

Foto: Nina Nordli

CFS/ME

Nasjonalt kompetansetjeneste for CFS/ME

Barne- og ungdomsklinikken
Barneavdeling for nevrofag

Ingrid B. Helland overlege dr. med.

CFS/ME

- Alvorlig tilstand
- Mange opplever at de ikke blir tatt på alvor
- Lite kunnskap om tilstanden



Barn og unge

- Medfører stort skolefravær
- Alvorlige implikasjoner mtp
 - Utdanning
 - Sosial læring
 - Psykologisk utvikling

Voksne

- Faller ut av arbeidslivet og sosialt nettverk
- Alvorlige implikasjoner mtp
 - Økonomi
 - Ektefelle/barn

Nasjonal kompetansetjeneste for CFS/ME

- Opprettet sommeren 2012
- Omfatter barn, unge og voksne
- Representanter fra fagmiljøene på Aker (CFS/ME-senteret) og CFS/ME-teamet på Rikshospitalet, Oslo universitetssykehus
 - www.oslo-universitetssykehus.no/kompetanseCFSME

Nasjonal veileder



<http://www.helsedirektoratet.no/helse-og-omsorgstjenester/cfs-me/Sider/default.aspx>

CFS/ME

- Kronisk utmattelsessyndrom (Chronic Fatigue Syndrome, CFS)
 - Eller
- Myalgisk encephalomyelitt (ME)
 - Eller
- Myalgisk encephalopati (ME)

2015

- SEID
 - Systemic Exertion Intolerance Disease

Hva er CFS/ME?

”CFS/ME er en tilstand uten sikker og entydig etiologi. Pasientgruppen er heterogen, men pasientene har til felles at de har en *langvarig, betydelig, og til tider invalidiserende utmattelse og karakteristiske tilleggssymptomer*. Utmattelsen forverres av mental, sosial eller fysisk anstrengelse og lindres ikke som normalt av hvile. Forverrelsen kan være forsinket med timer eller mer, og restitusjonstiden er forlenget.”

Fra Nasjonal veileder utgitt av Helsedirektoratet 2014

Fysiske og kognitive symptomer i tillegg til utmattelse

- Ikke-forfriskende **søvn**
- **Smerter** (muskelsmerter, smerter i mange ledd, hodepine m.m.)
- **Kognitive** symptomer (som svekket hukommelse, redusert konsentrasjonsevne, distraherbarhet, ordletingsproblemer...)
- **Autonome** forstyrrelser (blodtrykksfall, hjertebank, svimmelhet, ortostatisk intoleranse)
- **Overfølsomhet** for en eller flere typer sanseinntrykk (lyd, lys, smak, lukt, berøring)
- Parestesier, nedsatt balanse, klossethet, opplevelse av muskelsvakhet
- Irritabel tarm syndrom, nummenhet, kvalme problemer med temperaturregulering, intoleranse for enkelte matvarer eller kjemikalier
- Sykdomsfølelse, feberfølelse, tilbakevendende sår hals og ømme lymfeknuter

- **PEM (post-exertional malaise)**

PEM

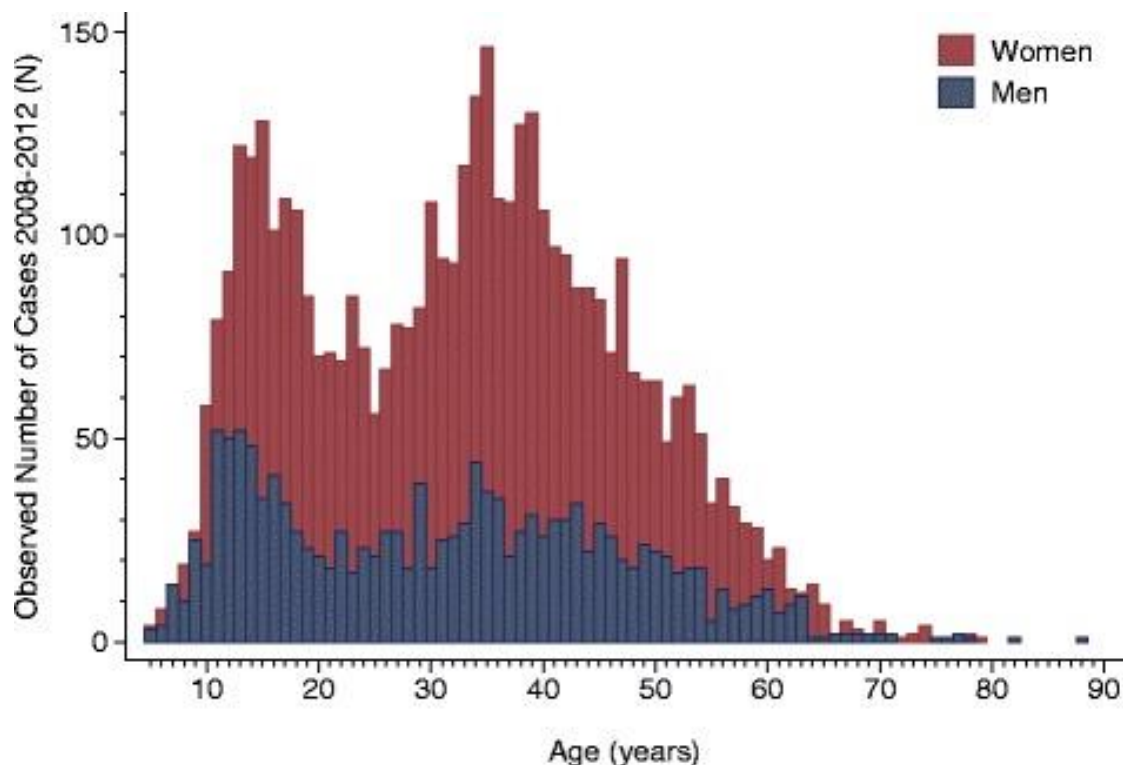
Post-Exertional Malais

- Alle symptomer forverres etter mental, sosial eller fysisk anstrengelse
- Kardinalsymptom
- PEM er ikke spesifikt for CFS/ME og sees også ved andre utmattelsestilstander

Hvor utbredt er CFS/ME?

- En systematisk gjennomgang av prevalens i Europa av CFS/ME fra 1994-2019 viser at prevalensen varierer sterkt basert på diagnosekriterier, studiedesign og populasjoner, der studiene som ble inkludert i metaanalysen indikerer en prevalens mellom 0.1% og 2.2%. (Lopez et al., 2020)
- En tilsvarende litteraturgjennomgang; estimert prevalens hele verden viste gj.snitt prevalens på 1,57 % (Lim et al 2020)
- Vi mangler gode tall fra Norge
 - Insidensrate per 100 000 person år er 39,4 (kvinner) og 12,9 (menn) (Bakken et al 2014)
 - Kvinner/Menn 3/1

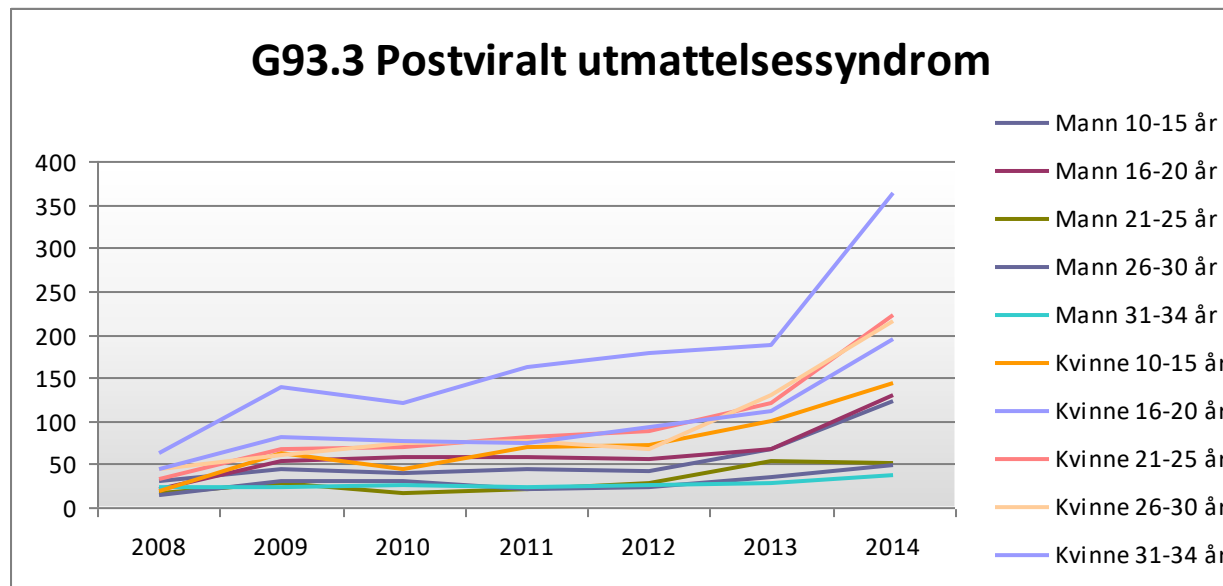
Antall tilfeller 2008-2012 (NPR)



Bakken et al. BMC Medicine 2014, 12:167
Page 3 of 7
<http://www.biomedcentral.com/1741-7015/12/167>

Insidens av CFS/ME siden 2008

Tall fra NPR



**Estimert insidens av kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk
encefalopati i Norge mellom 2016-2018
-en registerstudie**

Geir Haakon Hilland og Kjartan Sarheim Anthun

Geir Haakon Hilland, SINTEF, geir.hilland@sintef.no

Kjartan Sarheim Anthun, SINTEF Helse

.....Vi finner at 5 556 nye pasienter ble diagnostisert med ME/CFS i perioden 2016-2018. Insidensraten var på 36.1 per 100 000 person-år. Av disse var 4 347 kvinner, som betyr at insidensraten for kvinner relativt til menn var 3.7. Vi finner at forekomsten av ME/CFS varierer med alder, og vi finner to alderstopper i gruppene 15-19 og 35-39 år. Vi finner høyere insidens for den samlede populasjonen, sammenlignet med tidligere norsk forskning.

Kronisk utmattelsessyndrom (CFS/ME)

- Ingen etablerte biomarkører
- Diagnosen bygger på

Spesifikt sykdomsbilde

Eksklusjon av andre årsaker til fatigue

Diagnosekriterier – hvilke skal en velge?

- CDC 1988 (Holmes et al)
 - Kriterier laget etter epidemi ved Lake Tahoe
- **Oxford 1991 (Sharpe et al)**
 - Ny definisjon; skulle bli klarere, men vide; inkluderer mange med depresjon?
- **CDC-1994 (Fukuda et al)**
 - Reviderte Holmes kriterier; mye brukt innen forskning
- **Canadian Clinical Consensus Definition 2003 (Carruthers et al)**
 - Bredt sammensatt gruppe med klinikere og forskere
- Empiriske CDC kriterier 2005 (Reeves et al)
 - Bruk av klart definerte verktøy for å klassifisere symptomer
 - Lite presise, femdobler prevalensen sammenliknet med CDC1994
- **Pediatriiske kriterier (Jason, 2006)**
- **NICE Guidelines 2007 (National Institute for Health and Clinical Excellence)**
 - Tverrfaglig sammensatt gruppe, helsepersonell og pasienter
 - Krever bare ett tilleggsymptom, vil mangedoble antall pasienter, økt heterogenitet
- Reviderte kanadiske kriterier 2010

- **ICC-International Consensus Criteria for ME 2011 (Carruthers et al)**
- **SEID (IOM 2015)**
- **NICE Guidelines 2021**

- Vanskelig å sette konsise kriterier for en tilstand vi egentlig ikke vet hva er
- Diagnosesettene mangler empirisk grunnlag
- Vide kriterier
 - ”Får mange med i gruppen som ”bare er trette”/har en annen diagnose men ikke har ME”
- Streng kriterier
 - Mister mange som ”klinisk” oppfattes å ha CFS/ME
- Er det en undergruppe blant de med CFS/ME som skiller seg ut?
 - Hvordan skille ut denne?

Diagnosekriterier

- IOM rapporten 2015
 - Alle kriteriesettene krever at andre forklaringer på pas symptomer er utelukket før diagnosen stilles
 - Pas som tilfredsstillter CCC-kriteriene har høyere prevalens og mer alvorlige symptomer enn de som tilfredsstillter Fukuda
 - Forskjellige studier operasjonaliserer kriteriene forskjellig
- NICE 2021
 - Ingen av kriteriesettene tilstrekkelig validert

Diagnosekriterier

- Wyller & Helland (2013)
 - CDC-kriteriene er dårlig assosiert til funksjonsnedsettelse, symptomer og markører for endret autonom nerveaktivitet
- Wyller et al (2015)
 - Ingen forskjell i cytokin-mønster mellom de som tilfredsstiller CDC-kriteriene og de som ikke gjør det (eller friske)
- Asprusten et al (2015)
 - Stiller spørsmål om validiteten til CCC-kriteriene; kun små forskjeller mellom ungdom med kronisk fatigue som tilfredsstiller CCC-kriteriene og de som ikke gjør det.
- Asprusten et al (2021)
 - Finnes det egentlig subgrupper?

Diagnosekriterier

- Anbefaling i henhold til Nasjonal veileder
 - Fukudakriteriene (CDC-kriteriene 1994)
 - Canada-kriteriene 2003
 - Pediatriske kriterier (Jason 2006)
- Hvilket kriteriesett som er benyttet bør journalføres; bruk gjerne flere!
- Dersom en velger å bruke andre kriteriesett, skal dette begrunnes i journalen

CFS/ME

- Biomedisinsk forståelse
 - ME-foreningen
 - Enkelte fagmiljøer i Norge
- Bio-psyko-sosial forståelse
 - De fleste fagmiljøer i Norge
 - Kompetansetjenesten

Hva mener vi med bio-psyko-sosial forståelse?


- All sykdom hos mennesket, alle symptomer eksisterer i et samspill mellom biologiske, psykologiske og sosiale faktorer. Det gjelder revmatisme, hjertesykdom, kreft og immunologiske sykdommer.
- - også CFS/ME
- Dette legges til grunn for arbeidet Kompetansetjenesten gjør; og for utredning og behandling ved OUS

- Kroppen har et felles svar på «stress»
 - Infeksjoner, skader, stor kirurgi, store påkjenninger
- Forskning viser at en rekke biologiske systemer er påvirket ved CFS/ME
 - Immunsystemet
 - HPA-aksen
 - Metabolismen
 - Det autonome nervesystemet
 - «tretthetsnettverk»

En multifaktoriell helhetlig forståelse

- Sårbarhetsfaktorer/disponerende faktorer
- Utløsende faktorer
- Vedlikeholdende faktorer

The biopsychosocial model in paediatric clinical practice—An interdisciplinary approach to somatic symptom disorders

Stein Førde¹ | Linn Breen Herner¹ | Ingrid B. Helland² | Trond H. Diseth^{1,3} 

Predisponerende

Utløsende

Vedlikeholdende



Tid

Biologisk

Sosialt

Psykologisk

Hva disponerer for CFS/ME

- Kjønn
 - Kvinner mer utsatt i ungdomsårene og i voksen alder

- Genetisk disposisjon?
 - Tvillingstudier
 - »Concordance 0,55 og 0,19 MZ og DZ
 - »Concordance barn 0,81 og 0,59 MZ og DZ
 - Enkelte HLA vanligere hos CFS/ME pasienter
 - Clustering av gener kan øke sårbarhet?

- Alvorlig sykdom/traumer i tidlig alder

- Personlighet?

- Familiebelastninger

- Sosiale/kulturelle forhold

Hva utløser CFS/ME?

–Langvarige infeksjoner

- De fleste relaterer debut til en infeksjon
 - EBV
 - Giardia lamblia
 - Sars-cov2?

–Vaksiner?

–Dramatiske livshendelser

- Dødsfall i nær familie
- Mobbing på skolen/arbeidsplassen

–Kraftige fysiske belastninger

- Ulykker, kirurgi

Opprettholdende faktorer

- Kan være noe annet enn det som har utløst tilstanden

CFS/ME

Hva skyldes det?

Infeksjon?

Immunologiske
mekanismer?

Autonom dysregulering?

Forstyrret
metabolisme?

Psykologiske
faktorer?

Nevroendokrine
forstyrrelser?

”Tretthetsnettverk”?

Infeksjon?

- Ulike teorier
 - Persisterende infeksjon?
 - Enterovirus
 - Herpesgruppen
 - Tarmflora
 - Infeksjon som presipiterende faktor hos disponerte?
 - Trigging av autonom dysfunksjon?
 - Reaktivering av virusinfeksjoner?
- Vanskelig å skille protraahert infeksjon fra postinfeksiøs fatigue
 - Overgangen fra "naturlig" postinfeksiøse plager til CFS/ME er ikke klar

Immunologiske mekanismer?

- Immunsystemet er påvirket ved CFS/ME
 - Ingen klinisk immunsvikt
 - En rekke T-celle abnormaliteter?
 - Dysregulering av B-celler?
 - Endret NK-celle funksjon?
 - Endret cytokinproduksjon?
 - Mange av cytokinene kan gi symptomer på
 - Fatigue, feber, hovne lymfeknuter, muskel- og leddsmerter, søvnforstyrrelser, svekket kognitiv funksjon og påvirket humør.

Immunologiske mekanismer?

- 30 pasienter (15 rituximab og 15 placebo)
- Fulgt 1 år (primært endepunkt 3 mnd)
- Stor bedring hos 10 i rituximab-gruppen og 2 i placebogruppen 2-7 mnd etter behandling

(Fluge et al PLoS ONE 6(10): e26358
doi:10.1371/journal.pone0026358)

- "Open-Label Study"
- 29 pas fikk vedlikeholdsbehandling etter 3, 6, 10 og 15 mnd
- 14 god effekt og 4 moderat effekt

(Fluge et al PLoS ONE
DOI:10.1371/journal.pone.0129898)

- RituxME
- Multisenterstudie med 151 deltakere
- Beh med saltvann eller rituximab i 12 mnd
- Fulgt opp i 12 mnd etter avsluttet behandling
- Ingen effekt

(Fluge et al Annal Int Med

- doi.org/10.7326/M18-1451)



Immunologiske mekanismer?

CycloME

- Åpen studie med 40 deltakere
- Behandling: Seks infusjoner med cyclofosfamid 600-700 mg/m² gitt med 4 ukers intervaller
- Oppfølging 18 mnd; utvidet til 4 år
- Resultater: Litt over halvparten viste god respons
- Studien må gjentas som en RCT
 - **Rekeland IG** et al Med (Lausanne). 2020 Apr 29;7:162. doi: 10.3389/fmed.2020.00162. eCollection 2020.



Vedvarende stressrespons?

Pasienter med kronisk utmattelsessyndrom har:

- Økt sympatisk nerveaktivitet i hvile
- Hemmet parasymptikus?
- Endret sympatisk respons ved ulike fysiologiske belastninger
- Dette indikerer en **vedvarende kroppslig stressrespons – ”sustained arousal”**

- *Wyller VB, Eriksen HE, Malterud K. Can sustained arousal explain Chronic Fatigue Syndrome? Behav Brain Funct 2009; 5: 10.*

NorCapital-studien

- Kan økt sympatikusaktivering og inflammasjon være kompensatoriske mekanismer, siden hemming av disse responsene fører til lavere aktivitet???

Psykologiske faktorer?

- Komorbide tilstander som
 - Angst
 - Depresjon
 - PTSD
- Personlighet
 - Høye krav til seg selv



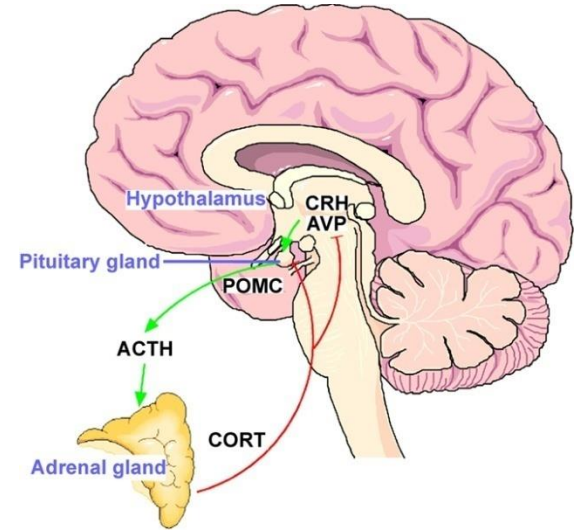
Nevroendokrine forstyrrelser?

Forstyrrelser i hypothalamus-hypofyse-binyre (HPA)-aksen

– Årsak eller følgetilstand?

Veksthormon

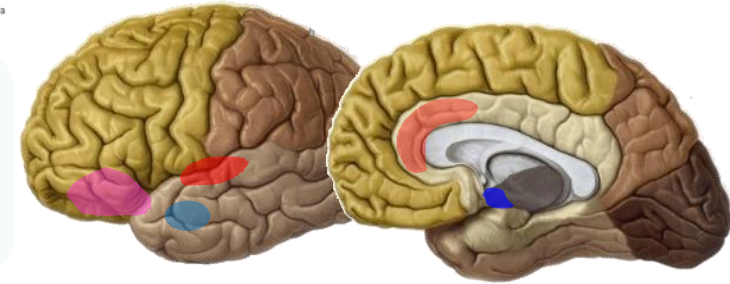
Renin-angiotensin-aldosteron



Front. Psychiatry, 18 April 2011 | doi: 10.3389/fpsy.2011.00016

"Tretthetsnettverk"?

Hvor viktig er målet for meg? «cost-benefit», belønning-
straff SMERTE



Evaluering av innsatsen som må til for å nå målet for en aktivitet

Andre nettverk i hjernebarken

Aktivert glia –
cytokiner dannet i CNS?

Tretthetsnettverk

Frykt, angst,
assosiasjoner,
depresjon..

Amygdala

Områder uten
blod-hjernebarriere

Via ryggmargen og thalamus

Blodbanen –
stoffer dannet ved
inflammasjon

Kjemoreseptorer

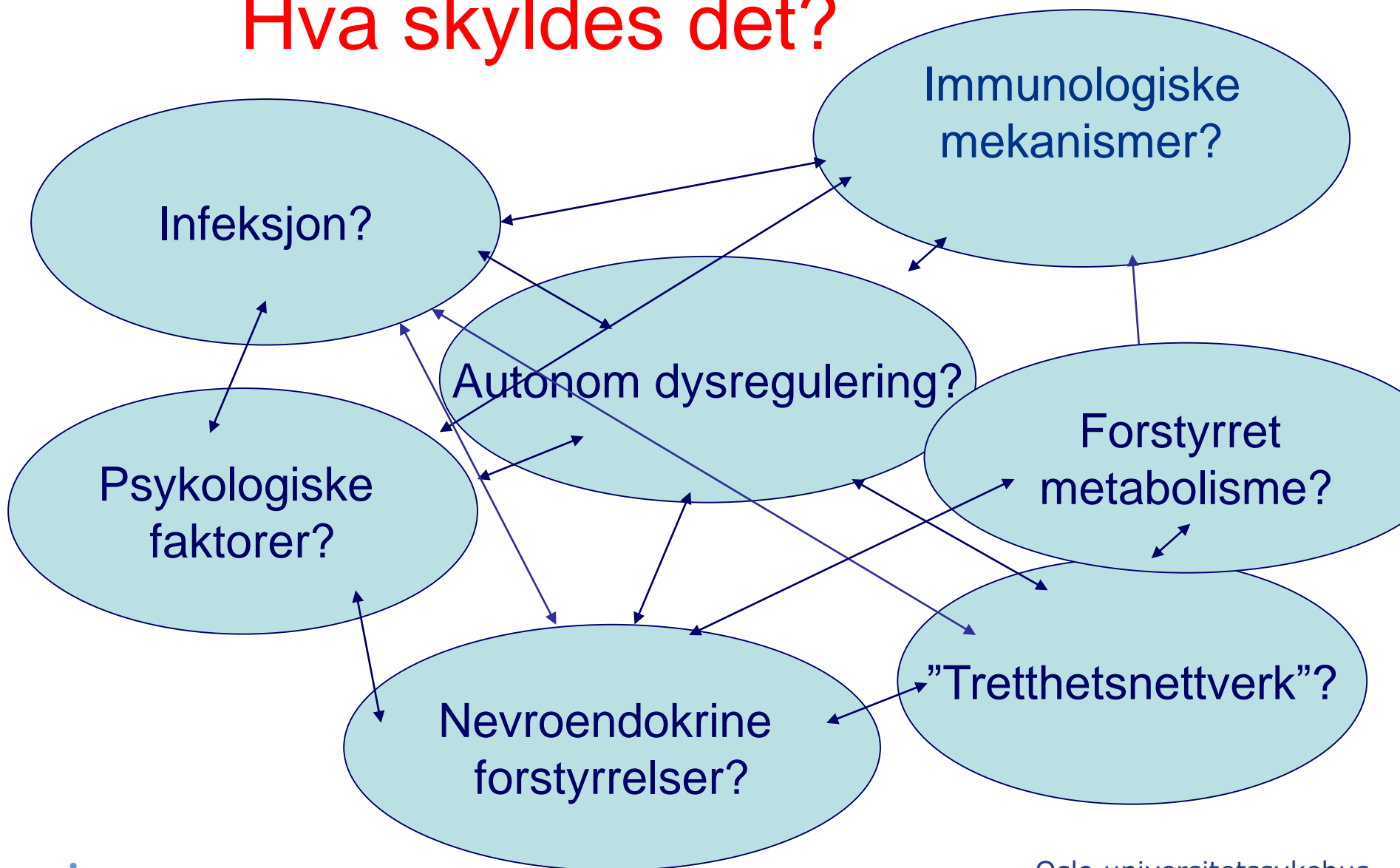
Forstyrret metabolisme?

- Kan symptomene forklares ut fra en svekket PDH?
 - *Fluge et al JCI Insight. 2016*
 - *doi: 10.1172/jci.insight.89376*
- Samme gruppe har gjort –omics studier og konkluderer:
 - *We suggest that elevated energy strain may result from exertion-triggered tissue hypoxia and lead to systemic metabolic adaptation and compensation. Through various mechanisms, such metabolic dysfunction represents a likely mediator of key symptoms in ME/CFS and possibly a target for supportive intervention.*
 - *Hoel et al JCI Insight 2021*
 - DOI: [10.1172/jci.insight.149217](https://doi.org/10.1172/jci.insight.149217)

—

CFS/ME

Hva skyldes det?

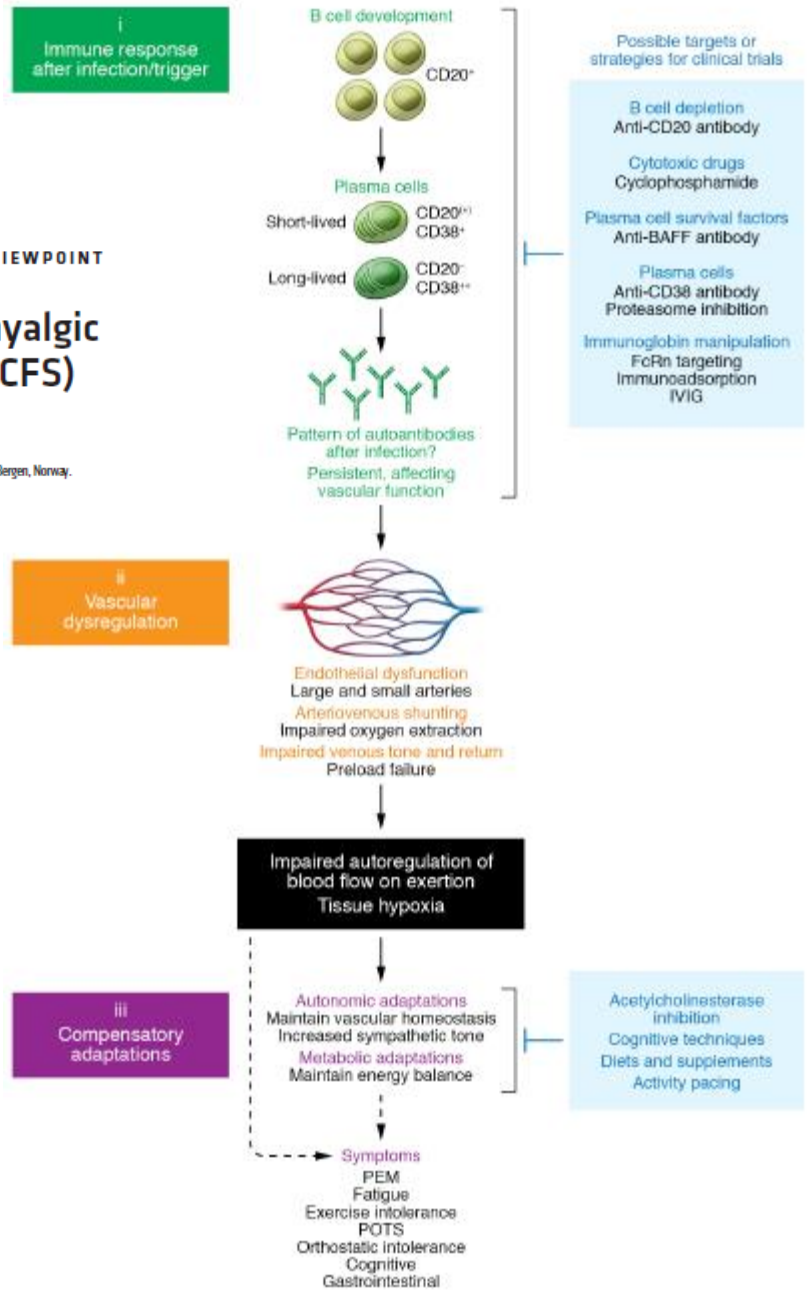


Pathomechanisms and possible interventions in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS)

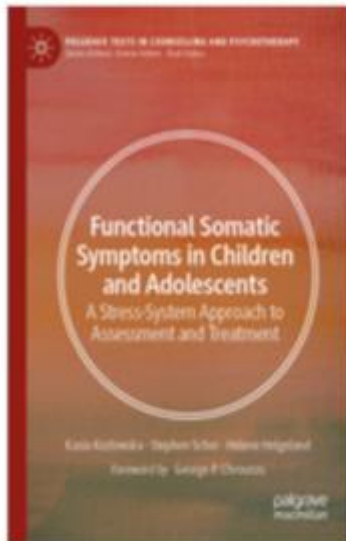
Øystein Fluge,^{1,2} Karl J. Tronstad,³ and Olav Mella^{1,2}

¹Department of Oncology and Medical Physics, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway; ²Department of Clinical Science and ³Department of Biomedicine, University of Bergen, Bergen, Norway.

VIEWPOINT



Palgrave Texts in Counselling and Psychotherapy



© 2020

Open Access

Functional Somatic Symptoms in Children and Adolescents

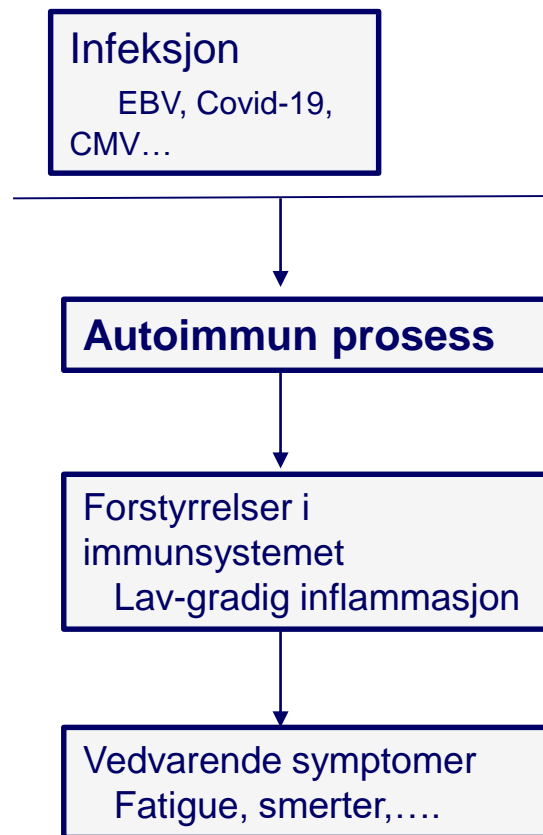
A Stress-System Approach to Assessment and Treatment

Authors: **Kozłowska**, Kasia, **Scher**, Stephen, **Helgeland**, Helene

Konkurrerende modeller (fritt ett V. Bruun Wyller)

Biomedisinsk modell

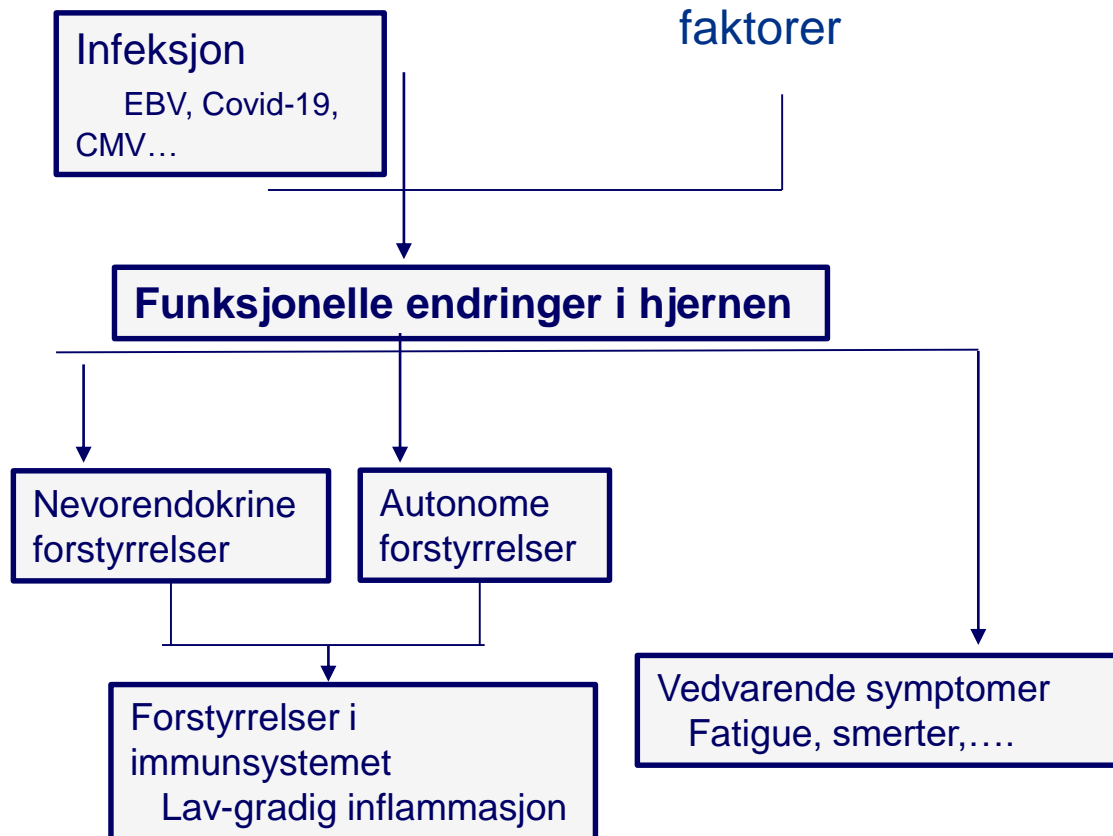
- Genetikk/epigenetikk



Biopsykososial modell

Genetikk/epigenetikk

Psykososiale faktorer



Når skal en tenke CFS/ME?

- Hva skiller CFS/ME fra "vanlig" slitenhet?
 - Varighet > 3 /6 måneder
 - Alvorlighetsgrad
 - Aktivitetsnivå redusert med minst 50 % sammenliknet med før sykdomsdebut
 - Utmattelsen forverres av mental, sosial eller fysisk anstrengelse (PEM)
 - Lindres ikke av hvile
 - Forverrelsen kan være forsinket med timer eller mer, og restitusjonstiden er forlenget
 - Ingen annen forklaring på pasientens symptomer

Når skal utredning starte?

- Når symptomene varer lengre og/eller er kraftigere enn forventet ut fra infeksjon/traume...
- Samtidig:
 - Gi informasjon om aktivitetsavpasning mtp PEM
 - Samtaler med fokus på mestring

Hvem utreder og stiller diagnosen?

Barn/unge

- I henhold til Nasjonal veileder:
 - Lokal barneavdeling

Voksne

- I henhold til Nasjonal veileder:
 - Spesialist i allmenntidmedisin
 - Spesialisthelsetjenesten skal være involvert mtp uføretrygd
 - Bør også kunne henvise til spesialisthelsetjenesten

CFS/ME

- Ingen etablerte biomarkører
- Diagnosen bygger på

Spesifikt sykdomsbilde

Eksklusjon av andre årsaker til fatigue



Utredning ved mistanke om CFS/ME

- Anamnese
 - Fri fortelling fra pasienten
 - Målrettet spørsmålsstilling
 - Spørreskjema evt som supplement (DePauls Questionnaire)
- Klinisk undersøkelse
- Supplerende undersøkelser

Utredning:

- Somatisk
 - Standardisert prøvebatteri som inkluderer blodprøver, urinprøve, rgt thorax, UL abdomen(MR caput og EEG)
 - Målrettede prøver ut fra symptomer (spinalpunksjon...)
 - Psykososial kartlegging
 - Differensialdiagnostisk vurdering
 - Kartlegging av underliggende psykososiale vansker ifht arbeid/skole/venner/familie/traumatisk belastning
 - Komorbiditet/tilleggs vansker som en må forholde seg til under behandling
 - Psykososiale forhold som kan motvirke bedring
 - Arbeide med motivasjon for psykologiske innfallsvinkler til behandling
- Nasjonal veileder 2014

Differensialdiagnoser

- Bipolar lidelse
- Schizofreni
- Alvorlig depresjon
- Anorexia nervosa
- Bulimia nervosa
- Autisme spekter lidelse
- ...
- Angst
- Dissosiasjon?
- Spilleavhengighet
- Maligne lidelser
- Alvorlige neurologiske tilstander
- Organsvikt
- Hypothyreose/hyperthyreose
- Coeliaki/inflammatorisk tarm
- Revmatiske tilstander
- Primære søvnforstyrrelser
- Medikamentbivirkninger
- Misbruk

Komorbide tilstander

- Mild/reaktiv angst og depresjon
- PTSD (eller differensialdiagnose)
- Dissosiasjon (eller differensialdiagnose)

- Fibromyalgi
- Restless legs syndrome
- POTS
- IBS
- Hypermobilitetssyndrom
- Tynnfiber nevropati
- Endometriose

Hvorfor er differensialdiagnostikk viktig? (Helene Gjone)

- Det er hos mange bedre somatisk enn psykiatrisk kartlegging (Tidsskr Nor Legeforen 2016; 136:227-32)
- Kan være for lett å sette CFS/ME-diagnose ved langvarig utmattelse
 - Problematisk ved behov for annen spesifikk behandling
- Viktig å tenke psykososial belastning, grad av psykosomatisk problematikk som fordrer arbeid med «energyver»
 - Kan en G93.3 diagnose blokkere og hindre tilfriskning??
 - Er nevrasteni eller somatoform autonom dysfunksjon en bedre beskrivelse der det er psykososial belastning??

Utfordring

- Differensialdiagnostikk kan være vanskelig
- Diagnose ”ferskvare”
 - Sykdomsbildet kan endre seg og gjøre andre diagnoser mer relevante
- Og når skal diagnosen fjernes?

Hvordan skal vi møte pasientene?

- Respekt
- Ta kroppen på alvor
 - Tilstand med store kroppslige plager
 - Mye bekymring for at «noe alvorlig er galt»
 - Mange opplever å ikke bli trodd
 - Og mange blir overlatt til seg selv...
- Sette av nok tid
- Ta ansvar for utredning/behandling/oppfølging
 - Pasient/pårørende får ansvar for egen behandling
 - Føler skyld når pasienten ikke blir frisk

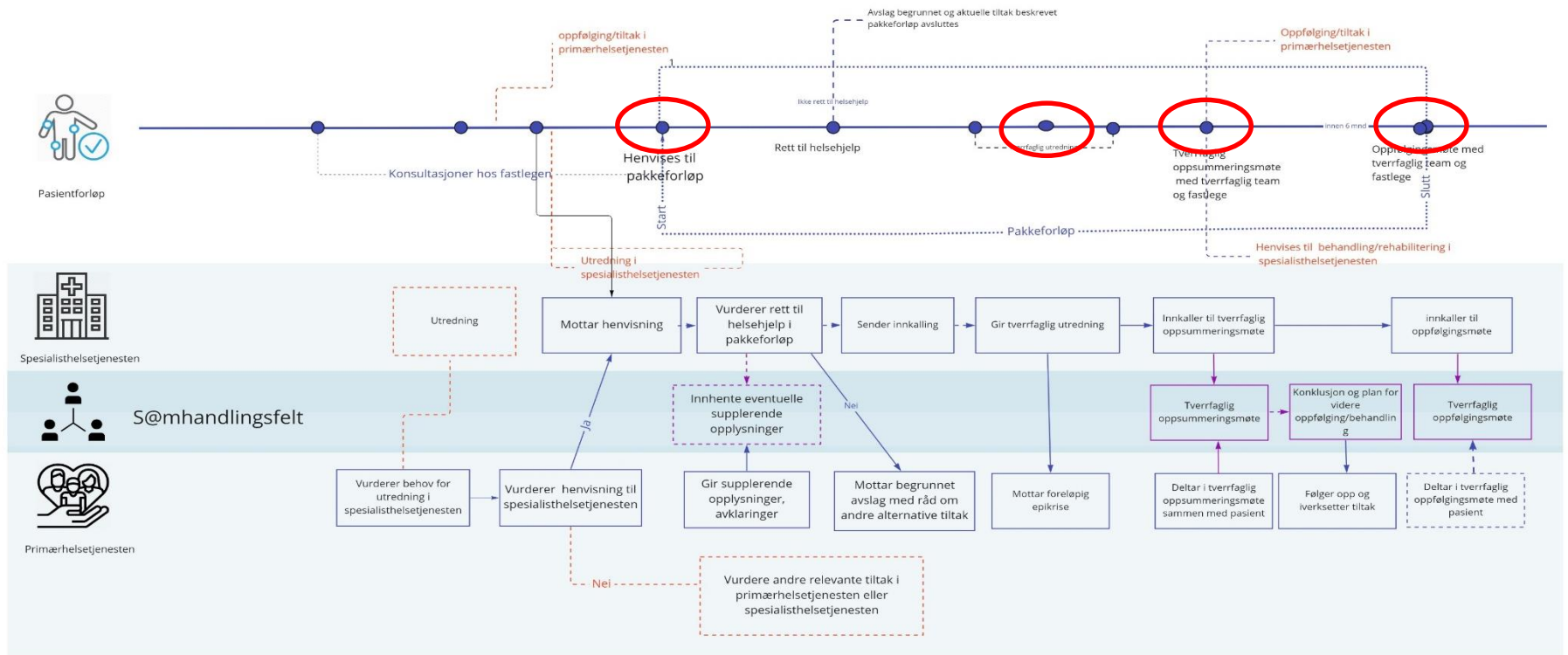
Unngå enten/eller tankegang....

- Dikotomisering i helsevesenet
 - Barnelege/fastlege finner ikke noe somatisk galt; henviser til BUP/DPS...
 - BUP/DPS finner ikke symptomer som tilsier psykiatrisk forklaring på plagene; henviser tilbake til somatiker.....

Hvilke diagnosekoder brukes?

- ***Postviralt utmattelsessyndrom – ICD-10 G 93.3***
Godartet myalgisk encephalomyelopati
- Nevrasteni – ICD 10 F 48.0
Tretthetssyndrom
- Uvelhet/tretthet ICD 10 R53
- Slapphet/tretthet ICPC-2 A04

Nasjonalt pasientforløp



Nasjonalt pasientforløp

- Pasienter >18 år
- Kan henvises spesialisthelsetjenesten dersom vanskelig diff diagnostikk, eller der det er behov for tverrfaglig vurdering
- Tverrfaglig team
 - Lege, psykolog, ergo, fysio
- Etter utredning samhandlingskonsultasjon med
 - Tverrfaglig team, fastlege, pasient, evt repr fra kommune/bydel
 - Oppsummering; forslag til tiltak
- Oppfølgende samhandlingskonsultasjon etter 6 mnd

- Forslaget sier lite om hva som bør skje i primærhelsetjenesten
- På oppdrag fra HOD er det satt ned en arbeidsgruppe med representanter fra alle RHF'ene som skal se på hvilken behandling/oppfølging pasienten bør få.

Takk for
oppmerksomheten!

