

# Betydelsen av falldefinitioner för ME/ CFS Myalgisk Encefalomyelit och Kroniskt Trötthetssyndrom

Leonard A. Jason, Samantha Fragale

(Översättningen gjord av Kerstin Heiling och Lisa Forstenius)

Leonard A. Jason, PhD, DePaul University, Center for Community Research, Chicago.  
E-post: ljason@depaul.edu. Samantha Fragale, kandidatexamen, DePaul University, Center  
for Community Research, Chicago. E-post: sfragale91@yahoo.com.

(Artikeln finns tillgänglig på engelska på [www.socialmedicinsktidskrift.se](http://www.socialmedicinsktidskrift.se))

Falldefinitioner är väsentliga för alla sjukdomar för att på ett tillförlitligt sätt differentiera mellan dem som har en diagnos och de som inte har det. Myalgisk encefalomyelit och kroniskt trötthetssyndrom. Ett antal olika kriterier har föreslagits för myalgisk encefalomyelit och kroniskt trötthetssyndrom och en förändrad benämning har nyligen föreslagits av Institute of Medicine (IOM, 2015). Det är nödvändigt att nå samförstånd om en klinisk och en forskningsinriktad definition. Två studier har genomförts vid DePaul University och de diskuteras i denna artikel. Betydande problem angående tillförlitlighet (reliabilitet) uppdagades med de nya IOM rekommendationerna och innebörden av dessa problem diskuteras.

Case definitions are essential for any disease, both in terms of reliability identifying those that are diagnosed and those that are not diagnosed. Myalgic Encephalomyelitis and Chronic Fatigue Syndrome. There have been a number of different criteria proposed for Myalgic Encephalomyelitis and Chronic Fatigue Syndrome, and a recent name change has been proposed by the Institute of Medicine (IOM) in 2015. It is critical to develop a consensus on a clinical and research case definition. Two studies have been conducted at DePaul University and they are reviewed in this article. Significant reliability issues were found for the recent IOM recommendations, and implications of these findings are discussed.

Europeiska forskare var bland de första att beskriva och forska kring myalgisk encefalomyelit (ME) (Ramsay, 1986; Ramsay, 1988). Ramsay (1988) beskrev följande distinkta kännetecken på sjukdomen: (1) muskulär utmattning efter minimal ansträngning och fördröjd återhämtning av muskelkraft; (2) störd hjärnfunktion samt (3) nedsatt cirkulation. Han betonade också den dagliga variationen av symtom och fysiska fynd (provresultat) samt sjukdomens tendens att bli kronisk.

Olyckligtvis upplever sig personer med ME och CFS ofta stigmatiserade. Detta bekräftas av en studie där 95 % av de individer som söker medicinsk vård för ME/CFS rapporterar känslor av att bli avvisade (Green, Romei & Natelson, 1999). I en studie av hälsovårdspersonal framkom att 20 % instämde i påståendet ”Jag tror att CFS helt och hållet finns i patientens huvud” (Brimmer, Fridinger, Lin & Reeves, 2010). Utöver detta gäller att tusentals patienter med ME/CFS inte kan hitta en enda kunnig och vänligt inställd läkare som är villig ta sig an dem (Tidmore, Jason, Chappo-Kroger, So, Brown & Silverman, 2015)

Det är möjligt att denna stigmatisering och brist på förståelse delvis kan förklaras av problemen med falldefinition av sjukdomen. Falldefinitioner är en uppsättning riktlinjer som ger forskare och kliniker möjlighet att avgöra vem som har och inte har en sjukdom och som därmed utgör grundvalen för alla studier av sjukdom. I viss mening liknar falldefinitioner ett korthus. Underst behövs en fast grund

och det är där falldefinitionen börjar. Om falldefinitionen inte är tillförlitlig och trovärdig (reliabel och valid), eller i vår analogi stabil, blir allt som byggs ovanpå ostadigt och potentiellt problematiskt för det vetenskapliga projektet, inklusive frågor rörande etiologi, epidemiologi och behandling av sjukdomen.

Det finns ett antal problem beträffande falldefinitioners tillförlitlighet. Skillnader när det gäller försökspersoner, tidpunkt och inhämtad information svarar bara för en del av den diagnostiska tillförlitligheten (Jason & Choi, 2008) medan skillnader i kriterier är den största orsaken till den diagnostiska osäkerheten (Spitzer, Endicott & Robins, 1978).

Varierande inklusions- och exklusionskriterier för att klassificera patientdata till olika kategorier är en osäkerhetsfaktor. Kriterievariation inträffar när det inte finns tydliga mätbara kriterier för olika diagnoskategorier. När falldefinitionerna är oklara kan det hända att forskare gör patienturval som skiljer sig åt när det gäller fundamentala aspekter av sjukdomen, vilket omöjliggör en upprepning av resultaten vid andra laboratorier.

Om forskare på olika platser gör heterogena urval blir resultaten svåra att verifiera (Jason, Sunnquist m fl. 2015). För närvarande har vi vad som kallas en konsensusbaserad falldefinition av CFS. De s k Fukuda-kriterierna (Fukuda m fl, 1994) utarbetades av en internationell arbetsgrupp och har använts under de senaste 20 åren runt om i världen. Patienter som uppfyller dessa kriterier ska ha upplevt kronisk utmattning och samtidigt visat

fyra av åtta andra symtom. Dessa är: halsont, ömma lymfkörtlar på halsen och i armhålorna, muskelsmärta, ledsmärta utan svullnad eller rodnad, huvudvärk av en ny typ eller svårighetsgrad, icke återställande sömn, utmattning som varar i minst 24 timmar efter ansträngning och ihållande eller återkommande svårigheter med korttidsminne och koncentration.

De fem första symtomen förekommer i varierande grad bland folk i allmänhet medan de tre sista (icke-återställande sömn, utmattning efter ansträngning som varar mer än 24 timmar och ihållande eller återkommande svårigheter med korttidsminne och koncentration) är de centrala kännetecknen på sjukdomen. Eftersom det enligt Fukuda-kriterierna endast krävs fyra av åtta möjliga symtom, kan det inträffa att en patient får diagnos CFS utan att ha de avgörande CFS-symtomen: icke-återställande sömn, utmattning efter ansträngning och minnes- eller koncentrationssvårigheter.

I Chicago genomförde forskare vid DePaul University en samhällsbaserad epidemiologisk studie (Jason m fl, 1999) med användning av Fukuda-kriterierna. Vi fann att ca 4% av befolkningen upplever trötthet i sex månader eller mera, dvs att en av tjugo har detta symtom. Hos ungefär hälften av dessa (54% av 4%) fanns en medicinsk eller psykiatrisk förklaring till deras trötthet (t ex melankolisk depression, cancer eller psykossjukdom). Omkring 27% i denna grupp av trötta individer uppfyllde inte Fukuda-kriterierna för CFS, eftersom de inte hade tillräckligt många, minst fyra av åtta,

för CFS avgörande symtom. Men, 19 % av den trötta gruppen uppfyllde kriterierna. Detta skulle innebära att 0,42 % av befolkningen i USA och antagligen i Sverige har denna sjukdom. En av 200 personer skulle alltså ha sjukdomen.

Den forskning som DePaul-forskarna var involverade i under 1990-talet visade att personer som var deprimerade (Major Depressive Disorder MDD) hade många av symtomen i Fukuda-kriterierna. Depression innefattar ofta kronisk trötthet och ett flertal somatiska besvär inklusive icke-återställande sömn, led- och muskelsmärter samt försämrad koncentration. Depression (MDD) är en av de vanligaste psykiska sjukdomarna och drabbar cirka 2,3 % av den allmänna populationen. Det är mycket viktigt att personer som enbart har en psykiatrisk sjukdom inte felaktigt klassificeras som CFS-sjuka.

Fukuda-kriterierna kritiserades för att de inte krävde att centrala CFS-symtom (som t ex ansträngningsutlöst utmattning, minnes- och koncentrationsproblem) var uppfyllda. Därför utvecklades de s k Kanada-kriterierna (Canadian ME/CFS Clinical Criteria, Carruthers m fl 2003). Enligt dessa kriterier måste kardinalsymtomen, som t ex ansträngningsutlöst utmattning, vara uppfyllda. Kanada-kriterierna har använts allt oftare under de senaste 10-12 åren. Kriterierna innefattar följande symtom: ansträngningsutlöst utmattning, icke-återställande sömn, smärta (svår led och/eller muskelsmärta) utan inflammatoriska inslag som svullnad eller rodnad, två eller flera neurokognitiva uttryck och

minst ett symptom från två av följande kategorier: autonoma yttringar (lätt huvudvärk), neuroendokrina uttryck (återkommande feberkänsla) och tecken på försvagat immunförsvar (frekventa halsinfektioner).

Några år senare utvecklades de s k Internationella konsensuskriterierna (the ME International Consensus Criteria ME-ICC, Carruthers m fl, 2011). För att ME/CFS-kriterierna ska vara uppfyllda ska symptomen vara så svåra att patientens aktivitetsnivå minskats med 50 % eller mera jämfört med aktivitetsnivån före insjuknandet. Därutöver krävs för diagnos åtta symptom fördelade på följande fyra områden: Ansträngningsutlöst neuroimmun utmattning, neurologisk störning (3 symptom), immunologiska, mag-tarm och urogenitala störningar (3 symptom) och försämrad energiproduktion/transport. Medan Fukuda-kriterierna krävde minst fyra symptom, krävde Kanada-kriterierna sju symptom och de nyare Internationella konsensuskriterierna åtta symptom. Tyvärr har senare genomförd faktoranalys av mycket stora grupper inte visat på samma områdesindelning. Ett annat potentiellt problem är att ett ökat antal symptom medför ökad risk för inklusion av människor med psykosomatiska besvär.

Under våren 2015 rekommenderade Institute of Medicine (IOM, 2015) att benämningen ME/CFS skulle ändras till Systemic Exercise Intolerance Disease (SEID) och föreslog dessutom nya kliniska kriterier. Dessa rekommendationer har blivit vitt spridda. Likaså under våren 2015 genomförde Lisa Petrisson från Paradigm Change

en enkätundersökning som omfattade 1 147 patienter (Petrisson, 2015), vilken visade att majoriteten av de som svarade var negativa till den föreslagna benämningen (SEID), och ogillade tanken på att myndigheterna skulle använda det föreslagna namnet. Det är mycket möjligt att denna undersökning kommer att ge beslutsfattare viktig feedback när det gäller följderna av att ändra benämningen CFS till SEID.

IOM förespråkade också nya kliniska kriterier som innefattade följande symptom: avsevärt nedsatt eller störd förmåga att delta på samma nivå som före insjuknandet i yrkesmässiga, utbildningsmässiga, sociala och personliga aktiviteter; ansträngningsutlöst utmattning; icke-återställande sömn samt minst ett av de två följande symptomen – kognitiv nedsättning och ortostatisk intolerans. Dessa fyra symptomgrupper överensstämmer till största delen med vad som framkommit vid ett antal faktoranalytiska studier (Brown & Jason, 2014). Studier har visat att nedsatt kognitiv förmåga förekommer hos patienter, medan ortostatisk intolerans är något mindre vanligt (Jason & Sunquist m fl, 2015). Enligt IOM uppfylls de nya kliniska kriterierna om en patient har symptom inom dessa fyra områden. Kardinalsymptomen enligt IOM är emellertid inte unika för SEID eftersom andra sjukdomar har jämförbara symptom (t ex cancer, Hashimoto-encefalopati, SLE (lupus), kronisk hjärtsvikt, multipel skleros etc).

Forskningssteamet vid DePaul University har under de senaste sex månaderna publicerat två artiklar där

IOM-kriterierna jämförts med andra falldefinitioner inklusive Kanada-kriterierna, Fukuda-kriterierna, ME-ICC-kriterierna och Ramsays kriterier. En studie omfattade 796 patienter från USA, Storbritannien och Norge som hade besvarat The DePaul Symtom Questionnaire (screening-instrument för ME/CFS, ö.a.) (Jason, Sunnquist, Brown, Newton, Strand & Vernon, 2015). Resultaten visade att IOM-kriterierna identifierade 88 % av deltagarna i gruppen, vilket är jämförbart med de 92 % som uppfyllde Fukuda-kriterierna.

De nyligen utvecklade IOM-kriterierna tycks alltså identifiera en lika stor grupp som Fukuda-kriterierna, men de här resultaten kommer från kliniska urval. Det kan tilläggas att IOM- och Fukuda-kriterierna skulle identifiera en större grupp av patienter än dem som uppfyller kraven för Kanada-kriterierna och ME-ICC-kriterierna (Jason, Sunnquist, Brown, McManimen & Furst, 2015).

I den andra studien undersökte forskarna vid DePaul University hur IOM-rekommendationerna påverkade bedömningen av uteslutande sjukdomar. Fyra uppsättningar data granskades, varav en kom från en samhällsbaserad epidemiologisk studie som sträckte sig utanför vanliga kliniska eller specialistvårdssammanhang. Patienterna i den gruppen var inte självselektade och vi fann att med IOMs nya kliniska kriterier skulle prevalenstalen öka 2,8 gånger. I gruppen med melankolisk depression uppfyllde exempelvis 47 % IOM-kriterierna. Dessutom, bland dem vars utmattning hade en medicinsk förklaring uppfyllde 48 %

IOM-kriterierna. Författarna drog slutsatsen att med IOM-kriterierna skulle en större grupp ur normalbefolkningen anses uppfylla kriterierna för sjukdomen.

Det finns för närvarande ett flertal olika falldefinitioner som var och en innefattar olika kriterier. För att föra forskningsfältet framåt är det viktigt att göra vart och ett av de nuvarande kriterierna mätbara för att reducera variationen, kunna jämföra och kontrastera nuvarande kriterier samt använda mera sofistikerade strukturer för att fastställa gränsvärden inom varje falldefinition. Det bör också övervägas om forskningskriterierna ska avgränsa en mera homogen grupp än kliniska fallkriterier. Det är av avgörande betydelse att komma fram till konsensus om en falldefinition för forskning och sedan använda den internationellt.

Eftersom beteckningen SEID för IOM-kriterierna inte har fått stöd, finns det behov av att hitta en benämning som tilltalar större andelar av patient- och forskarkollektivet. En möjlig benämning på det kliniska syndromet är Neuroendocrine Dysfunction Syndrome, vilket en patientbaserad "namnändringsgrupp" föreslog istället för CFS för mer än 10 år sedan. Ett forskningskriterium baserat på myalgisk encefalomyelit, så som det definierades av Ramsay (1988), kan eventuellt vara till hjälp för att identifiera en mindre grupp patienter med större funktionsnedsättning.

Ytterligare en möjlighet är att dela in patienterna i följande kategorier: patienter med utmattning och exkluderande psykiatrisk eller medicinsk

sjukdom; patienter som uppfyller IOM-kriterierna, men som inte har någon psykiatrisk eller medicinsk exkluderande sjukdom samt patienter som uppfyller forskningskriterier (Jason, McManimen, Sunquist, Brown, Furst, Newton & Strand, 2016). Det är möjligt att de som inte ingår i de tre kriteriegrupperna ovan skulle kunna klassificeras som att ha kroniskt trötthetssyndrom, som är den mest övergripande kategorin och innefattar dem som har varit utmattade i minst sex månader. Dessutom är det viktigt att utforma strukturerade kliniska intervjuer så att det kan avgöras om ett symptom finns eller inte och så att intervjufrågorna kan ställas på samma sätt vid varje intervjutillfälle.

Sammanfattningsvis, de breda IOM-kriterierna, eller någon version av dem, kan användas för kliniskt bruk, medan mera snäva ME/CFS-

kriterier kan användas för forskningsändamål. Några forskare uppfattar kanske uppdelningen i kliniska- och forskningskriterier som en fråga om svårighetsgrad snarare än artskillnad. En sådan uppdelning har emellertid potentialen att förklara motsägelsefulla resultat från epidemiologiska-, etiologiska- och behandlingsstudier. Att åstadkomma konsensus rörande kliniska- och forskningskriterier, liksom att operationalisera dessa kriterier med hjälp av tillförlitliga frågeformulär, är en högprioriterad angelägenhet inom området. Slutligen, det måste fattas beslut om benämningar och kriterier för denna sjukdom. Granskningsprocessen måste vara öppen, inkluderande och transparent med såväl forskare som kliniker, beslutsfattare och patientgrupper involverade i överläggningarna.

## Referenser

- Brimmer DJ, Fridinger F, Lin JM, Reeves WC (2010) U.S. healthcare providers' knowledge, attitudes, beliefs, and perceptions concerning Chronic Fatigue Syndrome. *BMC Fam Pract* 11-28.
- Brown, A.A., & Jason, L.A. (2014). Validating a measure of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome symptomatology. *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*, 2, 132–152.
- Carruthers, B. M., Jain, A. K., De Meirleir, K. L., Peterson, D. L., Klimas, N. G., Lerner, A. M., van de Sande, M. I. (2003). Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, 11(1), 7-116. doi: 10.1300/J092v11n01\_02
- Carruthers, B. M., van de Sande, M. I., De Meirleir, K. L., Klimas, N. G., Broderick, G., Mitchell, T., Stevens, S. R. (2011). Myalgic encephalomyelitis: International consensus criteria. *Journal of Internal Medicine*. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x
- Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, et al. (1994) The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 121: 953-959.
- Goudsmit E, Shepherd C, Dancy C, & Howes S (2009) ME: Chronic fatigue syndrome or a distinct clinical entity? *Health Psychol Update* 18: 26-33.

- Green J, Romei J, & Natelson BJ, (1999). Stigma and chronic fatigue syndrome. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, 5, 63–75.
- IOM (Institute of Medicine). (2015). *Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Redefining an illness*. Washington, DC: The National Academies.
- Jason, L.A. & Choi, M. (2008). Dimensions and assessment of fatigue. In Y.Yatanabe, B. Evengard, B.H. Natelson, L.A. Jason, & H. Kuratsune (2008). *Fatigue Science for Human Health*. (pp 1-16). Tokyo: Springer.
- Jason, L.A., McManimen, S., Sunnquist, M., Brown, A., Newton, J. L., & Strand, E. B. (2015). Examining the Institute of Medicine's recommendations regarding Chronic Fatigue Syndrome: Clinical versus research case definitions. *Journal of Neurology and Psychology*, 3(S2), 1-8.
- Jason, L.A., McManimen, S., Sunnquist, M., Brown, A., Furst, J., Newton, J. L., & Strand, E. B. (2016). Case definitions integrating empiric and consensus perspectives. *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*. Published online: Jan 19 2016. doi: 10.1080/21641846.2015.1124520
- Jason, L. A., Richman, J.A., Rademaker, A.W., Jordan, K.M., Plioplys, A.V., Taylor, R.R., McCreedy, W., J Huang, C., & Plioplys, S. (1999). A community-based study of chronic fatigue syndrome. *Archives of Internal Medicine*, 159, 2129-2137.
- Jason, L.A., Sunnquist, M., Brown, A., Newton, J. L., Strand, E. B., & Vernon, S. D. (2015). Chronic fatigue syndrome versus Systemic Exertion Intolerance Disease. *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*, 3, 127–141.
- Jason, L.A., Sunnquist, M., Brown, A., McManimen, S., & Furst, J. (2015). Reflections on the IOM's Systemic Exertion Intolerance Disease. *Polish Archives of Internal Medicine*, 125, 576-581. PMID: PMC4826027
- Jason, L.A., Sunnquist, M., Kot, B., & Brown, A. (2015). Unintended consequences of not specifying exclusionary illnesses for Systemic Exertion Intolerance Disease. *Diagnostics*, 5, 272-286
- Petrison, L. (2015, March 17). Survey Results (Pt. 1): Evaluating a Proposed Name to Replace "ME/CFS" - Paradigm Change. Retrieved from <http://paradigmchange.me/wp/name-results>
- Ramsay, M. A. (1988). *Myalgic Encephalomyelitis and postviral fatigue states: The saga of Royal Free disease*. Second Edition. London: Gower Publishing Co.
- Ramsay, M. A. (1986) *Postviral fatigue syndrome. The saga of the Royal Free disease*. London: Gower Publishing Co.
- Spitzer, R., Endicott, J., & Robins, E. (1978). Research diagnostic criteria. *Archives of General Psychiatry*, 35, 773-782.
- Tidmore, T., Jason, L.A., Chapo-Kroger, L., So, S., Brown, A., & Silverman, M. (2015). Lack of knowledgeable healthcare access for patients with neuro-endocrine-immune diseases. *Frontiers in Clinical Medicine*, 2, 46-54.