

Myalgisk encefalomyelit/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) – aktuell diagnostik, rehabilitering och forskning

Per Julin

Medicine Doktor, specialist i rehabiliteringsmedicin, överläkare, ME/CFS-mottagningen, Neurologiska Rehabiliteringskliniken, Stiftelsen Stora Sköndal. E-post: per.julin@ki.se.

Myalgisk encefalomyelit (ME) eller post-viralt trötthetssyndrom, även kallat Chronic Fatigue Syndrome (CFS), är en sjukdom med okänd orsak. ME/CFS karakteriseras av uttalad mental och fysisk uttrötthet, kognitiv påverkan, sömnstörning, symtom från autonoma nervsystemet, smärta och influensaliknande symtom som förvärras av ansträngning. ME/CFS kan ge upphov till långvariga och stora funktionsnedsättningar. Diagnosen har tidigare varit omstridd då förståelse för patofysiologi och också biomarkörer för diagnostik har saknats. Internationellt finns nu dock en framväxande konsensus inom det medicinskt vetenskapliga området kring sjukdomens realitet och allvarighetsgrad och det pågår nu flera initiativ bland annat från National Institutes of Health (NIH) i USA för att undersöka biologiska mekanismer vid ME/CFS. Flera medicinska behandlingsstudier är också pågående. Redan nu kan dock sjukvården göra stor skillnad för ME/CFS-patienterna genom att erbjuda seriösa utredningar, korrekt diagnostik enligt moderna kriterier, information om diagnosen, symtomlindrande behandling och stöd i att hantera en oftast kronisk och kraftigt funktionsnedsättande sjukdom.

Myalgic Encephalomyelitis (ME), post-viral fatigue or Chronic Fatigue Syndrome (CFS), is a disease with unknown etiology. ME/CFS is characterised by pronounced mental and physical fatigue, cognitive impairments, sleep disturbance, pain, autonomic and flu-like symptoms with post-exertional malaise. ME/CFS can cause severe chronic disabilities and activity limitations. ME/CFS has previously been questioned as a medical entity mainly due to the lack of a clear understanding of the pathophysiology of ME/CFS and the lack of biomarkers to support the diagnosis. There is now however a growing international consensus among the medical scientific community concerning the reality and seriousness of the disease. Initiatives are ongoing including for example NIH exploring biological mechanisms in ME/CFS. Several pharmaceutical clinical treatment trials are also ongoing. For the healthcare sector it is important to use modern diagnostic criteria for ME/CFS, to assess the patients thoroughly and to provide symptomatic treatment, rehabilitation and support for patients with this often severely disabling disease.

Introduktion

Det svenska begreppet ”kroniskt trötthetssyndrom” är missvisande, och ME/CFS ska inte blandas ihop med isolerad ökad sömnhet/sömnsvårigheter. Kardinalsymtomet i moderna diagnoskriterier är den ansträngsutlösta försämringen som kvarstår över 24 timmar efter ansträngning, s.k. post-exertional malaise (ansträngningsrelaterad sjukdomskänsla).

Vad som orsakar ME/CFS är oklart. En majoritet av de drabbade har haft en kraftig bakterie- eller virusinfektion och efter det aldrig återhämtat sig även om själva infektionen har läkt ut. Långtidsstudier av hela befolkningsgrupper har visat att det finns ett tydligt samband mellan flera olika infektionssjukdomar och risken att utveckla ME/CFS [1].

Begreppet ME/CFS myntades på 1950-talet. Det har sin bakgrund i flera epidemiska utbrott under 1900-talet av en poliomyelit-liknande sjukdom med svår trötthet, influensakänsla och muskelsvaghet, men där man inte kunde finna någon orsak till sjukdomen.

Myalgisk encefalomyelit är en beskrivning av den typiska sjukdomsbilden, men man har saknat tydliga biologiska bevis för att en inflammation faktiskt föreligger i nervsystemet. Avsaknaden av biomarkörer på individnivå har bidragit till att diagnosen har varit omstridd, och historiskt har de diagnostiska kriterierna inkluderat många patienter med andra diagnoser som t.ex. depression eller stressrelaterat utmattningssyndrom.

Idag finns en mer pragmatisk syn på diagnosen som en kriteriebaserad ute-

slutningsdiagnos. Bra sammanställningar har tagits fram internationellt av internationella vetenskapliga föreningen för ME/CFS (IACFS/ME) [2] och norska socialstyrelsen (Helsedirektoratet) [3]. I Sverige finns råd kring utredningsgång och aktuella diagnoskriterier publicerade på viss.nu [4].

ME/CFS är en uteslutningsdiagnos som bygger på att patienten uppfyller specifika anamnes- och symtomkriterier samt att andra sjukdomar som kan ge liknande symtom är uteslutna. De diagnoskriterier som rekommenderas att användas kliniskt är de så kallade Canada-kriterierna som även om de har vissa brister är relativt strikta och för närvarande också rekommenderas av t.ex. Norska Helsedirektoratet samt IACFS/ME och i Sverige av Stockholms Läns Landsting och Västra Götaland. Nya, något modifierade och förenklade kriterier, som dock fortfarande utgår från samma huvudsymtom som Canada-kriterierna, har föreslagits i en rapport om ME/CFS från Institute of Medicine (IOM) som beställts från hälsovårdsmyndigheter i USA och utgavs 2015 [5]. De har dock inte börjat användas i klinisk praktik ännu. I rapporten från IOM finns också en bra och omfattande genomgång kring diagnosen ME/CFS och av den vetenskapliga litteraturen.

ME/CFS-mottagningen på Neurologiska rehabiliteringskliniken i Stora Sköndal [5, 6] har startat sommaren 2015 enligt Stockholms läns landsting nya vårdval för ME/CFS [7]. På grund av extremt stor remisstillsättning har mottagningen för närvarande remiss-stopp. Mottagningen är en specialistläkarmottagning med

rehabiliteringsteam. Förutom läkare och mottagningssköterska finns rehabiliteringsteamet med arbetsterapeut, fysioterapeut, kurator och neuropsykolog för de patienter som har behov av rehabiliteringsinsatser. Teamet har lång erfarenhet av att tillsammans arbeta med neurologisk rehabilitering där behandling av bland annat hjärntrötthet och kognitiva svårigheter ofta är en viktig del. Rehabiliteringen för ME/CFS-patienter bygger på individuellt anpassade rehabiliteringsinsatser, ofta i mycket låg intensitet på grund av patienternas stora uttrötthet med ansträngningsutlöst försämring. Vissa patienter är så svårt sjuka att kontakten behöver ske via hembesök. Målsättningen är att genom teambaserad medicinsk behandling och rehabilitering öka livskvalitet och om möjligt aktivitetsförmåga och till och med funktionsförmåga. Det finns dock tyvärr ännu ingen botande behandling eller rehabiliteringsmetodik för ME/CFS och både mental och fysisk överansträngning kan leda till försämring av sjukdomen. Därför är vår erfarenhet att det, liksom vid annan neurologisk rehabilitering, är avgörande att behandlingen och rehabiliteringsinsatserna baseras på en individuell planering utifrån sjukdomens typ och svårighetsgrad, eventuell samsjuklighet, och patientens individuella situation och behov och målsättning. Grundsynen på rehabiliteringen bygger på den erfarenhet som teamet har kring neurologisk rehabilitering, bland annat kring epilepsi [8]. För ME/CFS-patienterna behövs ofta långsiktiga insatser av rehabiliterande och stödjande karaktär, kontakt med

anhöriga, kontakt/samverkan med andra vårdinstanser som primärvård, hemsjukvård samt biståndsbedömare/socialtjänst, försäkringskassa, arbetsförmedling, skola och liknande.

Epidemiologi

Enligt internationella studier varierar prevalensen mellan 0,1 - 0,6 % beroende på vilka kriterier som används. Vissa källor anger upp till 2,6 % prevalens för ME/CFS. Personer som drabbas är oftast i åldern 20 - 40 år med kvinnlig dominans, cirka 6:1. Den totala mängden av drabbade i Stockholms län motsvarar cirka 4000 patienter och i USA cirka 1 000 000.

ME/CFS förekommer också hos barn och ungdomar, där sambandet med insjuknande i akut infektionssjukdom ofta är tydligt, särskilt efter körtelfeber (EBV). Sjukdomen är ofta långvarig – över många år. Studier har visat att endast cirka tio procent av patienterna med ME/CFS tillfrisknar helt. Hos många patienter sker en viss förbättring över tid. Prognosen förefaller vara bättre för barn och ungdomar.

Diagnostik

ME/CFS är en uteslutningsdiagnos och därför är det ytterst viktigt att utesluta andra behandlingsbara tillstånd innan diagnosen ME/CFS ställs. När ett tydligt samband mellan infektion och insjuknande saknas är det särskilt viktigt med en noggrann differentialdiagnostik.

Det finns symtomnärliga likheter mellan ME/CFS och stressrelaterat utmattningssyndrom (utbränd-

het). Den väsentliga skillnaden är att vid utmattningssyndrom ska omgivningsfaktorer, stark stress, ha funnits minst sex månader före insjukandet. Den starka stressen ses som den väsentliga orsaken till patientens funktionsnedsättning, och den influensaliknande bilden med ansträngningsrelaterad försämring som kvarstår över 24 timmar saknas.

ME/CFS klassificeras som en neurologisk sjukdom enligt Världshälsoorganisationen WHO (ICD G93.3). Benämningen är där post-viral trötthet eller benign myalgisk encefalomyelit. Tröttheten och sjukdomskänslan ska ha kvarstått minst i sex månader och har oftast en klar debut i samband med infektion.

Kännetecknande för sjukdomen är en nytillkommen och oförklarad trötthet/utmattning som inte går att vila bort. Besvären försämras av ansträngning och försämringen kvarstår i minst ett dygn. Andra symtom är sömnstörning, influensakänsla, feber/feberkänsla, muskelsmärta, neurologiska besvär, återkommande infektioner, autonoma symtom som hjärtklappning och ortostatism samt problem med koncentration och minne.

Behandling

Det finns ännu ingen farmakologisk eller psykologisk behandling som har visat botande effekt vid ME/CFS.

Det går inte att träna sig frisk från ME/CFS. Har man efter en noggrann utredning fått diagnosen ME/CFS är det viktigt att inte överanstränga sig. Det kan vara av värde för patienterna

att få hjälp av sjukgymnast eller arbetsterapeut för att hitta en lämplig nivå och strategier för att hantera och leva med sin sjukdom.

Långvariga funktionsnedsättningar kan leda till omfattande och stadigvarande nedsättning av arbetsförmågan eller svårigheter att fullfölja skolgång liksom att klara dagliga verksamheter och personlig omvårdnad.

Det är viktigt att man får tillgång till en bra kontakt och dialog med vård och myndigheter så att man kan få konkret bedömning, hjälp och stöd avseende till exempel möjligheter för återgång till arbete, att fullfölja skolgång, dagliga aktiviteter i hemmet med mera. En kurator kan vara ett viktigt stöd i sociala frågor och i kontakten med myndigheter.

Kognitiv beteendeterapi (KBT) kan vara en hjälp att lära sig handskas med den begränsade vardagen. I många fall handlar det om att försöka acceptera den livsförändring som skett samtidigt som man fortsätter att sträva efter en ökad livskvalitet.

Symtomlindrande läkemedel mot nedstämdhet, smärta och sömnsvårigheter kan vara av värde. Behandling med höga doser av vitamin B12, särskilt i injektionsform, eventuellt i kombination med folsyretabletter, har baserats på klinisk erfarenhet och använts av vissa läkare under många år för patienter med ME/CFS. En del patienter upplever en förbättring, särskilt avseende koncentrations- och minnesproblem. Det finns dock inga vetenskapliga studier som fastslagit behandlingens effekter.

Forskning

Det har de senaste åren publicerats intressanta studier, varav flera från Skandinavien, avseende biomarkörer och medicinsk behandling. Redan tidigare har från Gottfries-mottagningen publicerats studier som visat effekt av vaccinering, ett vaccin som dock tyvärr inte längre finns tillgängligt [8]. Svenska forskare från Uppsala universitet har varit delaktiga i studier som på gruppnivå visat avvikelser i proteinuttryck i cerebrospinalvätska hos patienter med ME/CFS [9] och visat tecken på autoimmunitet i serumprover [10]. En liten men välgjord studie från Japan med positron emissions tomografi (PET) har visat ökad inflammatorisk mikroglia-aktivitet i hjärnan hos patienter med ME/CFS [11].

Mest uppmärksamhet har dock varit kring de behandlingsstudier som utförts av de norska onkologerna Mella och Fluge och som visade effekt av b-cellshämmande behandling med den monoklonala antikroppen Rituximab [12, 13]. Nyligen har de i samarbete med en tysk forskargrupp visat att autoantikroppar mot betaadrenerga och muskarina receptorer förekommer hos en del av patienterna med ME/CFS, och att sänkning av dessa antikropps nivåer korrelerar till respons av Rituximab-behandling [16].

Alltmer forskning talar för att ME/CFS är en immunologisk sjukdom. Den medicinsk inriktade forskningen på området är fortsatt fokuserad på biomarkörsstudier samt fortsatta behandlingsstudier. I Norge pågår nu en större fas-3 studie av Rituximab

[14] som beräknas vara klar 2017 och i Holland pågår en studie med Anakinra, en IL-1-antagonist [18]. Internationellt pågår nu också flera initiativ bland annat från National Institute of Health (NIH) i USA, London School of Hygiene and Tropical Medicine och Stanford University att undersöka biologiska mekanismer vid ME/CFS [17, 18, 19].

Viktiga frågor för forskningen är hur immunsystemet och centrala nervsystemet är påverkade vid ME/CFS och hur eventuella förändringar är kopplade till de olika delarna av symtombilden. Förhoppningen är att forskningen ska kunna få fram biomarkörer (t.ex. immunologiska blodprover eller MR-förändringar i hjärnan) som kan stödja och förbättra diagnostiken samt också i bästa fall hjälpa till att identifiera nya behandlingsmöjligheter.

Vid ME/CFS-mottagningen Stora Sköndal är forskningsprojekt i planeringsfas i samarbete med bland annat professor Blomberg avdelningen för mikrobiologi Uppsala universitet, som tidigare nämnts [10] har identifierat tecken på autoimmunitet i serumprover, och MR-enheten på Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge. Planerade MR-studier utgår från tidigare fynd där vi med hjälp av nyutvecklad metodik kunnat påvisa störningar i hjärnans nätverksfunktion hos patienter med mental uttrötthet efter mild traumatisk hjärnskada [21].

Referenser

1. White PD. What causes prolonged fatigue after infectious mononucleosis: and does it tell us anything about chronic fatigue syndrome? *J Infect Dis.* 2007 Jul 1;196(1):4-5.
2. ME-CFS Primer Education (2014 revision). International Association for Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis. [http://iacfsme.org/ME-CFS-Primer-Education/News/News-Related-Docs/2014/ME-CFS-Primer-for-Clinical-Practitioners-\(2014-rev\).aspx](http://iacfsme.org/ME-CFS-Primer-Education/News/News-Related-Docs/2014/ME-CFS-Primer-for-Clinical-Practitioners-(2014-rev).aspx).
3. CFS-ME. Helsedirektoratet. <https://helsedirektoratet.no/cfs-me>.
4. ME/CFS (Kroniskt trötthetssyndrom). VISS, Stockholmslänslandsting. <http://www.viss.nu/Handlaggning/Vardprogram/Nervsystemet-och-smarta/ME-CFS-Kroniskt-trotthetssyndrom/>.
5. <http://www.nationalacademies.org/hmd/Reports/2015/ME-CFS.aspx>.
6. ME/CFS-mottagning, Stora Sköndal <http://www.storaskondal.se/vara-verksamheter/neurologisk-rehabilitering/mecfs-mottagning/>. Hämtat 11.10.2015.
7. ME/CFS-behandling och rehabilitering. Avtalsinformation, Vårdgivarguiden, Stockholms läns landsting <http://www.vardgivarguiden.se/avtalsuppdrag/avtalsinformation/vardval-stockholm/mecfs/>.
8. Wedlund EW, Nilsson L, Tomson T, Erdner A. What is important in rehabilitation for persons with epilepsy? Experiences from focus group interviews with patients and staff. *Epilepsy Behav.* 2013 Sep;28(3):347-53. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.05.022. Epub 2013 Jul 2. PubMed PMID: 23827317.
9. 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(6):455-66.
10. Schutzer SE, Angel TE, Liu T, Schepmoes AA, Clauss TR, Adkins JN, Camp DG, Holland BK, Bergquist J, Coyle PK, Smith RD, Fallon BA, Natelson BH. Distinct cerebrospinal fluid proteomes differentiate post-treatment lyme disease from chronic fatigue syndrome. *PLoS One.* 2011 Feb 23;6(2).
11. Elfaitouri A, Herrmann B, Bölin-Wiener A, Wang Y, Gottfries CG, Zachrisson O, Pipkorn R, Rönnblom L, Blomberg J. Epitopes of microbial and human heat shock protein 60 and their recognition in myalgic encephalomyelitis. *PLoS One.* 2013 Nov 28;8(11).
12. Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, Wada Y, Tanaka M, Tazawa S, Onoe K, Fukuda S, Kawabe J, Takahashi K, Kataoka Y, Shiomi S, Yamaguti K, Inaba M, Kuratsune H, Watanabe Y. Neuroinflammation in Patients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: An ¹¹C-(R)-PK11195 PET Study. *J Nucl Med.* 2014 Jun;55(6):945-50.
13. Fluge Ø, Bruland O, Risa K, Storstein A, Kristoffersen EK, Sapkota D, Næss H, Dahl O, Nyland H, Mella O. 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(10).
14. Fluge Ø, Risa K, Lunde S, Alme K, Rekeland IG, Sapkota D, Kristoffersen EK, Sorland K, Bruland O, Dahl O, Mella O. B-Lymphocyte Depletion in Myalgic Encephalopathy/Chronic Fatigue Syndrome. An Open-Label Phase II Study with Rituximab Maintenance Treatment. *PLoS One.* 2015 Jul 1;10(7).
15. Loebel M, Grabowski P, Heidecke H, Bauer S, Hanitsch LG, Wittke K, Meisel C, Reinke P, Volk HD, Fluge Ø, Mella O, Scheibenbogen C. Antibodies to α adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Brain Behav Immun.* 2015 Sep 21. pii: S0889-1591(15)30020-9. doi: 10.1016/j.bbi.2015.09.013. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26399744.

16. B-lymphocyte Depletion Using Rituximab in Chronic Fatigue Syndrome/ Myalgic Encephalopathy (CFS/ME). A Randomized Phase-III Study. (RituxME). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02229942?term=rituximab+AND+ME&rank=1>.
17. Cytokine Inhibition in Chronic Fatigue Syndrome Patients (CiCFS). ClinicalTrials.gov, U.S. National Institute of Health. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02108210?term=anakinra+AND+CFS&rank=1>.
18. <http://med.stanford.edu/chronicfatiguesyndrome.html>.
19. <http://cureme.lshtm.ac.uk/>.
20. <https://www.nih.gov/mecfs>.
21. Nordin LE, Möller MC, Julin P, Bartfai A, Hashim F, Li TQ. Post mTBI fatigue is associated with abnormal brain functional connectivity. Sci Rep. 2016 Feb 16;6:21183. doi: 10.1038/srep21183. PubMed PMID: 26878885; PubMed Central PMCID: PMC4754765.

Jag vill själv ha varit där

Om nuet också blir framtiden

Vilka kommer mina minnen att vara?
Om jag aldrig är med, vad har jag då sett?
Vad har jag då hört, känt och upplevt?

Om jag bara är här, vad kommer jag då minnas om tio år?
Hur solen kom och gick tillsammans med årstiderna?
Hur böckerna bytte plats i bokhyllan?
Hur mina barn växte upp framför mina ögon?

Jag vill inte det.

Jag vill inte vara åskådare till samma rum år ut och år in.
Jag vill delta i livet som det är, när det är.
Jag vill följa min man på promenad och jag vill baka med mina barn.
När de blir större vill jag vara med när de upptäcker världen.

Jag vill delta, få möjlighet att skapa nya minnen.
Jag vill inte höra andras minnen.
Jag vill själv ha varit där.

*Carolina Lindberg
ME/CFS-sjuk*