

# Studier av kognitiv beteendeterapi och gradvis ökad träning vid ME/CFS är missvisande

Sten Helmfrid

Docent i fysik, Riksföreningen för ME-patienter. E-post: [sten.helmfrid@bredband.net](mailto:sten.helmfrid@bredband.net).

Det har publicerats ett flertal studier av kognitiv beteendeterapi (KBT) och gradvis ökad träning vid kroniskt trötthetssyndrom (ME/CFS) utifrån en behandlingsmodell som säger att sjukdomen vidmakthålls av kognitiva processer. Trots att studierna varit bristfälliga och modellen saknar vetenskapligt stöd, framställs behandlingarna ofta som evidensbaserade. Studierna är oblindade och bygger på subjektiva utfallsparametrar. Det saknas objektiva mått på följsamhet. Patientgrupperna är otydligt definierade och inkluderar ofta trötta patienter med psykiatriska diagnoser. Den bakomliggande modellen har inget teoretiskt stöd och motsägs av fysiologiska fynd. Enkäter från patientorganisationer visar att KBT inte ger bättre resultat än placebo och att gradvis ökad träning leder till försämring. Kognitiv beteendeterapi och gradvis ökad träning vid ME/CFS kan därför inte betraktas som evidensbaserade interventioner.

There have been a number of studies on Cognitive Behavioral Therapy (CBT) and Graded Exercise Therapy (GET) for ME/CFS based on a treatment model where the disease is perpetuated by cognitive processes. Although the studies are flawed and the model lacks scientific support, the treatments are described as evidence based. The studies are non-blinded and rely on subjective outcomes. There are no objective measures of adherence. The diagnostic criteria vary, and the participating patients often have one or several psychiatric diagnoses apart from suffering from chronic fatigue. The underlying model has no theoretical foundation and is at odds with physiological findings. Surveys suggest that the efficacy of CBT is no better than placebo and that GET is harmful. Therefore, cognitive behavioral therapy and graded exercise therapy for ME/CFS are not evidence based.

## Inledning

ME/CFS – ibland även kallat kroniskt trötthetssyndrom – är en svårt funktionsnedsättande sjukdom [1]. Den klassificeras sedan 1969 som en neurologisk sjukdom av Världshälsorganisationen (WHO) [2]. Etiologi och patogenes är okända, men man har påvisat immunologiska och autonoma störningar, neuroendokrin dysreglering, avvikelser i hjärnan och i mitokondriernas funktion samt kognitiv funktionsnedsättning hos ME/CFS-patienter [3].

I slutet av 1980-talet lanserade en grupp brittiska psykiatrer – den så kallade Oxfordskolan – en biopsykosocial behandlingsmodell för ME/CFS. De hävdade att sjukdomen vidmakthålls av undvikande beteende och nedsatt kondition och att detta mönster kan brytas med kognitiv beteendeterapi (KBT) [4]. Den kognitiva terapin kombineras ofta med gradvis ökad träning (Graded Exercise Therapy, GET), som innebär att patienterna ökar sin aktivitetsnivå enligt ett förutbestämt schema för att träna sig friska. Psykiatrerna skapade egna kriterier för kroniskt trötthetssyndrom som bara omfattar symtomet kronisk trötthet och därför beskriver en större och mer heterogen patientgrupp än vad som normalt avses med ME/CFS [5].

Det har publicerats ett flertal studier av kognitiv beteendeterapi och gradvis ökad träning vid ME/CFS, bland annat den brittiska PACE-studien som publicerades i *The Lancet* 2011 och väckte stort medialt intresse [6]. Studierna har haft allvarliga metodologiska brister, och evidens som pe-

kar på att modellen inte stämmer har nonchalerats. Resultaten har heller inte varit entydiga. Trots att kritiken från forskare, läkare, journalister och patientorganisationer stundtals varit hård [7–15], har förespråkarna fortsatt att göra anspråk på positiva behandlingsresultat. Den här artikeln ger en översikt av de metodologiska bristerna i studierna och av den evidens som motsäger modellen. Kognitiv beteendeterapi och gradvis ökad träning enligt Oxfordmodellen har inte någon positiv effekt vid ME/CFS, utan leder tvärtom ofta till en försämring för patienterna.

### Ingen förbättring i objektiva utfallsparametrar

I en behandlingsstudie jämförs alltid resultaten för den behandlade gruppen med en referensgrupp. För att undvika att placeboeffekten eller rapporteringsbias ger upphov till ett systematiskt fel vid jämförelsen, måste studien antingen vara blindad eller bygga på objektiva utfallsparametrar [16]. Det systematiska felet har flera orsaker, men påverkas bland annat av försöksledarens attityder. Avvikelserna kan därför förväntas vara stora vid studier av kognitiv beteendeterapi och gradvis ökad träning, eftersom behandlingsmodellen går ut på att övertyga patienterna om att metoden fungerar.

Studierna enligt Oxfordmodellen har nästan uteslutande byggt på subjektiv självrapportering [6], vilket innebär att det är omöjligt att avgöra hur stor del av ett positivt resultat som beror på behandlingen. Vid de

få tillfällen som objektiva parametrar har använts, har resultaten varit nedslående. Ett sätt att få ett objektivi mått på trötthet är att registrera aktivitetsnivån hos patienten med en så kallad aktometer, en apparat stor som ett armbandsur som fästs på handleden eller vristen. En holländsk grupp gjorde en genomgång av tre tidigare studier av kognitiv beteendeterapi vid ME/CFS, där aktometrar använts men resultaten inte redovisats i originalpublikationerna. Analysen visade att ingen objektiv ökning av patienternas aktivitetsnivå förelåg, trots att de rapporterat en subjektiv minskning av tröttheten i formulären [17]. I två andra okontrollerade studier av KBT där aktometrar använts, ledde subjektiv förbättring heller inte till någon ökad objektiv aktivitet [18,19]. I en studie som jämförde neuropsykologiska testresultat före och efter behandling med KBT minskade den självrapporterade kognitiva funktionsnedsättningen, men de objektiva testresultaten förblev oförändrade [20].

I PACE-studien mätte man hur långt patienterna klarade av att gå på sex minuter. Alla grupper förbättrade sig något under studien, men gruppen som genomgick gradvis ökad träning förbättrade sig mer än de andra [6]. Detta framställdes av författarna som objektivt stöd för GET. Gångtestet är dock ett trubbigt mått på förbättring, eftersom det inte går att kontrollera hur mycket patienterna anstränger sig. I det kompletterande konditionstest som genomfördes under studien, men som publicerades först fyra år senare, var resultatet för samtliga grupper – inklusive den som genomgått gradvis

ökad träning – oförändrat [21]. Det tyder på att patienternas attityd i gångtestet ändrats, men att deras fysiska funktionsnivå inte förbättrats [22]. Det bör också påpekas att resultatet i gångtestet för GET-gruppen, 379 m, var högst blygsamt. Ett resultat på 400 m motsvarar en grav funktionsnedsättning och är gränsvärde för transplantation av lungsjuka patienter [23]. Normalresultatet för en frisk person ligger på cirka 640 m [24].

Andra objektiva mått på förbättring är återgång till produktivt arbete eller studier. En uppföljning av PACE visade att behandlingen inte medförde någon signifikant minskning vare sig i antalet sjukdagar eller i utbetalad sjukersättning [25]. Samma bild framträdde vid en granskning av fyra belgiska specialistcentra. Patienternas fysiska förmåga efter 6–12 månaders behandling var oförändrad och antalet arbetade timmar minskade [26].

När aktiviteten används som objektivi mått vid ME/CFS, är det viktigt att registrera den totala aktiviteten över tid. Patienterna kompenserar ofta ökad aktivitet genom att dra ner på annat. Barn med ME/CFS brukar till exempel minska på fritidsaktiviteter för att orka med skolgången [27]. En holländsk studie av internetbaserad KBT (FITNET) för ungdomar visade vid sidan av subjektivt förbättrade parametrar också på ökad närvaro i skolan, vilket av författarna tolkades som ett stort framsteg [28]. Det faktum att man varken mätte elevernas övriga aktiviteter eller deras prestationer i skolan gör det omöjligt att avgöra om det förelåg någon förbättring i den fysiska eller kognitiva

kapaciteten. Resultaten i FITNET går på tvärs med tidigare erfarenheter av objektiv förbättring och måste därför tolkas med försiktighet.

### **Behandlingsriskerna underskattas eftersom följsamheten är oklar**

Farhågor om att gradvis ökad träning kan leda till en försämring vid ME/CFS har ofta förts fram av patientorganisationer. Redovisningen av negativa händelser i publicerade studier har inte alltid varit tydlig, men behandlingsriskerna har i regel avfärdats av förespråkarna. I PACE-studien noterades fler fall av allvarlig försämring för gruppen som följde gradvis ökad träning än för de andra grupperna, men skillnaden ansågs liten och författarna drog slutsatsen att gradvis ökad träning är en säker intervention [6].

Vid en utvärdering av behandlingsriskerna är det viktigt att ha kontroll över hur patienterna följer protokollet. Avsaknaden av objektiva mått på patienternas aktivitetsnivå gör att det i de flesta studier av gradvis ökad träning också saknas objektiva mått på följsamheten. Jämförelse med aktometrar visar att självrapporter av aktivitetsnivån är otillförlitliga [19]. En fallstudie av gradvis ökad träning visade att patienten inte förmådde följa programmet utan istället trappade ner aktivitetsnivån [29]. Liknande resultat erhöles i en annan studie där patienterna skulle gå en given sträcka varje dag [30]. I PACE-studien hävdades att följsamheten var god, men det faktum att konditionen för patienterna var oförändrad efter ett års träning tyder på motsatsen. Den relativt sett

låga andelen negativa händelser som rapporterats i publicerade studier innebär därför inte att gradvis ökad träning enligt protokollet är säker.

### **Patientgrupperna är inte jämförbara**

Ett annat problem är att diagnoskriterierna och därmed den utvalda patientgruppen har varit otydlig i många studier. Centres for Disease Control and Prevention (CDC) publicerade de första kriterierna för kroniskt trötthetssyndrom 1988 efter en epidemi i Lake Tahoe och införde begreppet Chronic Fatigue Syndrome (CFS) [31]. CDC lyfte fram tröttheten som kardinalsymtom, trots att läkare med erfarenhet från tidigare epidemier ofta pekat ut ansträngningsutlöst försämring som det mest karaktäristiska symtomet [32,33]. Kriterierna reviderades 1994, de så kallade Fukudakriterierna [34]. Patienterna måste under sex månader uppvisa stark trötthet och dessutom ytterligare fyra av åtta angivna neurologiska och immunologiska symtom. Denna typ av kriterier där vissa symtom av en större grupp skall vara uppfyllda brukar kallas *polytetska* och har nackdelen att patientgruppen blir mer heterogen.

Oxfordskolan betonade symtomet trötthet och menade att etiologin och den övriga symtombilden hade en underordnad betydelse. De publicerade egna kriterier 1991, som bara krävde långvarig svår trötthet [5]. Namnet CFS användes, trots att det redan var upptaget och trots att begreppet syndrom normalt avser en kombination av symtom snarare än ett enskilt symtom. Detta har skapat förvirring i den

vetenskapliga litteraturen. CFS enligt Oxfordkriterierna beskriver en större och mer heterogen patientgrupp än Fukudakriterierna. Bland annat ingår många patienter med psykiatriska diagnoser. Studier som innehåller träningsprogram blir svårtolkade, eftersom trötta patienter med ME/CFS mår sämre av träning, medan trötta patienter med depression mår bättre [35].

En expertkommitté utarbetade 2003 på uppdrag av Health Canada ett konsensusdokument om kroniskt trötthetssyndrom. De plockade upp den tidigare beteckningen ME för sjukdomen och införde kompromisstermen ME/CFS. De publicerade också en ny och striktare kriterieuppsättning, *Canadian Consensus Criteria (CCC)* eller kort och gott *Kanadakriterierna* [36]. Ambitionen var att definiera en mer homogen patientgrupp. Bland annat lyfte man fram ansträngningsutlöst försämring (*post exertional malaise*) som ett obligatoriskt symptom. Utöver det måste patienterna uppvisa en lång rad neurologiska, immunologiska och endokrina symptom. Denna kriterieuppsättning används av den internationella forskar- och läkarorganisationen IACFS/ME [3] och rekommenderas av de flesta biomedicinska forskare i fältet.

Utvärderingar och jämförelser av behandlingsstudier av ME/CFS har försvärats, inte bara av de många olika kriterieuppsättningarna, utan också av att många försöksledare operationaliserat diagnoskriterierna. Operationalisering innebär normalt att man uttolkar olika abstrakta formuleringar, så att instruktionen kan tillämpas praktiskt i ett aktuellt för-

sök. I många behandlingsstudier av KBT/GET har man tänjt på begreppet och ändrat eller tagit bort en del av de villkor som måste uppfyllas, så att det uppstår osäkerhet om resultaten verkligen återspeglar den utvalda kriteriegruppen. En holländsk studie gjorde till exempel anspråk på att följa Fukudakriterierna, men hade ”operationaliserat” dem genom att ta bort de fyra tilläggsymtomen vid sidan av trötthet [37].

De flesta inledande studierna av kognitiv beteendeterapi och gradvis ökad träning gjordes med Oxfordkriterierna [38], men på senare tid har det även kommit studier som använt Fukudakriterierna [39]. Det är oklart om resultaten för en heterogen patientgrupp också kan antas gälla för en strikt definierad grupp, till exempel de som uppfyller Kanadakriterierna. En studie av kroniskt trötta patienter i den brittiska primärvården visade att en stark prediktor för dåligt behandlingsresultat med kognitiv beteendeterapi och gradvis ökad träning är att patienten uppfyller Fukudakriterierna för ME/CFS [40].

I PACE-studien användes Oxfordkriterierna, men vid sidan av detta gjorde man en jämförelse av resultaten för patienter som samtidigt uppfyllde de så kallade Londonkriterierna [41] och CDC:s reviderade kriterier från 2003 (i praktiken desamma som Fukudakriterierna) [42]. Slutsatsen var att det inte fanns några skillnader mellan de jämförda grupperna. Jämförelsen innehåller dock systematiska fel. Patienterna som rekryterades till PACE uppfyllde Oxfordkriterierna, som kräver att tröttheten skall vara

det dominerande symtomet [5]. Ur denna grupp valdes sedan patienter ut som uppfyllde de övriga kriterierna. Denna urvalsprocess sorterar bort patienter som uppfyller Londonkriterierna eller CDC:s kriterier, men som har dominerande neurologiska eller immunologiska symtom. Det korrekta förfarandet vid den här typen av jämförelser är att rekrytera patienter till de övriga kriteriegrupperna separat, inte från gruppen av Oxfordpatienter. I en uppföljande publikation två år efter originalstudien framgick det dessutom att man hade operationaliserat Fukudakriterierna, så att de fyra tilläggsymtomen bara behövde uppvisas under en vecka snarare än sex månader [43]. Sexmånadersgränsen är viktig för att utesluta andra sjukdomstillstånd [44], och det är därför högst oklart vilka patienter som egentligen ingått i den jämförande analysen i PACE.

### Den bakomliggande ”teorin” saknar vetenskapligt stöd

Oxfordskolans behandlingsmodell saknar vetenskapligt stöd, och förespråkarna har spridit förvirring genom att vara otydliga med nomenklaturen och vad deras hypoteser egentligen visar. En *teori* eller en *modell* i vetenskapliga sammanhang är en beskrivning av mekanismerna bakom ett fenomen [45]. (Blanda inte ihop modell med behandlingsmodell, som är ett slags flödesschema för behandlingsinsatserna.) Om en föreslagen teori, modell eller annan proposition ännu inte har något empiriskt stöd, kallas det för en *hypotes* [46]. Behandlingen med

kognitiv beteendeterapi och gradvis ökad träning bygger på hypoteser om att sjukdomen vidmakthålls av undvikandebeteende och att symtom orsakas av bristande kondition. Trots att förespråkarna inte beskrivit några bakomliggande mekanismer eller presenterat någon evidens för hypoteserna, benämns de omväxlande som teorier [6] eller modeller [47]. Detta gesken av ett vetenskapligt stöd, som i själva verket inte finns.

När Oxfordskolans hypoteser först introducerades, motiverade författarna sina idéer med en analogi. De accepterade att infektioner ofta är den utlösande faktorn vid ME/CFS, men menade att det till exempel vid en smitningsolycka inte är nödvändigt att förfölja den skyldiga för att sätta igång med rehabiliteringen av offret [4]. På samma sätt är det inte nödvändigt att veta vad som först utlöste ME/CFS. Liknelsen haltar betänkligt. Vid rehabilitering av ett trafikoffer måste man veta vilka skador som föreligger – brutna ben kräver andra insatser än brännskador – och vid behandling av ME/CFS måste man utgå från rätt vidmakthållande faktorer. Trafikanalogin ger inget svar på vilka dessa är.

Oxfordskolans hypoteser är heller inte särskilt plausibla givet det vi vet om ME/CFS. Patienternas aktivitetsnivå följer ofta ett *push-crash*-mönster [48]. De överanstränger sig (*push*), vilket leder till en försämring (*crash*), och så småningom till återhämtning och ny överansträngning. Detta rimmar illa med antagandet om undvikandebeteende. Ett annat problem är att postinfektios trötthet bara följer efter vissa typer av infektioner

[49,50]. Hypoteserna ger inget svar på varför somliga patogener *inte* utlöser ME/CFS. Samma vidmakthållande kognitiva faktorer borde förekomma vid alla typer av infektioner. Det är också osannolikt att bristande kondition skulle orsaka ME/CFS-symtom. I sådant fall borde liknande symtom observeras hos personer som är inaktiva av andra skäl, till exempel personer som är gipsade under lång tid eller fångar i isoleringsceller.

Det har gjorts flera försök att ge en teoretisk grund till en biopsykosocial syn på ME/CFS. Vercoulen och medarbetare publicerade strukturella ekvationsmodeller för ME/CFS och drog slutsatsen att beteendemässiga och kognitiva faktorer bidrar till att vidmakthålla sjukdomen [51]. Detta är dock en feltolkning av resultaten. Strukturella ekvationsmodeller kan användas för att testa antaganden om hur olika faktorer är relaterade till varandra, men de kausala förhållandena är alltid mångtydiga [52]. Det går inte att avgöra vilka av de biologiska, beteendemässiga och kognitiva faktorerna som är orsak och vilka som är verkan utan att först ha en förståelse av bakomliggande mekanismer, och detta förmedlas inte av artikeln. Dessutom använde Vercoulen en heterogen patientgrupp. När resultaten skulle reproduceras av andra forskare, stämde de dåligt för patienter med ME/CFS, men bra för patienter med depression [53].

### **Fysiologiska störningar tyder på försämring efter ansträngning**

Gradvis ökad träning innebär att pa-

tienterna skall höja aktivitetsnivån enligt en förutbestämd plan. Denna behandlingsstrategi har kritiserats, eftersom ansträngning kan utlösa en period av försämring hos patienterna. Det finns idag stark evidens för att kardinalsymtomet ansträngningsutlöst försämring har en biomedicinsk grund. Flera oberoende studier visar att patienterna får sämre resultat dag två vid maxtester av syreupptaget som upprepas med 24 h mellanrum [54–56]. Mjölksyran stannar kvar längre i musklerna än för friska kontroller [57]. Man har också påvisat immunologiska förändringar [58] och nedsatt kognitiv förmåga [59] efter ansträngning.

Försöksledaren från PACE, Peter White, har avfärdat kritiken mot gradvis ökad träning och menar att aktivitetsnivån ligger under den nivå som utlöser fysiologiska förändringar [60]. Han medger dock att programmen för GET anpassats så att patienterna kan avstå från en aktivitetsökning eller återgå till en tidigare, lägre aktivitetsnivå. Hans försvar blir därmed en indirekt bekräftelse av att fysiologiska störningar finns och att Oxfordmodellen inte beskriver sjukdomen på ett korrekt sätt.

### **Patientutvärderingar visar på problem med KBT och GET**

Patientorganisationer har under lång tid utvärderat olika behandlingsformer i enkäter. Det finns data tillgängliga från elva oberoende undersökningar genomförda i fyra olika länder med fler än 15000 patientsvar [61–64]. Resultaten ger en helt annan bild än

de publicerade studierna av Oxfordmodellen. Enkäterna visar att gradvis ökad träning medför en stor risk för försämring. Fler än 4700 patienter hade provat på denna behandlingsform och sammanlagt 53 % rapporterade att de mådde sämre.

Den största undersökningen genomfördes av *The ME Association* i Storbritannien. Vid en jämförelse mellan olika terapier, uppvisade gradvis ökad träning den näst lägsta andelen patienter som upplevt en förbättring och den högsta andelen som upplevt en försämring [63]. Drygt 56 % av patienterna blev sämre, och 33 % uppgav att de blivit mycket sämre. Både vid gradvis ökad träning och vid kognitiv beteendeterapi uppgav en lägre andel av patienterna att de förbättrats än vid behandling med homeopati – det vill säga i praktiken placebo. Samma mönster gick igen i en norsk patientundersökning [62].

### Slutsatser

I slutet av 1980-talet lanserade brittiska psykiatrer en behandlingsmodell för ME/CFS, som prövats i ett antal oblindade studier. En måttlig förbättring i subjektiva parametrar har påvisats i vissa fall, men när objektiva parametrar utvärderats har resultaten genomgående varit negativa. Patienterna har inte kunnat återgå till produktivt arbete efter behandling. Trots att inga objektiva mått finns på följsamhet, har man hävdats att behandlingen är säker. De flesta studierna har gjorts på kroniskt trötta patienter, men man har ändå antagit att de gäller för ME/CFS enligt mer strikta defi-

initioner. Det finns inget vetenskapligt stöd för hypotesen att kognitiva processer vidmakthåller sjukdomen. En behandling som går ut på att under psykoterapeutiska former övertyga patienterna om giltigheten av en obevisad hypotes kan knappast betraktas som evidensbaserad.

Både behandlingsmodellen och resultaten i studierna motsägs av annan evidens. Det finns många rapporter som pekar på att ansträngningsutlöst försämring har en biomedicinsk grund. Detta rimmar illa med antagandet att patienternas undvikande-beteende är patologiskt, och väcker frågor om träning verkligen leder till en förbättring. Omfattande patientenkäter visar att kognitiv beteendeterapi enligt Oxfordmodellen inte ger bättre resultat än placebo. Enkäterna visar också att mer än hälften av patienterna mår sämre av gradvis ökad träning.

PACE är den hittills största studien av KBT och gradvis ökad träning. Trots att den inte tillnärmelsevis uppfyller de krav som ställs på farmakologiska studier, beskrivs den som en randomiserad kontrollerad studie [47]. Det är anmärkningsvärt att det inte höjts fler kritiska röster. Problemen uppmärksammades för en bredare publik först 2015, när en amerikansk vetenskapsjournalist riktade hård kritik mot PACE på den populära hemsidan *Virology blog* [15]. Artikelns följdes upp av flera andra kritiska inlägg [65] och ledde till att sex prominenta forskare skrev ett öppet brev till The Lancets chefredaktör, med krav om en oberoende granskning av PACE [66]. Brevet nonchalerades, vilket ledde till ett nytt



öppet brev med fyrtyotvå underskifter [67]. Ytterligare kritik har kommit från den tidigare Bill Silverman-pris-tagaren psykologiprofessorn James Coyne [68] och från föreståndaren för *Stats.org*, matematikprofessorn Rebecca Goldin [69].

Det är ytterst upp till vårdgivarna att kritiskt utvärdera kvaliteten av de

studier som ligger till grund för behandlingar. Den här artikeln visar att det inte finns någon god evidens för behandlingsnyttan av KBT enligt Oxfordmodellen vid ME/CFS och att gradvis ökad träning ofta leder till en försämring.

## Referenser

1. Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome; Board on the Health of Select Populations; Institute of Medicine. Washington, D.C.: National Academies Press, 2015.
2. International Classification of Diseases – Manual of the International Statistical Classification of Diseases, Injuries, and Causes of Death. Volume 1. Based on the Recommendation of the Eighth Revision Conference, 1965, and Adopted by the Nineteenth World Health Assembly. Geneva: World Health Organisation, 1967, s. 158.
3. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. Primer for clinical practitioners. 2014 Edition. Chicago: International Association for Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis, 2014.
4. Wessely S, David A, Butler S, Chalder T. Management of chronic (post-viral) fatigue syndrome. *J R Coll Gen Pract.* 1989;39(318):26–9.
5. Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE, et al. A report – chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *J Royal Soc Med.* 1991;84(2):118–21.
6. White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, et al. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behavior therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomized trial. *Lancet.* 2011;377(9768):823–36.
7. Williams M. Statement of Concern about CBT/GET provided for the High Court Judicial Review of February 2009. 2009. <http://www.investinme.org/Article-361%20Statements%20of%20Concern%20-%20CBT-GET%20JR%20Feb09.htm>.
8. Twisk FNM, Maes M. A review on cognitive behavioral therapy (CBT) and graded exercise therapy (GET) in myalgic encephalomyelitis (ME) / chronic fatigue syndrome (CFS): CBT/GET is not only ineffective and not evidence-based, but also potentially harmful for many patients with ME/CFS. *Neuro Endocrinol Lett.* 2009;30(3):284–99.
9. ME Association. ME Association press statement about the results of the PACE study. 2011. <http://www.meassociation.org.uk/2011/02/me-association-press-statement-on-the-pace-trial-results/>.
10. Mitchell JT Jr. The PACE trial in chronic fatigue syndrome. *Lancet.* 2011;377(9780):1831.
11. Stouten B, Goudsmit EM, Riley N. The PACE trial in chronic fatigue syndrome. *Lancet.* 2011;377(9780):1832–3.
12. Kindlon T. The PACE trial in chronic fatigue syndrome. *Lancet.* 2011;377(9780):1833.
13. Chaudhuri A. Cognitive behavior therapy for chronic fatigue syndrome. *Lancet.* 2001;358(9277):238.
14. Vermeulen RCW, Scholte HR, Bezemer PD. Cognitive behavior therapy for chronic fatigue syndrome. *Lancet.* 2001;358(9277):238.

15. Tuller D. TRIAL BY ERROR: The Troubling Case of the PACE Chronic Fatigue Syndrome Study. 2015. <http://www.virology.ws/2015/10/21/trial-by-error-i/>, <http://www.virology.ws/2015/10/22/trial-by-error-ii/>, <http://www.virology.ws/2015/10/23/trial-by-error-iii/>.
16. Wood L, Egger M, Gluud LL, et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *Br Med J*. 2008;336(7644):601–5.
17. Wiborg JF, Knoop H, Stulemeijer M, et al. How does cognitive behaviour therapy reduce fatigue in patients with chronic fatigue syndrome? The role of physical activity. *Psychol Med*. 2010;40(8):1281–7.
18. Heins MJ, Knoop H, Burk WJ, et al. The process of cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: Which changes in perpetuating cognitions and behaviour are related to a reduction in fatigue? *J Psychosom Res*. 2013;75(3):235–41.
19. Friedberg F, Sohl S. Cognitive-Behavior Therapy in Chronic Fatigue Syndrome: Is Improvement Related to Increased Physical Activity? *J Clin Psychol*. 2009;65(4):423–42.
20. Knoop H, Prins JB, Stulemeijer M, et al. The effect of cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome on self-reported cognitive impairments and neuropsychological test performance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(4):434–6.
21. Chalder T, Goldsmith KA, White PD, et al. Rehabilitative therapies for chronic fatigue syndrome: a secondary mediation analysis of the PACE trial. *Lancet Psychiatry*. 2015;2(2):141–52.
22. Knoop H, Wiborg JF. What makes a difference in chronic fatigue syndrome? *Lancet Psychiatry*. 2015;2(2):113–4.
23. Kadikar A, Maurer J, Kesten S. The Six-Minute Walk Test: a guide to assessment for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1997;16(3):313–9.
24. Hill K, Wickerson L, Woon LJ. The 6-min walk test: responses in healthy Canadians aged 45 to 85 years. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2011;36(5):643–9.
25. McCrone P, Sharpe M, Chalder T, et al. Adaptive Pacing, Cognitive Behaviour Therapy, Graded Exercise, and Specialist Medical Care for Chronic Fatigue Syndrome: A Cost-Effectiveness Analysis. *PLoS One*. 2012;7(8):e40808.
26. Stordeur S, Thiry N, Eysen M. Chronisch Vermoeidheidssyndroom: diagnose, behandelingsorganisatie. KCE reports 88A. Brussels: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg, 2008.
27. Van Hoof ELS, De Becker PJ, Lapp C, et al. How do adolescents with chronic fatigue syndrome perceive their social environment? A quantitative study. *Bull IACFS ME*. 2009;17(1):16–31.
28. Nijhof SL, Bleijenberg G, Uiterwaal CS, et al. Effectiveness of internet-based cognitive behavioural treatment for adolescents with chronic fatigue syndrome (FITNET): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9824):1412–8.
29. Friedberg F. Does graded activity increase activity? A case study of chronic fatigue syndrome. *J Behav Ther Exp Psychiat*. 2002;33(3–4):203–15.
30. Black CD, McCully KK. Time course of exercise induced alterations in daily activity in chronic fatigue syndrome. *Dyn Med*. 2005;4:10.
31. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, et al. Chronic Fatigue Syndrome: A Working Case Definition. *Ann Intern Med*. 1988;108(3):387–9.
32. Ramsay AM. Myalgic Encephalomyelitis and Postviral Fatigue States. The saga of Royal Free disease. Second edition. London: Gower Medical Publishing, 1988.
33. Dowsett EG. Conversation piece. Interview by P. D. Welsby. *Postgrad Med J*. 1992;68(795):63–5.
34. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, et al. The Chronic Fatigue Syndrome: A Comprehensive Approach to Its Definition and Study. *Ann Intern Med*. 1994;121(12):953–9.

35. Van Ness M. An Exercise in Objectivity: A Realistic Approach Exercise in ME/CFS. Muntlig presentation vid Exercise and ME/CFS, Bristol Watershed, 5 februari 2014. [https://www.youtube.com/watch?v=q\\_cnva7zyKM](https://www.youtube.com/watch?v=q_cnva7zyKM).
36. Carruthers BM, Jain AK, DeMeirleir KM, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*. 2003;11(1):7–115.
37. Prins JB, Bleijenberg G, Bazelmans E, et al. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: a multicenter randomized controlled trial. *Lancet*. 2001;357(9259):841–7.
38. Sharpe M, Hawton K, Simkin S, et al. Cognitive behavior therapy for chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *Br Med J*. 1996;312(7022):22–6.
39. Núñez M, Fernández-Solà J, Núñez E, et al. 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(3):381–9.
40. Darbishire L, Seed P, Ridsdale L. Predictors of outcome following treatment for chronic fatigue. *Br J Psychiatry*. 2005;186:350–1.
41. Tyrrell DAJ. Report from the National Task Force on Chronic Fatigue Syndrome (CFS), Post Viral Fatigue Syndrome (PVFS) and Myalgic Encephalomyelitis (ME). Bristol: West-care, 1994.
42. Reeves WC, Lloyd A, Vernon SD, et al. Identification of ambiguities in the 1994 chronic fatigue research case definition and recommendations for resolution. *BMC Health Serv Res*. 2003;3(1):25.
43. White PD, Goldsmith K, Johnson AL, et al. Recovery from chronic fatigue syndrome after treatments given in the PACE trial. *Psychol Med*. 2013;43(10):2227–35.
44. Nisenbaum R, Reyes M, Mawle AC, et al. Factor analysis of unexplained severe fatigue and interrelated symptoms: overlap with criteria for chronic fatigue syndrome. *Am J Epidemiol*. 1998;148(1):72–7.
45. Thompson RP. Theories and Models in Medicine. *Philosophy of Medicine*, Gifford F, red., North Holland, 2011, sid. 115–36.
46. Niiniluoto I. Evaluation of Theories. *General Philosophy of Science: Focal Issues*, Kuipers TA, red., North Holland, 2007, sid. 175–218.
47. White PD, Sharpe MC, Chalder T, et al. Protocol for the PACE trial: A randomised controlled trial of adaptive pacing, cognitive behaviour therapy, and graded exercise as supplements to standardised specialist medical care versus standardised specialist medical care alone for patients with the chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis or encephalopathy. *BMC Neurol*. 2007;7:6.
48. 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(21):1790–7.
49. Kondo K. Post-Infectious Fatigue. *Japan Med Assoc J*. 2006;49(1):27–33.
50. Hickie I, Davenport T, Wakefield D, et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *Br Med J*. 2006;333(7568):575
51. Vercoulen JHMM, Swanink CMA, Galama JMD, et al. The persistence of fatigue in chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis: Development of a model. *J Psychosom Res*. 1998;45(6):507–17.
52. Bollen KA. *Structural Equations with Latent Variables*. New York: Wiley, 1989, s. 70.
53. Song S, Jason LA. A population-based study of chronic fatigue syndrome (CFS) experienced in differing patient groups: An effort to replicate Vercoulen et al.'s model of CFS. *J Ment Health*. 2005;14(3):277–89.

54. Snell CR, Stevens SR, Davenport TE, et al. Discriminative Validity of Metabolic and Workload Measurements for Identifying People With Chronic Fatigue Syndrome. *Phys Ther.* 2013;93(11):1484–92.
55. Keller BA, Pryor JL, Giloteaux L. Inability of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients to reproduce VO<sub>2</sub>peak indicates functional impairment. *J Transl Med.* 2014;12:104.
56. Vermeulen RCW, Kurk RM, Visser FC, et al. Patients with chronic fatigue syndrome performed worse than controls in a controlled repeated exercise study despite a normal oxidative phosphorylation capacity. *J Transl Med.* 2014;8:93.
57. Jones DE, Hollingsworth KG, Jakovljevic DG, et al. Loss of capacity to recover from acidosis on repeat exercise in chronic fatigue syndrome: a case–control study. *Eur J Clin Invest.* 2012;42(2):186–94.
58. Nijs J, Nees A, Paul L, et al. Altered immune response to exercise in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: A systematic literature review. *Exerc Immunol Rev.* 2014;20:94–116.
59. Meyer JD, Light AR, Shukla SK, et al. Post-exertion malaise in chronic fatigue syndrome: symptoms and gene expression. *Fatigue.* 2013;1:190–209.
60. Clark LV, White PD. Chronic fatigue syndrome. *J Rehabil Med.* 2008;40(10):882–3.
61. Kindlon T. Reporting of Harms Associated with Graded Exercise Therapy and Cognitive Behavioural Therapy in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Bull IACFS ME* 2011;19:59–111.
62. Bringsli GJ, Gilje A, Getz Wold BK. ME-foreningens brukerundersøkelse. ME-syke i Norge – fortsatt bortgjemt? Oslo: Norges myalgisk encefalopati-forening, 2013.
63. ME Association. Managing my M.E. What people with ME/CFS and their carers want from the UK's health and social services. 2010. <http://www.meassociation.org.uk/wp-content/uploads/2010/09/2010-survey-report-lo-res10.pdf>.
64. ME Association. ME/CFS Illness Management Survey Results. “No decisions about me without me”. Part 1. 2015. <http://www.meassociation.org.uk/wp-content/uploads/2015/ME-Association-Illness-Management-Report-No-decisions-about-me-without-me-30.05.15.pdf>.
65. Virology blog. ME/CFS. <http://www.virology.ws/mecfs/>.
66. Davis RW, Edwards JCW, Jason LA, et al. An open letter to Dr. Richard Horton and The Lancet. 2015. <http://www.virology.ws/2015/11/13/an-open-letter-to-dr-richard-horton-and-the-lancet/>.
67. Davis RW, Edwards JCW, Jason LA, et al. An open letter to The Lancet, again. 2016. <http://www.virology.ws/2016/02/10/open-letter-lancet-again/>.
68. Coyne J. Why the scientific community needs the PACE trial data to be released. 2015. <http://blogs.plos.org/mindthebrain/2015/11/11/why-the-scientific-community-needs-the-pace-trial-data-to-be-released/>.
69. Goldin R. PACE: The research that sparked a patient rebellion and challenged medicine. 2016. <http://www.stats.org/pace-research-sparked-patient-rebellion-challenged-medicine/>.