er tilstrækkelig kritisk. I undersøgelsen af RCT-studierne (klinisk-kontrollerede forsøg) kan det undre,

at af de ca. 60 RCT-studier (ifølge ChatGPT og andre systematiske gennemgange), som er gennemført på ME/CFS (ca. 175, hvis man inddrager post-viral fatigue syndrom, systemic exertion intolerance syndrom og andre synonymer i søgningen), har kun 18 kunne godkendes ifølge forfatterens udvælgelseskriterier. Men disse er til gengæld grundigt gennemgået og vurderet, omend ikke med den tilstrækkelige kritiske refleksion, som det vil fremgå af det efterfølgende.

### ***RCT-studier af GET og CBT***

Lad os derfor se nærmere på vurderingen af disse RCT-studier. Det burde have været fremhævet, som det tydeligt fremgår af Tabel 4 på side 31-32, at kun i fem af de 18 udvalgte studier anvendtes de nye diagnostiske kriterier, og kun i tre af disse fem studier anvendtes både de gamle og de nye kriterier. Til gengæld viste disse fem studier at have den bedste kvalitet, idet tre havde høj kvalitet og to moderat kvalitet, mens de fleste andre, som anvendte de gamle kriterier, havde lav kvalitet. Det er påfaldende, at alle de studier, som har undersøgt GET og CBT som behandlingsmetoder, der også er de mest anvendte metoder på de regionale centre for funktionelle lidelser, kun har inkluderet deltagere diagnosticeret med de gamle kriterier. Det drejer sig hovedsagelig om Oxford-kriterierne fra 1991 og Fukuda-kriterierne fra 1994. De første er overordentlig brede kriterier med inddragelse af en lang række mulige symptomer, der dækker mange former for kronisk træthed, som intet har at gøre med ME/CFS og i en vis grad heller ikke med CFS, hvorfor de ikke mere bruges i nyere studier. Fukuda-kriterierne (som er de gamle CDC-kriterier – de nye CDC inkluderer PEM som obligatorisk hovedsymptom) anvendes stadig i en række lande, også i lande, der ellers anbefaler de nye kriterier, som fx Norge og Holland (se Implement-rapporten). Det er de kriterier, som Lægehåndbogen indtil sidste år anbefalede anvendt i Danmark og stadig anbefales om end ikke mere entydigt.

Der er også andre problemer. I vurderingen af evidensgrundlaget for behandlingen af GET indgår tre RCT-studier og et systematisk Cochrane-review, som omfatter otte RCT-studier, her i blandt det meget omdiskuterede PACE-studie. Dette studie er invalide, da forskerne reducerede på effektmålet midtvejs, hvilket er videnskabeligt helt utilgiveligt. Men det tynger godt i analysen, da det klart er det største studie. Andre forskere har siden genanalyseret Cochrane-reviewet på de øvrige studier og fandt herefter ingen statistisk signifikante effekter. De i forvejen moderate til små effekter på enkelte effektmål (fatigue, selvsvurderet helbred, depression, angst og muskelsmerter), som Defactum rapporterer på grundlag af de udvalgte RCT-studier af GET gør sig således kun gældende, hvis PACE-studiet inkluderes. I forvejen var tilliden til estimerne kun lav til moderat.

Men det afgørende er, at der ikke kan drages nogen som helst konklusion vedr. effekten af GET på PEM ved ME-patienter, da der ikke indgik deltagere diagnosticeret med de nye kriterier. Det samme kan siges om effekten af CBT, hvori indgår et systematisk review med 10 RCT-studier og et RCT-studie, som også bygger på data fra det invalide men store PACE-studie. Også i alle disse RCT-studier indgår kun deltagere, som er diagnosticeret med de gamle Oxford- eller Fukuda-kriterier. I det systematiske review findes en moderat langtidseffekt på fatigue, men denne måles med den gamle Chalder Fatigue Scale, som er kendt for mest at måle mental træthed og ikke med de nye træthedsskalaer, som mest måler fysisk træthed, som fx Fatigue Severity Scale eller Fatigue Impact Scale. Også tilliden til disse RCT-studier er meget lav til moderat, aldrig høj.

I denne sammenhæng bør det nævnes, at en international gennemgang fra 2020, som gennemgår 55 RCT-studier, påpeger, at der er en tendens til, at de tidligste studier, som især byggede på de meget brede Oxford-kriterier, hyppigere fandt positive effekter af CBT og GET end de lidt senere studie på

de snævrere, om end stadig brede, Fukuda-kriterier. Det kunne indikere, at disse behandlinger måske kun har små til moderate effekter på lette former af kronisk træthed, men noget mindre på CFS defineret ved Fukuda-kriterier, og måske slet ikke på ME/CFS defineret ved de nye kriterier.

I de tre udvalgte RCT-studier, som har undersøgt «pacing» (aktivitetstilpasning, energiforvaltning), er der et studie, som inddrager deltagere, der udover at være diagnosticeret på grundlag af de gamle Fukuda-kriterier, også blev diagnosticeret på grundlag af de nye Canada-kriterier fra 2003 (revideret som ICC-kriterier i 2011), og dette studie anvendte også Fatigue Severity Scale. Der fandtes dog ingen signifikante forskelle i fysisk funktion, dog lidt bedre selvhjulpenhed i interventionsgruppen, men uden angivelse af estimaternes størrelse kan det ikke vides om det har klinisk relevans. Og desværre blev der ikke foretaget nogen sammenligninger mellem dem, som var diagnosticeret med de nye kriterier, overfor dem, som kun blev diagnosticeret med de gamle kriterier. Det oplyses, at øvelser gennemførtes af otte omgange af hver 2,5 timers varighed. Det må have udelukket ME-patienter med moderat til svær sygdomsgrad, der ikke ville kunne klare dette.

Det fremhæves, at alvorlige bivirkninger var sjældne efter GET eller CBT, dog fik 25% af deltagerne ikke-alvorlige bivirkninger. Men da PEM ikke indgik som obligatorisk hovedsymptom, kan man ikke vide om netop dem med PEM var de få, som fik alvorlig symptomforværring efter disse behandlinger. Desuden indgik sandsynligvis kun dem med let ME i disse RCT-studier, som i en vis grad kunne klare øvelserne. De kunne være blandt de 25% med ikke-alvorlige bivirkninger.

Det skal afslutningsvis fremhæves vedr. vurderingen af RCT-studierne af GET og CBT, at de alle, som det fremgår af rapportens GRADE-vurderinger i tabel 5, har alvorlige Risk of bias, da ingen af disse forsøg kunne udføres blindet og derfor aldrig kunne opnå en høj kvalitetsvurdering. Det er jo tænkeligt, at det at gennemføre sådanne øvelser i sig selv stemmer en til en vis positiv oplevelse. Derfor kan små effekter skyldes disse positive forventninger og ikke interventionen i sig selv.

Endelig skal det nævnes, at inddragelsen og fremvisningen af effekterne på depression og angst tyder på et manglende kendskab til den epidemiologiske ME-litteratur, idet flere studier har vist, at forekomsten af angst og depression hos ME-patienter ikke afviger fra raske kontroller. De er måske slet ikke relevante som effektmål for RCT-studier af ME/CFS, om end muligvis nok for andre former for kronisk træthed, som fx herhjemme de funktionelle lidelser.

### ***RCT-studier af medikamenter og kosttilskud***

Vedr. farmakologiske behandlinger (fem studier) og kosttilskud (fire studier) kan det undre, at en række RCT-studier, som omtales i de seneste internationale gennemgange, ikke er medtaget, som fx behandling med Rintatolimod eller kosttilskud med Oxaloacetat, som har vist positive effekter. ChatGPT oplyser, at der er gennemført 21 RCT-studier med medikamenter og kosttilskud, men at det eneste lægemiddel, der har gennemgået en fase III RCT med dokumenterede forbedringer hos ME/CFS-patienter er Rintatolimod (Ampligen), som ikke omtales i rapporten (det er lige blevet officielt anerkendt i Argentina til behandling af ME-patienter). Blandt de 21 RCT-studier nævnes også anti-virale midler og visse antioxidanter, som ikke indgår i denne rapport.

Blandt de fem RCT-studier af farmakologiske behandlinger, som vurderes i rapporten, er der to, som anvender de nye kriterier (CCC og ICC). De var begge af høj kvalitet, men viste ingen signifikante forskelle mellem grupperne, hverken på fatigue eller fysisk funktion. Det ene af disse var et RCT-studie af Rituximab, der er en immun-modulator. Flere forudgående studier havde ellers virket

lovende, hvorfor de manglende positive effekter i dette meget større RCT-studie gennemført af de samme norske forskere var en stor skuffelse. De øvrige tre RCT-studier var af lav til moderat kvalitet og viste ingen signifikante effekter, bortset fra kortvarige effekter på egen opfattelse af fysisk fatigue og forbedring af fysisk funktion ved indtagelse af Melatonin suppleret med Zink, men studiet vurderedes at være af lav kvalitet, hvilket ikke er tilfældet ved en AI-analyse, som vurderer det af høj kvalitet (B+), også ud fra en GRADE-vurdering.

Blandt de fire RCT med kosttilskud fandtes kun ét studie (indtagelse af D3 vitamin), som anvendte de nye kriterier (CCC-kriterierne), men også Fukuda-kriterierne. Det var af moderat kvalitet, men viste ingen forbedring af fatigue. To spanske RCT-studier af tilskud af Coenzymet Q10 i kombination med NADH (som indgår i respirationscyklussen i mitokondrierne), på patienter diagnosticeret med Fukuda-kriterierne, viste ingen signifikante positive effekter på fatigue, selvom det sidste af disse i en AI-analyse viste positive effekter og vurderedes at være af høj kvalitet (A).

I AI-analysens GRADE-vurderinger findes tillige, at antioxidanten Oxaloacetat med høj kvalitet (B+) har positiv effekt på fatigue, men det indgår ikke i denne rapport, selvom studiet er publiceret i 2024. AI-analysen peger således på tre RCT-studier (Q10+NADH, Melatonin+Zink, Oxaloacetat) med positive effekter på træthed og livskvalitet og som alle tre er af høj kvalitet (A og B+ er de to højeste vurderinger af 10). Disse tre stoffer er alle mitokondrie-modulatorer, mens melatonin udover sin kendte virkning på søvnen også er en immun-modulator. Deres virkninger peger således på gavnlige effekter på somatiske forstyrrelser som fx mitokondrie-dysfunktion med kompromitteret energidannelse til følge. For tiden afprøves medikamenter, som forbedrer gennemblødningen, så der kommer mere ilt ud til cellernes mitokondrier. Men den slags overvejelser er ikke noget som optager Defactum-rapportens forfattere (mitokondrie-dysfunktion nævnes ikke i rapporten).

Det kan i den forbindelse nævnes, at Rigshospitalet i sin generelle vejledning om mitokondriesygdomme skriver følgende: "Mitokondriesygdomme er en heterogen gruppe af sygdomme der er forårsaget af mutationer i nukleært eller mitokondrielt DNA, som kompromitterer funktionen i respirationskæden og dermed energidannelsen. Der er ingen diætetisk eller medikamentel behandling, som har haft overbevisende effekt, omend enkelte patienter har haft forbigående effekt af ketogen diæt, Ubiquinon Q10, riboflavin, tiamin, vitamin C, anaplerotiske aminosyrer og kreatin monohydrat". Disse genetiske mitokondriesygdomme er meget sjældne, og kun en mindre del af patienter med mitokondriel myopati (muskelsygdom) har PEM-lignende belastnings-intolerans. Men de symptomlindrende behandlinger, som tilbydes, er nogenlunde de samme, som tilbydes ME-patienter på de specialiserede ME-klinikker (private og offentlige) rundt omkring i verden.

Afslutningsvist må det understreges, at Defactum rapporten er opmærksom på problemet med den manglende inddragelse af deltagere, som er diagnosticeret med de nye kriterier, idet de i afsnit 6.2 om muligheder og begrænsninger, fremhæver, "at det ikke har været muligt at differentiere effektforhold i relation til PEM på baggrund af de inkluderende studier", hvor jo kun tre af de gennemgåede RCT-studier både anvendte de gamle og de nye kriterier. Det havde derfor været muligt at sammenligne effekterne på de to grupper, men var tilsyneladende ikke blevet gjort.

Trods disse problemer og udfordringer, som delvis nævnes i dette afsluttende afsnit, så kan vi konstatere, at der selv på RCT-studier på deltagere, hvor langt største parten var defineret med de brede gamle kriterier, ikke er dokumenteret substantielle og varende behandlingseffekter i studier

med høj tillid til estimerne, heller ikke ved de behandlingsformer, som anvendes på centre for funktionelle lidelser dvs. på patienter med udtalt kronisk træthed af andre årsager end ME/CFS.

Som det fremgår af næste side, er der ifølge ChatGPT gennemført mindst 60 randomiserede kontrollerede studier (RCT'er) på patienter med myalgisk encefalomyelitis/kronisk træthedssyndrom (ME/CFS). ChatGPT's konklusionen svarer til den som Defactum rapporten afsluttes med at konkludere, fx i resuméets afslutning om behovet for "velgennemførte, randomiserede studier". Der burde blot være tilføjet "på grundlag af anvendelsen af de nye diagnostiske kriterier, der inkluderer PEM som obligatorisk hovedsymptom". Det hele drejer sig om PEM – uden PEM ingen ME-diagnose og dermed ingen muligheder for velgennemførte RCT-studier.

Målinger af PEM fx efter cykeltest med objektive målinger af arbejdskapacitet, iltoptagelse, laktat m.v., målinger af håndgrebsstyrke, impedansmålinger ("nanoneedle diagnostic platform") og målinger af andre biomarkører i blodet, som antioxidanter, aminosyrer, cytokiner, hormoner, "proteomics" m.v. kunne indgå i fremtidige RCT-studier af patienter med let til moderat ME, mens der ved svær ME, som ikke vil kunne klare en cykel test. må kunne anvendes andre målinger; som fx af de mest basale daglige gøremål. Men den slags overvejelser indgår ikke i rapporten, da man ikke har interesseret sig for den nyeste biomedicinske forskning, ligesom man heller ikke gør det på centre for funktionelle lidelser. Men dermed fremgår det, at det er funktionel lidelse og ikke den specifikke sygdom ME/CFS som er i fokus af denne Defactum-rapport. Kliniske fysiologiske test, som målinger af iltoptagelse og laktatdannelse ved cykeltest og målinger af hjernegennemblødningen efter vippetest indgår ikke i de kliniske undersøgelser på de regionale centre for funktionelle lidelser, som de gør på adskillige ME-klinikker rundt omkring i verden.

Bernard Jeune

Den 10. juni, 2025

## ChatGPT oversigt over RCT'er på ME/CFS

- **Antal studier:** 60 RCT'er med 7.088 patienter

- **Behandlingstyper:**

- *Farmakologiske interventioner* (21 RCT'er): Omfatter antivirale midler, mitokondrie-modulatorer og psykiatriske lægemidler.
- *Ikke-farmakologiske interventioner* (39 RCT'er): Omfatter kognitiv adfærdsterapi (CBT), gradueret træningsterapi (GET) og selvhjælpsstrategier.

Disse studier har anvendt forskellige diagnostiske kriterier, herunder CDC 1994 (Fukuda), Oxford 1991 og Canadian Criteria. Det er vigtigt at bemærke, at valget af kriterier kan påvirke resultaterne og generaliserbarheden af studierne.

### Bemærkelsesværdige studier

- **Rintatolimod:** Det eneste lægemiddel, der har gennemgået en fase III RCT med dokumenterede forbedringer hos ME/CFS-patienter.
- **PACE-studiet:** Et stort og kontroversielt RCT, der undersøgte effekten af CBT og GET. Studiet har været genstand for betydelig kritik på grund af metodologiske svagheder og ændringer i definitionen af "bedring" efter dataindsamlingen.

### Konklusion

Selvom der er gennemført adskillige RCT'er på ME/CFS, er der stadig behov for yderligere forskning med ensartede diagnostiske kriterier og standardiserede målemetoder for at forbedre forståelsen og behandlingen af sygdommen.