

Afdækning af evidens- grundlaget for diagnosticering og behandling af Myalgisk Encephalomyelitis/ Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)



Afdækning af evidensgrundlaget for diagnosticering og behandling af Myalgisk Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)

©DEFACTUM, Region Midtjylland, 2025

Sprog: Dansk

Version: 1.0

Versionsdato: 28. februar 2025

Udgivet af: DEFACTUM®, 2025

Rapporten er sat med: Verdana

ISBN: 978-87-93657-43-4 (pdf/elektronisk version)

Rapporten er udarbejdet af:
DEFACTUM, Region Midtjylland

Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Rapporten er udarbejdet med finansiel støtte fra:
Sundhedsstyrelsen

Denne publikation citeres således:

DEFACTUM. Afdækning af evidensgrundlaget for diagnosticering og behandling af Myalgisk Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS).
Aarhus: DEFACTUM, Region Midtjylland, 2025.

For yderligere oplysninger rettes henvendelse til:
DEFACTUM

Evald Krogs Gade 16A

8000 Aarhus C

E-mail: defactum@rm.dk

Hjemmeside: www.defactum.dk

Rapporten kan downloades fra www.defactum.dk.

Forord

Denne rapport omhandler Myalgisk Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS), en kompleks og ofte begrænsende sygdom, hvor det primære symptom er vedvarende træthed eller udmattelse, der ikke lindres ved hvile. For mange patienter har sygdommen en betydelig indvirkning på deres dagligdag og funktionsevne, hvilket understreger behovet for en systematisk tilgang til diagnostik og behandling.

Formålet med denne rapport er at afdække det aktuelle evidensgrundlag for diagnostik og behandling af ME/CFS gennem en systematisk litteraturgennemgang. Rapporten vil samle og analysere eksisterende nyere forskning for at belyse diagnostikken og behandlingen på området.

Litteraturgennemgangen er udarbejdet af DEFACTUM, Region Midtjylland, på vegne af Sundhedsstyrelsen.

En særlig tak rettes til interessegruppen, bestående af nationale og internationale eksperter, herunder forskere, læger, sundhedsfaglige repræsentanter samt patientforeninger, for deres værdifulde bidrag med viden, erfaringer og kvalificering af rapporten.

Endvidere rettes en stor tak til Sundhedsstyrelsen for finansieringen af dette arbejde.

Thomas Maribo
Forskningsleder
DEFACTUM, Region Midtjylland
Februar 2025

Indholdsfortegnelse

Ordliste	6
1 Resumé.....	8
1.1 Dansk resumé	8
1.2 Engelsk resumé	9
2 Hovedkonklusioner	10
3 Introduktion	14
3.1 Formål.....	14
4 Metode.....	16
4.1 Forberedelse af litteraturgennemgangen	16
4.1.1 Inklusions- og eksklusionskriterier	17
4.2 Litteratursøgning	18
4.2.1 Søgning efter grå litteratur.....	18
4.2.2 Udvalgelse af litteratur	19
4.2.3 Kvalitetsvurdering af litteratur	19
4.3 Præsentation af resultater	19
4.3.1 GRADE-vurdering og statistisk tilgang	20
5 Resultater	21
5.1 Resultater af søgning	21
5.1.1 Kvalitet af studier	22
5.2 Diagnosticering af ME/CFS	23
5.2.1 Nødvendige og yderligere symptomer.....	24
5.2.2 De danske retningslinjer	29
5.2.3 Manglende enighed om diagnostisk tilgang	29
5.2.4 Differentialdiagnostik.....	30
5.3 Delkonklusion på diagnostisk tilgang	30
5.4 Behandling af ME/CFS	31
5.4.1 Beskrivelse af interventioner og sammenligningsgrundlag	32
5.4.2 Beskrivelse af effektmål.....	35
5.4.3 Graderet genoptræning (GET).....	36
5.4.4 Kognitiv adfærdsterapi (CBT)	40
5.4.5 Pacing	43
5.4.6 Anden træning.....	43
5.4.7 Farmakologisk behandling	44
5.4.8 Kosttilskud	46

5.5	Delkonklusion på behandling	47
5.5.1	GRADE	47
6	Diskussion	49
6.1	Hovedresultater	49
6.2	Muligheder og begrænsninger ved litteraturgennemgangen	50
7	Referenceliste.....	52
8	Bilag	57

Ordliste

95 % CI	95 % konfidensinterval
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AMSTAR2	Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews
APT	Adaptive pacing theory
CBT	Cognitive behavioral theory / Kognitiv adfærdsteori
CCC	Canadian Consensus Criteria
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
Fatigue	Refererer til en vedvarende og subjektiv følelse af fysisk, mental eller emotionel udmattelse, som ikke forbedres proportionelt ved hvile eller søvn. Det adskiller sig fra almindelig træthed, der opstår som en naturlig reaktion på fysisk aktivitet eller mangel på søvn, idet fatigue kan være kronisk og invaliderende
GET	Graded exercise theory / Gradueret træningsterapi
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HTA	Health Technology Assessment
ICC	International Consensus Criteria
ICD-10	International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Version.
ICD-11	International Classification of Diseases and Related Health Problems, 11. Version.
IOM	Institute of Medicine
ME/CFS	Myalgisk encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (kronisk træthedssyndrom)
MD	Mean difference / Gennemsnitlig forskel
NAM	National Academy of Medicine
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
PEF	Post-exertional fatigue
PEM	Post-exertional malaise
PENE	Post-exertional neuroimmune exhaustion
PICO	Population, Intervention/index test, Comparison, Outcome
PRISMA	The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis
RCT	Randomized Controlled trial / Randomiseret kontrolleret studie
RoB2	Cochranes Risk of Bias værktøj, version 2
SMD	Standard mean difference
SMC	Specialist medical care / Sædvanlig behandling / Sædvanlig praksis
SKS	Sundhedsvæsenets Klassifikationssystem

TAU	Treatment as usual
WHO	World Health Organization

1 Resumé

1.1 Dansk resumé

Baggrund

Myalgisk encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (kronisk træthedssyndrom) (ME/CFS) er en kompleks sygdom, hvor hovedsymptomet er udtalt træthed eller udmattelse. Diagnostikken er udfordret af brugen af forskelligartede diagnostiske kriterier og fraværet af valide biomarkører. Prævalensen varierer afhængigt af de anvendte diagnosekriterier. Sygdommen forekommer hyppigere hos kvinder end mænd.

Formålet med denne litteraturgennemgang er at afdække den eksisterende evidens for diagnostik og behandling af ME/CFS hos voksne. Dette inkluderer en vurdering af kliniske undersøgelser, parakliniske tests og diagnostiske kriterier samt effekten af farmakologiske og non-farmakologiske behandlinger.

Metode

Denne kvantitative litteraturgennemgang er opdelt i to dele. Første del omhandler diagnostik af ME/CFS hos voksne, mens anden del fokuserer på behandling af ME/CFS hos voksne. Evidensen er indsamlet gennem en systematisk søgeproces, udvælgelse og dataekstraktion. Resultater rapporteres både narrativt og gennem metaanalyser på effektmål, hvor det er meto- disk relevant. Kvaliteten af de inkluderede studier samt tilliden til resultater er vurderet.

Resultater

Der er ikke identificeret studier, der bidrager med væsentlig ny viden om diagnostiske metoder til at understøtte klinikere i diagnosticeringen af ME/CFS. Der er heller ikke fundet biomarkører eller pålidelige tests, der kan indgå som del af diagnosticeringsprocessen.

I forhold til behandling viser gradueret træningsterapi (GET) en moderat positiv effekt i forhold til fatigue, men resultaterne er usikre ved langtidsopfølgning. Der er små forbedringer i fysisk funktion, og der er ikke fundet forskelle i uønskede hændelser mellem behandlingsgrupper og kontrolgrupper. Kognitiv adfærdsterapi (CBT) viser en moderat positiv effekt på fatigue både på kort og lang sigt. Pacing har kortvarige effekter på fatigue, men begrænset langvarig effekt. Andre træningsmetoder viser signifikant forbedring i fatigue. Der er ikke fundet en veletableret farmakologisk behandling, men duloxetin og melatonin viser positive effekter på fatigue, og guanidinoeddikesyre kan muligvis reducere mental fatigue.

Diskussion/konklusion

I denne rapport præsenteres resultaterne af en systematisk litteraturgennemgang af eksisterende forskning om ME/CFS. Opsummerende viser litteraturgennemgangen at visse behandlinger synes at have en positiv effekt på patienter med ME/CFS. Selvom evidensen for langtidseffekter er usikker, indikerer resultaterne, at interventioner som GET og CBT kan føre til forbedringer i symptomer som fatigue og i fysisk funktion.

En begrænsning ved evidensgrundlaget er, at de anvendte diagnostiske kriterier varierer mellem studierne, hvilket kan påvirke resultaterne og reducere generaliserbarheden. Desuden er langtidsopfølgningen af behandlingsresultaterne usikker. Fraværet af valide biomarkører og ensartet anvendelse af diagnostiske kriterier understreger nødvendigheden af at opnå større enighed inden for det diagnostiske område. Derudover er der et behov for at styrke den eksisterende viden om behandlingsmuligheder gennem velgennemførte, randomiserede studier.

1.2 Engelsk resumé

Background

Myalgic encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) is a complex disease characterized primarily by pronounced fatigue or exhaustion. Diagnosis is challenged by the use of diverse diagnostic criteria and the absence of valid biomarkers. Prevalence varies depending on the diagnostic criteria applied, and the condition is more frequently observed in women than in men.

The aim of this literature review is to assess the existing evidence on the diagnosis and treatment of ME/CFS in adults. This includes an evaluation of clinical examinations, paraclinical tests, and diagnostic criteria, as well as the efficacy of pharmacological and non-pharmacological treatments.

Method

This quantitative literature review is divided into two parts. The first part addresses the diagnosis of ME/CFS in adults, while the second part focuses on the treatment of ME/CFS in adults. The evidence is collected through a systematic search process, selection, and data extraction. Findings are reported both narratively and through meta-analyses of effect measures where methodologically appropriate. The quality of the included studies and the confidence in the results were assessed.

Results

No studies were found that significantly advance knowledge of diagnostic methods to assist clinicians in diagnosing ME/CFS. Additionally, no biomarkers or reliable tests were identified for inclusion in the diagnostic process.

Graded exercise therapy (GET) showed a moderate positive effect on fatigue; however, the long-term results remain uncertain. Small improvements in physical function were observed, and no significant differences in adverse events were found between treatment and control groups. Cognitive behavioral therapy (CBT) demonstrates a moderate positive effect on fatigue in both the short and long term. Pacing had short-term effects on fatigue but limited long-term impact. Other exercise-based interventions showed significant improvements in fatigue. No well-established pharmacological treatments were identified, although duloxetine and melatonin showed positive effects on fatigue. Guanidinoacetic acid may potentially reduce mental fatigue.

Discussion/Conclusion

This report presents the findings of a systematic literature review on existing research related to ME/CFS. Overall, the review indicates that certain treatments appear to have a positive effect on patients with ME/CFS. Although the evidence for long-term effects remains uncertain, the results suggest that interventions such as GET and CBT may lead to improvements in symptoms such as fatigue and physical function.

A key limitation of the evidence base is the variation in diagnostic criteria used across studies, which may influence results and reduce generalizability. Additionally, long-term follow-up on treatment outcomes remains uncertain, and in most studies, participant blinding has not been possible, potentially introducing bias. The absence of valid biomarkers and the inconsistent application of diagnostic criteria highlight the need for greater consensus within the diagnostic field. Furthermore, there is a need to enhance current knowledge on treatment options through well-conducted, randomized studies.

2 Hovedkonklusioner

Denne litteraturgennemgang har til formål at afdække evidensgrundlaget for diagnostik og behandling af myalgisk encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (kronisk træthedssyndrom) (ME/CFS). Konklusionerne i rapporten er baseret på 27 studier og guidelines, heraf 7 inden for det diagnostiske område samt 18 randomiserede kontrollerede studier (RCT-studier) og 2 systematiske reviews inden for behandlingsområdet.

Diagnostik

Formålet var at undersøge evidensgrundlaget for specifikke tests og undersøgelser, der kan støtte klinikere i at differentiere ME/CFS fra andre sygdomme.

Der blev ikke identificeret valide biomarkører eller pålidelige kliniske tests til dette formål, og ingen diagnostiske valideringsstudier blev fundet, hvorved det forbliver usikkert, hvor pålidelige de forskellige eksisterende og benyttede diagnosekriterier er i forhold til at afgrænse ME/CFS. Der er ikke enighed om, hvilke diagnostiske kriterier, der bør anvendes i klinisk praksis. Således varierer brugen af de diagnostiske kriterier også i de inkluderede studier, og ME/CFS afgrænses derfor i nærværende rapport ud fra de specifikke kriterier, som hvert studie har benyttet. Der er behov for forskning, der bl.a. systematisk undersøger de diagnostiske kriteriers følsomhed og reproducerbarhed.

Behandling

Formålet var at undersøge evidensgrundlaget for effekten af farmakologisk og non-farmakologisk behandling hos patienter med ME/CFS. Evidensgrundlaget er beskrevet under følgende overskrifter: Graderet træningsterapi (GET), kognitiv adfærdsterapi (CBT), pacing, anden træning, farmakologisk behandling og kosttilskud.

Graderet træningsterapi (GET)

Resultaterne vedrørende behandling med GET er baseret på et systematisk review og tre RCT-studier.

Fatigue

Litteraturgennemgangen viste, at interventioner omhandlende GET er virksomme og reducerer fatigue (se ordliste) ved behandlingens afslutning. Baseret på et systematisk review samt to RCT-studier med i alt 1.039 deltagere, viste den opdaterede metaanalyse en samlet moderat effekt (SMD: -0,63 (95 % CI: -0,92; -0,35)) til fordel for deltagere, der modtog GET sammenlignet med deltagere i en kontrolgruppe. Tilliden til effektestimatet er moderat (jf. GRADE¹; 5.5.1.).

Ved langtidsopfølgning (50-72 uger) er der usikkerhed omkring resultaterne (SMD: -0,49 (95 % CI: -1,06; 0,08)). Effekten svarer her til en moderat forbedring i fatigue, men er ikke statistisk signifikant. Tilliden til effektestimatet er lav.

¹ GRADE-systemet benyttes til at vurdere vores tillid til effektestimater/evidensen. Ved moderat tillid til effektestimatet, vil den sande effekt sandsynligvis være tæt på effektestimatet, men der er en risiko for, at den sande effekt i virkeligheden er anderledes end effektestimatet. Ved lav tillid kan den sande effekt være væsentlig anderledes end effektestimatet, og ved meget lav tillid, kan den sande effekt meget vel tænkes at være væsentlig anderledes end effektestimatet.

Bivirkninger og uønskede hændelser

De inkluderede studier viste, at GET kun giver få alvorlige bivirkninger eller uønskede hændelser, og de er ligeligt fordelt mellem grupperne. Evidensgrundlaget er vurderet som værende meget lavt.

Fysisk funktion

Baseret på fem studier med i alt 924 deltagere, viste analysen, at GET sandsynligvis forbedrer fysisk funktion mere end en passiv kontrol ved korttidsopfølgning (MD: -11,60 (95 % CI: -20,60; -2,61), skala: 0-100). Ved langtidsopfølgning tyder det på, at træningsterapi kan forbedre fysisk funktion mere end sædvanlig behandling (MD: -11,74 (95 % CI: -28,21; 4,74), skala: 0-100). Dette resultat er baseret på fire studier med i alt 779 deltagere, og effekten er ikke statistisk signifikant. Tilliden til effektestimater er lav.

Smerte

I ét studie fandtes signifikante forbedringer i muskelsmerter ved GET sammenlignet med specialist medical care (SMC) (sædvanlig praksis), mens effekten på ledsmerter ikke var signifikant. Et Cochrane-review viste ingen signifikante forskelle mellem GET og kontrolgruppen og konkluderede, at det fortsat er uklart, om GET har en effekt på smerte. Evidensgrundlaget er vurderet meget lavt.

Depression, angst og søvn

Der fandtes ikke nogen statistisk signifikant effekt ved GET på depression og angst ved behandlingens afslutning eller ved langtidsopfølgning. Evidensgrundlaget er vurderet meget lavt. Derimod kan træning muligvis give en mindre forbedring på søvn på både kort (MD: -1,49 (95 % CI: -2,95; -0,02), skala: 0-20) og lang sigt (MD: -2,04 (95 % CI: -3,48; -0,23), skala: 0-20), men stor variation mellem studierne skaber usikkerhed om effekten. Tilliden til disse estimater blev vurderet lav.

Kognitiv adfærdsterapi (CBT)

Resultaterne vedrørende behandling med CBT er baseret på et systematisk review fra 2024 og et RCT-studie.

Fatigue

Litteraturgennemgangen viste, at interventioner omhandlende CBT, der har som primært formål at mindske fatigue, er virksomme ved afslutning af behandlingen samt ved langtidsopfølgning. Resultaterne fra et systematisk review med i alt 2.015 deltagere, viste en signifikant effekt af CBT på fatigue umiddelbart efter behandling (SMD: -0,52 (95 % CI: -0,69; -0,35)) og ved langtidsopfølgning (gennemsnit 31 uger) (SMD: -0,41 (95 % CI: -0,65; -0,18)). Efter mere end to år var forskellen mellem CBT og kontrolbehandling ikke længere statistisk signifikant, hverken efter 2 år (SMD: -0,21 (95 % CI: -0,47; 0,05)) eller efter 3,5 år (SMD: 0,12 (95 % CI: -0,23; 0,47)). Tilliden til effektestimater er henholdsvis moderat og lav.

Selvvurderet helbred (funktionsevne og livskvalitet)

I samme review fandtes, at selvvurderet helbred forbedredes med CBT (SMD: 0,29 (95 % CI: 0,11; 0,47)), mens forskellen mellem grupperne ikke forblev signifikant ved langtidsopfølgning (SMD: 0,15 (95 % CI: -0,18; 0,47)). Tilliden til effektestimater er henholdsvis lav og meget lav.

Angst og depression

CBT havde en signifikant effekt på depression umiddelbart efter behandling (SMD: -0,36 (95 % CI: -0,55; -0,17)), men ikke ved langtidsopfølgning (SMD: -0,15 (95 % CI: -0,31; 0,00)). Tilliden til evidensgrundlaget er henholdsvis moderat og meget lav. For angst fandtes en signifikant effekt både efter behandling (SMD: -0,36 (95 % CI: -0,62; -0,07)) og ved langtidsopfølgning (SMD: -0,20 (95 % CI: -0,36; -0,03)). Tilliden til effektestimater er henholdsvis moderat og lav.

Pacing

Resultaterne fra tre RCT-studier, hvor tre forskellige tilgange til pacing blev undersøgt indikerer, at pacing-baserede interventioner kan have kortvarige positive effekter på fatigue og fysisk funktion, mens langsigtede fordele er usikre. De tre studier var alle af lav til moderat kvalitet.

Anden træning

I tre RCT-studier undersøgte andre træningsbaserede interventioner. Litteraturgennemgangen viste, at forskellige typer af træningsbaserede interventioner kan reducere fatigue.

I et studie fandtes signifikant forbedring i fatigue ved en online multikomponent intervention, FATIGUEWALK, sammenlignet med sædvanlig behandling. Studiet var af høj kvalitet. I et andet studie deltog deltagerne i en tværfaglig rehabiliteringsbehandling, der ligeledes reducerede fatigue mest i interventionsgruppen. Studiet var af moderat kvalitet. I et tredje studie blev effekten af hjertefrekvensvariabilitets-biofeedback (HRV-BF) undersøgt sammenlignet med GET. Begge interventioner reducerede fatigue signifikant, dog uden nogen forskel mellem grupperne. Studiet var af lav kvalitet.

Farmakologisk behandling

Der er inkluderet fem RCT-studier, hvor fem forskellige medicinske præparater blev undersøgt: Duloxetine, KPAX002 (methylphenidat), melatonin, OSU6162 (monoaminerg stabilisator) og rituximab. Forfatterne i hver af de fem studier ønskede at undersøge effekten af det givne præparat i forhold til fatigue hos patienter med ME/CFS, hvoraf de i to af studierne fandt en signifikant forbedring af to typer af fatigue. Brugen af duloxetine viste en positiv effekt på mental træthed, mens brugen af melatonin i kombination med zink forbedrede den enkeltes opfattelse af fysisk fatigue. Begge studier var af lav kvalitet. De øvrige tre studier fandt ikke nogen signifikant effekt på fatigue eller subgrupper heraf ved brug af henholdsvis KPAX002, OSU6162 og rituximab. Disse studier var af moderat til høj kvalitet.

Kosttilskud

I fire RCT-studier undersøgte effekten af forskellige kosttilskud: CoQ10 og NADH, guanidinoeddikesyre (GAA) og vitamin D3. Studiet omkring guanidinoeddikesyre viste reduktion af mental fatigue. Studiet var af lav kvalitet. De øvrige studier, viste ikke en positiv effekt på fatigue, som . Disse studier var af lav til høj kvalitet.

Sammenfattende

Sammenfattende for diagnostik: Der er ikke identificeret nye metoder eller tilført væsentlig ny viden om den diagnostiske tilgang til ME/CFS. Der savnes stadig valide biomarkører og pålidelige tests, der kan adskille ME/CFS fra andre lignende sygdomme. Litteraturen viste en

stor variation i både de diagnostiske kriterier og de symptomer, der observeres inden for disse kriterier, hvilket peger på et behov for yderligere forskning i kriteriernes følsomhed og reproducerbarhed. Manglende enighed om valg af diagnostiske kriterier kan desuden medføre en uensartet diagnostisk praksis og behandling.

Sammenfattende for behandling: Graderet træningsterapi (GET) reducerer fatigue på kort sigt og forbedrer sandsynligvis den fysiske funktion. Langtidseffekterne forbliver usikre. Kognitiv adfærdsterapi (CBT) mindsker fatigue umiddelbart på kort sigt og ved langtidsopfølgning (gennemsnit 31 uger), men ikke på længere sigt (mere end to år). Tilliden til evidensen er lav til moderat. CBT har dertil vist sig at have en positiv effekt på selvvalueret helbred, angst og depression på kort sigt. Tilliden til evidensen er her lav til moderat.

Litteraturgennemgangen tyder desuden på, at pacing kan give kortsigtede forbedringer på fatigue og fysisk funktion, mens der på længere sigt ikke observeres væsentlige forskelle mellem interventions- og kontrolgrupper. Dertil tyder det på at forskellige typer af træningsbaserede interventioner kan reducere fatigue. Duloxetine og guanidinoeddikesyre kan muligvis reducere mental træthed, mens melatonin i kombination med zink potentielt kan mindske fysisk træthed. Øvrige farmakologiske og kosttilskudsbaserede behandlinger, der er blevet undersøgt, har ikke vist nogen signifikant effekt. Kvaliteten af studier inden for pacing, farmakologi, kosttilskud og anden træning er lav til høj. Tilliden til evidensen er begrænset af, at der inden for disse fire områder kun er fundet og rapporteret ét enkelt studie per intervention med undtagelse af én kosttilskudsbaseret behandling.

3 Introduktion

ME/CFS er en kompleks sygdom, hvor det primære symptom er udtalt træthed eller udmattelse. Det er vanskeligt at estimere prævalensen af sygdommen, blandt andet på grund af stor variation i anvendte diagnosekriterier. Et dansk befolkningsstudie viste, at cirka 1 % af studiets deltagere har diagnosen ME/CFS, mens internationale studier rapporterer en forekomst på op til cirka 6 % (1, 2). Sygdommen forekommer op til tre gange hyppigere blandt kvinder end blandt mænd. Ifølge et norsk registerstudie rammer sygdommen både børn og voksne og har et gennemsnitligt frembrud i aldersgruppen 30-39 år (3). Øvrige symptomer kan omfatte influenzalignende symptomer, søvnforstyrrelser, smerter i led og muskler, kraftnedsættelse samt kognitive vanskeligheder, såsom koncentrationsbesvær, svækket korttids hukommelse og langsom reaktionsevne. Symptomernes sværhedsgrad er så udtalte, at de ikke blot kan forklares som en almindelig reaktion på fysisk, kognitiv eller social aktivitet.

Patienter med ME/CFS udgør en heterogen gruppe med stor individuel variation i sværhedsgrad af symptomer (4, 5). Også hos den enkelte patient kan graden og alvorlighed af symptomer variere fra dag til dag eller over længere perioder. Symptomerne strækker sig fra mild ME/CFS, hvor patienterne kan opretholde almindelige hverdagsfunktioner med nogle begrænsninger; over moderat ME/CFS, hvor patienterne er begrænsede i alle daglige aktiviteter, har reduceret mobilitet og oplever udtalt træthed; til svær/meget svær ME/CFS, hvor patienterne har omfattende fysiske og kognitive symptomer, ofte er sengeliggende og er afhængige af pleje (6, 7). Der er således stor individuel variation i, hvordan sygdommen påvirker patientens funktionsevne. På tværs af patientgruppen ses en påvirkning af almindelige dagligdagsaktiviteter, arbejdsliv, uddannelse, familieliv og sociale relationer.

Diagnostikken hviler på symptombeskrivelser og eksklusion af differentialdiagnoser (8). Multiple diagnostiske kriterier, udfordringer med afgrænsning i forhold til differentialdiagnoser og usikkerhed omkring behandling udfordrer både patienter og sundhedsvæsenet (5).

I forlængelse heraf oplever mange patienter at blive mødt med begrænset forståelse for deres symptomer i sundhedsvæsenet, og de oplever deres vej til diagnosticering som besværlig, langvarig og belastende. Ifølge en rapport fra det amerikanske Institute of Medicine (IOM) mangler der bred sundhedsfaglig konsensus om ME/CFS, hvilket ofte resulterer i, at patienter gennemgår langvarige og ukoordinerede udredningsforløb (1).

Sundhedsstyrelsen ønsker en samlet vidensafdækning af evidens og erfaringer med ME/CFS. Som led i denne afdækning ønskes en litteraturgennemgang af nuværende evidensgrundlag for diagnostik og behandling af ME/CFS. Denne litteraturgennemgang omhandler således udelukkende sygdommen ME/CFS.

3.1 Formål

Evidens for udredning og diagnosticering af ME/CFS hos voksne:

- Hvilken evidens findes der for anvendelse af kliniske undersøgelser, parakliniske tests og diagnostiske kriterier ved mistanke om ME/CFS?

Evidens for behandling af ME/CFS hos voksne:

- Hvilken evidens findes der for effekten af farmakologisk behandling til voksne med ME/CFS?

- Hvilken evidens findes der for effekten af non-farmakologisk behandling (fx kognitiv adfærdsterapi (CBT), gradueret genoptræning (GET), aktivitetstilpasning/energiforvaltningsterapi, kost/kosttilskud) til voksne med ME/CFS?
- Hvilken evidens findes der for effekten af en kombination af farmakologisk og non-farmakologisk behandling til voksne med ME/CFS?

4 Metode

Nærværende kvantitative litteraturgennemgang er opdelt i to dele. Første del omhandler udredning og diagnosticering af ME/CFS hos voksne og anden del omhandler behandling af ME/CFS hos voksne.

I første del er formålet systematisk at afdække nuværende vidensniveau i forhold til diagnostik af voksne med mistanke om ME/CFS. Der gennemføres i denne del ikke metaanalyser eller GRADE-vurderinger (se nedenfor). Udfordringer og muligheder, der kan være i forbindelse med diagnostik af voksne med ME/CFS ønskes afdækket, og evidensgrundlaget belyst. Første del er udarbejdet med udgangspunkt i PRISMA-udvidelsen for scoping reviews (9), som er med til at sikre en systematisk og transparent gennemgang. I anden del af rapporten ønskes evidensen for behandling af ME/CFS hos voksne afdækket. Denne del er udarbejdet på baggrund af "The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis" (PRISMA) (10). Denne ramme for den systematiske litteraturgennemgang har til formål at indsamle al empirisk evidens (RCT-studier), ud fra forudbestemte kriterier for at besvare specifikke forskningsspørgsmål. Der anvendes eksplícitte og systematiske metoder designet til at minimere bias resulterende i mere pålidelige fund (11).

Overordnet er der således gennemført en systematisk søgning og udvælgelse af litteraturen, vurdering af risiko for bias samt dataekstraktion og opsamling på litteraturen. Vedrørende behandling af ME/CFS er der desuden, i det omfang det har været muligt, afrapporteret og foretaget en vurdering af den overordnede kvalitet af evidensen ved hjælp af GRADE (quality (or certainty) of evidence) (12), og der er gennemført metaanalyser på effektmål, hvor det er metodisk relevant af sammenstille studier.

Afdækning af evidensgrundlaget for udredning og behandling af ME/CFS er udarbejdet af et tværfagligt forskerteam fra DEFACTUM, Region Midtjylland og Klinik for Socialmedicin og Rehabilitering i Region Midtjylland. Der har været tilknyttet en interessegruppe bestående af nationale og internationale eksperter, herunder forskere, lægefaglige miljøer, repræsentanter fra sundhedsfaglige miljøer samt patientforeninger. Der har været afholdt to møder med interessegruppen.

4.1 Forberedelse af litteraturgennemgangen

Med henblik på at udvikle en nøjagtig søgestrategi og systematisk udvælge de relevante referencer var det afgørende først at præcisere, hvad der skulle undersøges (afgrænse emnet). I dette projekt er afgrænsningen foretaget ved hjælp af PICO, som står for "Population, Intervention, Comparison, Outcome" (13), når det omhandlede studier omkring interventioner og behandling. Det er en struktureret tilgang til litteratursøgning, hvor man definerer de vigtigste elementer i et forskningsspørgsmål med henblik på at præcisere søgningen og identificere relevant litteratur. I forbindelse med den diagnostiske litteraturgennemgang står PICO for "Population, Index test, Comparator, Outcome" (se Tabel 1). Det blev anvendt til at strukturere og præcisere søgningen efter relevant litteratur om diagnostiske tests eller procedurer (14). En klar definition af PICO var særlig vigtig, da patientgruppen, diagnostik og behandling varierede betydeligt og indeholdt stor kompleksitet. ME/CFS er defineret ved de kriterier, der er benyttet i den eksisterende litteratur, og afspejler den metodologiske tilgang, som hvert studie har fulgt. Således står litteraturgennemgangen på det datagrundlag der kan afdækkes.

Nedenstående PICO er præciseret for både diagnostik- og behandlingsområdet.

Tabel 1. Afgrænsning af PICO

Diagnostik	Behandling
Population: Voksne med symptomer på / mistanke om ME/CFS.	Population: Voksne med ME/CFS.
Index test (diagnostisk tilgang/diagnostisk workup): Kliniske undersøgelser og/eller tests der kan benyttes ved diagnostik af ME/CFS. Diagnostisk tilgang ønskes også tilnærmet bl.a. ved at indsamle viden om diagnostiske kriterier.	Intervention: Interventioner, der har til formål at helbrede eller lindre symptomer ved ME/CFS helt eller delvist (fx livsstilsændringer, fysisk genoptræning, psykoterapi, farmakologisk behandling, pacing).
Comparator (sammenligningsgrundlag): Dette beskriver den diagnostiske tilgang/proces, som der sammenlignes med. Disse diagnostiske strategier belyses mhp. at vurdere, hvilken proces der fører til den mest korrekte diagnose, som bør følges op over tid.	Comparison (sammenligningsgrundlag): Sammenligningsgrundlag af interesse er primært sædvanlig praksis (treatment as usual), men der kan også sammenlignes med andre typer behandling
Outcome (effekt mål): Reproducerbarhed eller lignende effektforhold. Sensitivitet og specificitet af givne tests*.	Outcome (effekt mål): Fx fatigue, livskvalitet, fysisk funktion, smerter, bivirkninger ved behandling. Fatigue er et centralt effekt mål, men der afgrænses ikke i forhold til bestemte effektmål, netop for at give en mere nuanceret forståelse af behandlingseffekter og afdække alle, for patienten, relevante effektforhold.

* Det skal bemærkes, at disse ofte ikke er rapporteret, da der på nuværende tidspunkt ikke eksisterer nogen guldstandard eller enkelttest, der kan afgrænse ME/CFS fra raske/andre diagnosegrupper.

4.1.1 Inklusions- og eksklusionskriterier

Udover inklusionskriterierne, demonstreret ved PICO, er inklusions- og eksklusionskriterier anvendt. Litteraturgennemgangen er målrettet voksne ≥ 18 år.

Tabel 2. Inklusions- og eksklusionskriterier

Diagnostik	Behandling
Inklusionskriterier: <i>Studietyper:</i> Videnskabelige peer-reviewed kvantitative diagnostiske studier. Relevante (europæiske) guidelines/HTA rapporter fra større anerkendte institutioner og systematiske opsamlinger. <i>Oprindelsesland:</i> Europæiske, australske samt nordamerikanske studier blev inkluderet. <i>Publikationsår:</i> Studier eller guidelines publiceret i perioden 1. januar 2014 til juni 2024. Systematiske opsamlinger (efter 2014) der samler op på litteraturen før denne periode. <i>Sprog:</i> Engelsk, Dansk, Norsk og Svensk.	Inklusionskriterier <i>Studietyper:</i> Videnskabelige peer-reviewed kvantitative studier, dvs. randomiserede kontrollerede studier*, samt systematiske reviews som samler op på disse studietyper**. Relevante (europæiske) guidelines/HTA rapporter fra større anerkendte institutioner. <i>Oprindelsesland:</i> Europæiske, australske samt nordamerikanske studier. <i>Publikationsår:</i> Studier eller guidelines publiceret i perioden 1. januar 2014 til juni 2024. Systematiske opsamlinger (efter 2014) der samler op på litteraturen før denne periode***. <i>Sprog:</i> Engelsk, Dansk, Norsk og Svensk.
Eksklusionskriterier <i>Population:</i> Børn og unge under 18 år. <i>Studietyper:</i> Kvalitative studier, bogkapitler, conferenceabstracts, protokoller, ikke-	Eksklusionskriterier <i>Population:</i> Børn og unge under 18 år. <i>Studietyper:</i> Kvalitative studier, ikke kontrollerede studier, ikke-randomiserede studier samt prospektive og retrospektive

systematiske oversigtsartikler. Studier < 5 deltagere i diagnosegruppe Ikke relevante primærdiagnoser	kohortestudier, case-control studier og analytiske tværsnitsstudier (se inklusionskriterier), bogkapitler, conferenceabstracts, protokoller samt ikke-systematiske oversigtsartikler. Studier < 5 deltagere i interventionsgruppen. Kausalstudier. Prognostiske studier. Covid-studier. Dyrestudier. In-vitro studier. Phd-afhandlinger. Ikke peer reviewede studier. Studier som omhandler patofysiologi.
---	--

* Initialt blev der også inkluderet ikke-randomiserede kontrollerede studier samt prospektive og retrospektive kontrollerede kohortestudier, case-control studier og andre analytiske tværsnitsstudier. Omfanget af relevante RCT-studier medførte dog at disse studiedesigns efterfølgende blev ekskluderet. Dette er normal procedure i forbindelse med udarbejdelse af en systematisk litteraturgennemgang og er beskrevet i protokollen til litteraturgennemgangen. Det er acceptabelt at ekskludere ikke-randomiserede studier, hvis der er tilstrækkeligt med RCT-studier til at besvare opstillede spørgsmål. RCT-studier anses generelt for at være mere pålidelige og mindre påvirket af bias sammenlignet med ikke-randomiserede studier (15).

** Litteraturgrundlaget er således baseret på primære studier og systematiske reviews, der samler op på primære studier (16) samt guidelines (Note: primærstudier refererer til de randomiserede kontrollerede studier, der er inkluderet i litteraturgennemgangen).

*** Når man udfører en systematisk litteratursøgning inden for sundhedsområdet, er det almindeligt at datofælgelse søgningen, hvilket her er de seneste 10 år for at sikre, at den mest aktuelle evidens inkluderes (17). Dette betyder, at både RCT-studier og systematiske reviews fra denne periode medtages. Det er dog vigtigt at bemærke, at der i systematiske reviews, selvom de er publiceret inden for de seneste 10 år, kan være medtaget primærstudier, der er ældre end 10 år.

4.2 Litteratursøgning

Med udgangspunkt i projektets formål, PICO samt inklusions- og eksklusionskriterier blev der udarbejdet specifikke søgestrategier for hver database. Søgningen havde til formål at identificere relevante publikationer i følgende databaser: Psychinfo, PubMed, GoogleScholar, Embase, Web of Science og Cochrane Library. Der blev anvendt kontrollerede emneord (MeSH-termer) for at sikre, at alle relevante studier blev medtaget, samt fritestord. Der blev udvalgt en række relevante søgetermer primært for "population" og "intervention"/"diagnostisk tilgang", som indenfor konceptet blev kombineret med den booleske operator "OR", og mellem koncepterne med operatoren "AND" for at sikre en tilpas følsomhed i søgningen. Derudover blev guidelines og HTA-rapporter (grå litteratur) identificeret ved google-søgning og brug af databaser/kilder, bl.a. GIN-databasen, Sundhedsstyrelsen, AHRQ og NICE – se 4.2.1. Yderligere studier blev identificeret gennem eksperter og en gennemgang af de inkluderede studiers referencelister. Søgprocessen, herunder søgestrategi og udvælgelse af søgetermer, blev udarbejdet i tæt samarbejde med en forskningsbibliotekar fra AU Library, Aarhus Universitet, på baggrund af søgeprotokollen. De detaljerede søgestrategier opbevares som dokumentation.

4.2.1 Søgning efter grå litteratur

Inklusion af grå litteratur bidrager til yderligere identifikation af viden og minimerer risikoen for publikationsbias (18). I oktober 2024 blev der gennemført en søgning efter grå litteratur, som i denne sammenhæng omfattede kliniske retningslinjer og medicinske teknologivurderinger.

Søgningen blev udført på en række databaser og hjemmesider indeholdende grå litteratur:

- EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu>)
- Sundhedsstyrelsen (<https://www.sst.dk>)
- E-Dok (<https://pri.rm.dk>, <https://e-dok.rm.dk>, <https://ekstern.infonet.regionsyddanmark.dk>, <https://dok.regionsjaelland.dk>)
- INAHTA (<https://www.inahta.org>)
- CADTH (<https://searchfilters.cadth.ca>)

- Centre for Reviews and Dissemination (<https://www.york.ac.uk/inst/crd>)
- NHS (<https://www.nhs.uk>)
- NICE (<https://www.nice.org.uk>)
- Sundhed.dk (<https://www.sundhed.dk>)
- SBU (Sverige) (<https://www.sbu.se>)
- GIN Database (<https://www.gin.net>)
- FHI (Norge) (<https://www.fhi.no>)
- Google (<https://www.google.com>)

Følgende søgeord blev benyttet i forbindelse med grå litteratur: Myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome, ME/CFS, Funktionelle lidelser, Kronisk træthedssyndrom og Kronisk træthetssyndrom.

Søgeresultaterne blev screenet på titel- og abstractniveau af én reviewer, som vurderede det overordnede indhold. I tilfælde af usikkerhed blev publikationerne inkluderet i det videre arbejde.

4.2.2 Udvælgelse af litteratur

De identificerede referencer blev overført til Covidence-plattformen (19). Efter fjernelse af dubletter blev de resterende referencer indledningsvis screenet på titel- og abstractniveau af én reviewer med fokus på det generelle indhold (17). I tvivlstilfælde blev publikationer inkluderet i det videre arbejde. Efterfølgende blev de resterende referencer screenet på titel- og abstractniveau af to reviewere uafhængigt af hinanden i overensstemmelse med de forudbestemte inklusions- og eksklusionskriterier. Referencer, hvoraf det tydeligt fremgik, at inklusionskriterierne ikke var opfyldt, blev udelukket. De resterende referencer blev derefter evalueret på fuldttekstniveau af to reviewere, stadig uafhængigt af hinanden. Beslutninger om inklusion blev foretaget ved konsensus, og hvis det var nødvendigt, blev en tredje reviewer inddraget for at drøfte eventuelle uoverensstemmelser. Årsagerne til eksklusion af alle fuldttekststudier er dokumenteret. Inklusion og eksklusion af studier er præsenteret i et PRISMA Flowdiagram (se Figur 1). Referencerne blev importeret til og håndteret i referencehåndteringsværktøjet EndNote (20).

4.2.3 Kvalitetsvurdering af litteratur

Risikoen for bias i de inkluderede studier blev vurderet ved hjælp af tjeklister. Tjeklisterne er tilpasset det konkrete studiedesign. Cochranes Risk of Bias 2 (RoB 2) blev anvendt til vurdering af RCT-studier (21). Studier bidrager normalt med flere resultater/effektmål til en systematisk gennemgang, og det kan være nødvendigt at foretage flere risk-of-bias vurderinger af samme studie for hvert effektmål (22). Risk-of-bias er dog i nærværende litteraturgennemgang som udgangspunkt vurderet for alle relevante effektmål i et studie, da samme metodologiske forhold gør sig gældende for alle effektmål. De Risk of Bias vurderinger der er gennemført på originalstudier i de to inkluderede systematiske reviews af Larun et al. og Bermpohl et al. (23, 24) gentages ikke i denne her litteraturgennemgang, da de to systematiske reviews er vurderet af høj kvalitet, og man derfor accepterer deres vurderinger (bilag 2) (25). AMSTAR2 er benyttet til vurdering af systematiske reviews (26). Kvalitetsvurderinger blev udført af to reviewere. Der er udarbejdet "risk af bias"-tabeller, som præsenterer resultatet af kvalitetsvurderingerne i Bilag 2.

4.3 Præsentation af resultater

Resultaterne af litteraturgennemgangen præsenteres både narrativt og i tabelform.

Der er for diagnostik- og behandlingsdelen udført en narrativ fortolkning af evidensen samt via GRADE systemet – se 4.3.1. Jf. Tabel 1 er sammenligningsgrundlaget for interventioner

sædvanlig praksis eller placebobehandling, alternativt anden behandling, hvis der ikke er en "passiv" kontrolgruppe. Derudover omtales potentielle begrænsninger ved studierne og litteraturgennemgangen.

For behandlingsafsnittet udtrækkes relevante data fra de inkluderede studier og vises i et dataekstraktionsskema. Følgende informationer er udtrukket: Forfattere, årstal, studiedesign, oprindelsesland, formål, population/antal, alder, køn, diagnose(r), interventionstyper/diagnostisk tilgang, kontekst, effektmål, måleredskaber, resultater (angivet som effektstørrelse (standard mean difference - SMD) fx Cohens D eller gennemsnitlige effektforskelle samt signifikansforhold). Dette giver desuden et overblik over variationen i studierne samt muligheden for at vurdere overføringsværdien til en dansk kontekst. Jf. Tabel 1 er der ikke på forhånd afgrænset til bestemte effektmål; de effektmål der ofte omtales er bl.a. træthed, fysisk funktion, livskvalitet og smerte. Det refereres, hvorvidt det er primære eller sekundære effektmål der rapporteres, såfremt dette er angivet i studierne. Der er stor variation i anvendte måleredskaber og hvorledes effektestimater præsenteres. Dette er anført i oversigtstabellerne (Bilag 1).

Nedenfor beskrives de metoder, der desuden er benyttet i litteraturgennemgangen om behandling.

4.3.1 GRADE-vurdering og statistisk tilgang

Ved besvarelse af undersøgelsesspørgsmål er Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (12) anvendt, hvor relevant, til at vurdere evidensgrundlaget for de kliniske spørgsmål og effektmål. Det gælder særligt, når flere studier kan sammenstilles i forhold til interventioner, der er sammenlignelige (27), med særlig fokus på primære effektmål². Hvis det er muligt at revidere allerede gennemførte GRADE-vurderinger med nye data gøres dette jf. Cochrane-håndbogen (25). Ligeledes angives eventuelle og relevante GRADE-resultater direkte fra de inkluderede systematiske reviews. Vurdering ved GRADE anføres som tillid til evidensgrundlaget. De steder, hvor evidensen vurderes på baggrund af kun ét studie anføres kvaliteten af studiet og usikkerhed på estimatet³.

Derudover er der gennemført nye metaanalyser, såfremt datagrundlaget tillader det. Gennemførte metaanalyser blev udarbejdet i en 'random-effekt' model, som tog højde for variation både inden for og mellem studier. Homogeniteten af studierne blev vurderet ved hjælp af en Q-test og kvantificeret gennem I²-indekset. I²-indekset angiver den procentdel af den samlede variation mellem studier, der kan tilskrives inkonsistens (heterogenitet) snarere end tilfældige variationer. Metaanalyser blev udført via Review Manager (RevMan) (Cochrane Collaboration) (28). En tosidet p-værdi på $\leq 0,05$ (og 95 % konfidensinterval) blev betragtet som statistisk signifikant i alle analyser. Effektestimaterne i metaanalyserne blev angivet som standardiserede gennemsnitlige forskelle (SMD), eller som gennemsnitlige forskelle (mean difference, MD) mellem deltagere, der modtog interventioner, og deltagere i kontrolgrupper. SMD benyttes ofte som effektestimat, da det muliggør, at studier der benytter forskellige måleskalaer kan kombineres i en metaanalyse. Hvor SMD blev anvendt, blev effektstørrelser kategoriseret således: mellem 0,2 og 0,5 som små, mellem 0,5 og 0,8 som moderate og over 0,8 som store. Opdatering af eksisterende metanalyser med nye data blev foretaget med udgangspunkt i de eksisterende metaanalyser og inkluderede data fra nyere studier (25, 29, 30).

² GRADE-systemet kan være mest hensigtsmæssigt at anvende når der foreligger flere sammenlignelige studier indenfor et område, bl.a. er det for enkeltstudier ikke muligt at vurdere inkonsistens og kun i mindre grad publikationsbias. Der anvendes derfor ikke GRADE når kun ét studie foreligger indenfor et område; i stedet rapporteres kvaliteten af enkeltstudier, signifikansforhold, og evt. overføringsværdi (fx via beskrivelse af patientgruppe) for at sikre en transparent vurdering af evidensen.

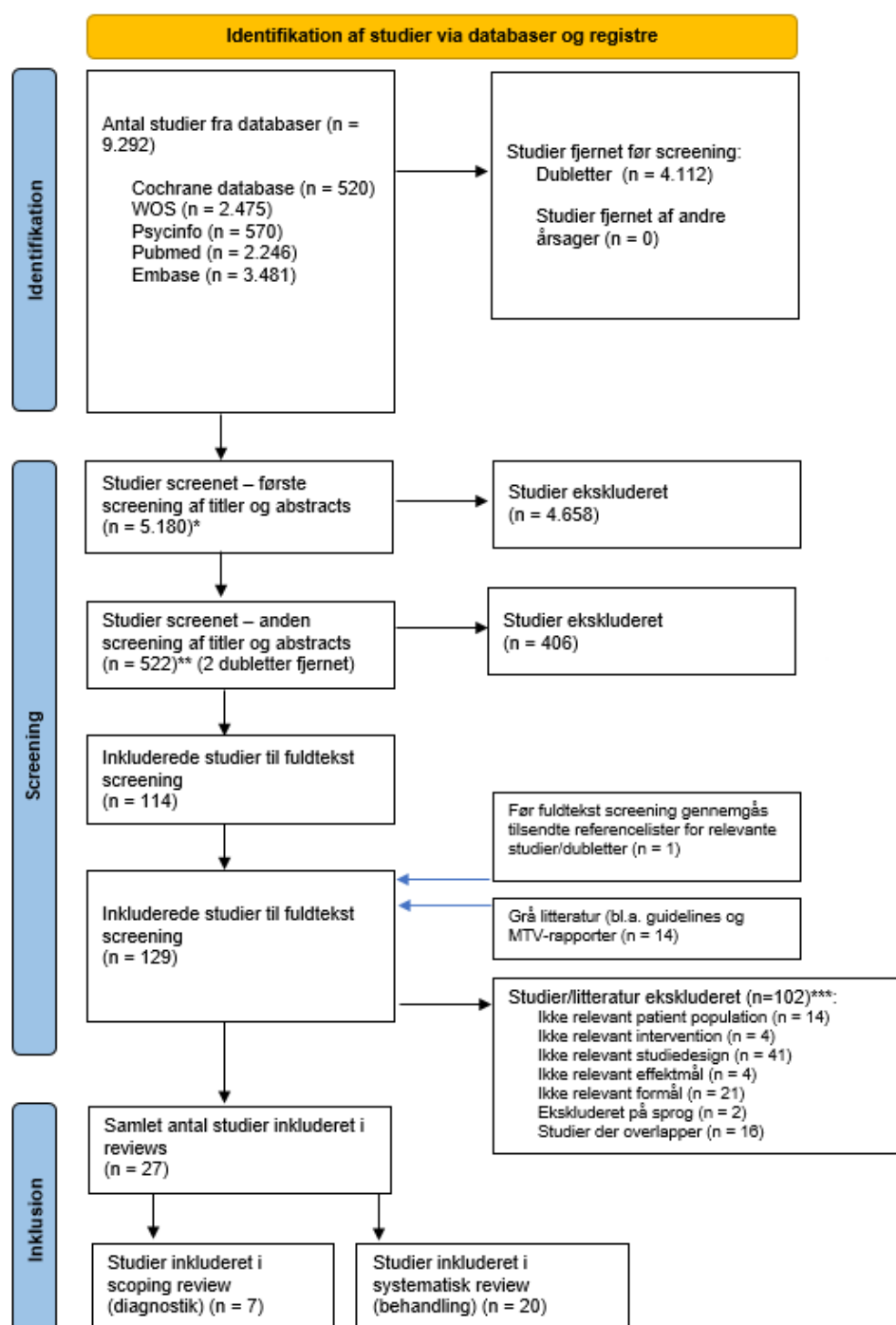
³ Patientgruppen, interventioner og effektmål er bredt afgrænset og evidensgrundlaget reduceres ikke i nogen analyser på baggrund af indirekte evidens (se GRADE).

5 Resultater

5.1 Resultater af søgning

Der blev identificeret 5.180 publikationer gennem den systematiske litteratursøgning efter fjernelse af dubletter. Dertil blev inkluderet 14 referencer via søgning på grå litteratur (se afsnit 5.1.1.) og én reference blev inkluderet via tilsendte referencer fra interessenter. Resultaterne er opsummeret i PRISMA flowdiagram (Figur 1).

Figur 1. PRISMA flowdiagram.



* Den indledende screening blev foretaget af én person, jf. Cochrane-Håndbogen afsnit 4.6.4 (17).
 ** Anden screening blev foretaget af to personer, der arbejdede uafhængigt af hinanden for at afgøre, om hvert enkelt studie opfyldte in- og eksklusionskriterier.
 *** Studier kan udelukkes af flere årsager. Primære årsag angives her.

Fra: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71 (31)

I alt blev 27 studier, herunder guidelines, inkluderet i litteraturgennemgangen. Der fandtes et tilstrækkeligt antal RCT-studier og systematiske reviews til at vurdere effekt af interventioner, hvorfor bl.a. kohortestudier og case-kontrol studier blev ekskluderet. Syv studier og guidelines blev inkluderet ved gennemgang af det diagnostiske område, og 20 studier blev inkluderet ved gennemgang af behandlingsområdet. Litteraturgennemgangen inkluderer som nævnt både systematiske reviews og primærstudier jf. inklusions- og eksklusionskriterier (se afsnit 4.1.1.), og alle relevante studier har i forbindelse med fuldtekstscrening gennemgået en omfattende udvælgelsesproces for blandt andet at forhindre overlap/dobbelttælling af resultater. Primærstudier refererer til de RCT-studier, der er inkluderet i litteraturgennemgangen. Således resulterede den endelige inklusion i følgende:

Diagnostik: To systematiske reviews (32, 33), et systematisk komparativt studie af diagnostiske kriterier (34), en medicinsk teknologivurdering (35) og tre guidelines (1, 6, 8).

Behandling:

- GET: Et systematisk review (23), tre primære studier (36-38).
- CBT: Et systematisk review (24), et primærstudie (36).
- Pacing: Tre primære studier (39-41).
- Anden træning: Tre primære studier (42-44).
- Farmakologisk behandling: Fem primære studier (45-49).
- Kosttilskud: Fire primære studier (50-53).

Alle behandlingsstudier præsenteres i Bilag 1.

Geografisk var de fleste primærstudier fra Europa (jf. bilag 1), mens de resterende inkluderede studier var fra Nordamerika. De fleste studier havde små deltagergrupper, og inkluderede færre end 100 deltagere. De kriterier der oftest blev oplyst som diagnosekriterier var CDC 1994 / Fukuda-kriterierne (72 %) (se Tabel 4).

De inkluderede patientgrupper og interventioner beskrives i Bilag 1 og under de respektive afsnit. Variationen og konsekvenserne af variationen i diagnostiske kriterier og interventioner beskrives løbende samt i afsnit 5.4.1. Effektmål beskrives i afsnit 5.4.2.

5.1.1 Kvalitet af studier

Kvalitetsvurdering af studier kan ses i Bilag 2. Kvaliteten af de inkluderede enkelt RCT-studier er vurderet til at variere fra lav til høj, mens kvaliteten af de to inkluderede systematiske reviews vurderes som værende høj. For RCT-studierne var den primære årsag til nedjustering af kvaliteten manglende blinding i forhold til studier omhandlende forskellige typer af træning eller kognitiv adfærdsterapi, hvor det ofte ikke er muligt at blinde deltagerne. Ligeledes rejste fraværet af blinding bekymring om dets potentielle indvirkning på de selvrapporterede psykometriske målinger i disse studier. Her er der risiko for, at deltagernes viden om, hvilken behandling de modtager, kan påvirke deres svar. Derudover medførte frafald i en del studier risiko for bias og derfor en nedjustering af kvaliteten.

5.2 Diagnosticering af ME/CFS

Formålet med dette afsnit er blandt andet at afdække evidensen for anvendelse af tests og undersøgelser ved diagnosticeringen af ME/CFS på baggrund af litteraturen/videnskabelige studier, herunder identificere eventuelle nye diagnostiske metoder eller løsninger, som kan bidrage til en mere præcis afgrænsning af sygdommen.

Der blev i nærværende litteraturgennemgang ikke identificeret relevante studier, der validerer nye biomarkører, tests, billeddiagnostik eller metoder, der kan imødekomme en diagnostisk afgrænsning af ME/CFS. Der blev således ikke fundet studier, der præsenterer entydige biomarkører eller diagnostiske test, der pålideligt kan skelne ME/CFS fra andre sygdomme eller bekræfte diagnosen med høj grad af sikkerhed, eller studier, der beskriver afprøvede og validerede diagnostiske tests. Ligeledes blev der ikke fundet relevante studier, der undersøger diagnostiske kriteriers reproducerbarhed eller følsomhed, der i mangel af valide tests kan understøtte en ensartet og standardiseret tilgang til diagnostik af ME/CFS (32). Det er således ikke muligt på baggrund af litteraturgennemgangen at besvare spørgsmålet om, hvilke tests, der bør indgå i forbindelse med diagnosticering af ME/CFS.

Således beror diagnostikken af ME/CFS på nuværende tidspunkt på en række forskellige diagnostiske kriterier, som er udviklet for at afgrænse sygdommens karakteristiske symptomer fra andre tilstande. I litteraturen bruges forskellige betegnelser, såsom casedefinitioner og diagnosekriterier. I denne rapport anvendes betegnelsen "diagnostiske kriterier".

En grundig systematisk gennemgang af foreliggende evidensgrundlag resulterede i inklusion af fire studier (32-35), som systematisk afdækker diagnostiske kriterier for ME/CFS. Derudover er der inkluderet tre rapporter/guidelines (1, 6, 8). Disse studier benyttes i forbindelse med gennemgang af diagnostiske kriterier. Dermed inkluderes ingen diagnostiske studier, men alene studier, der har til formål at give et overblik over og sammenligne eksisterende diagnostiske kriterier. Vi kvalitetsvurderede ikke studier, der blot opsummerer eksisterende diagnostiske kriterier, da de ikke producerer ny empirisk evidens eller analyserer kriteriernes anvendelighed, validitet eller reproducerbarhed.

Der refereres desuden til andre rapporter/studier i forhold til definitioner og afgrænsninger af diagnostiske kriterier med henblik på at tilføre den nødvendige detaljeringsgrad til beskrivelserne. Det skal desuden bemærkes, at der er stor variation og uenighed i forhold til de måleskalaer og tests, der benyttes til at vurdere de diagnostiske kriterier. I Tabel 3 beskrives de måleskalaer, der benyttes i de inkluderede studier.

I det følgende afsnit undersøges den overordnede diagnostiske tilgang til ME/CFS med fokus på brugen af diagnostiske kriterier. Dette vil give et overblik over den nuværende litteratur og belyse behovet for yderligere forskning, der kan bidrage til at udvikle mere præcise diagnostiske metoder.

Tabel 3 indeholder en fyldestgørende, men ikke udtømmende, oversigt over offentliggjorte definitioner: CDC Holmes 1988, Oxford 1991, CDC 1994 / Fukuda-kriterierne, Canadian Consensus Criteria (CCC 2003), NICE Clinical Guidelines (NICE 2007), Revideret Canadian Consensus Criteria (den reviderede CCC 2010), International Consensus Criteria (ICC 2011), Institute of Medicine (IOM 2015), NICE Clinical Guidelines (NICE 2021) og ICD-10/ICD-11 (1, 6, 54-62). De diagnostiske kriterier, der er medtaget, er de oftest anvendte kriterier i de inkluderede studier samt dem, der er bredt anvendt i klinisk praksis og forskning. Visse diagnostiske kriterier optræder ikke, da de er anvendt i begrænset omfang. Tabel 3 beskriver forfatter/institution, sygdom, varighed af symptomer, beskrivelse af fatigue, hvorvidt post-exertionel malaise (PEM) er påkrævet, beskrivelse af funktion samt sekundære symptomer og antal for hver af de diagnostiske kriterier.

De mest gennemgående symptomer på tværs af de forskellige diagnostiske kriterier omfatter vedvarende træthed, PEM, søvnforstyrrelser og kognitive vanskeligheder. Derudover nævnes

blandt andet ondt i halsen, muskel- og ledsmerter, hovedpine og ømme lymfeknuder. De følgende underafsnit sammenligner nogle af de centrale komponenter i de forskellige diagnostiske kriterier.

5.2.1 Nødvendige og yderligere symptomer

De eksisterende diagnostiske kriterier fokuserer på symptom mønstre, der ligner hinanden, men de adskiller sig fra hinanden i antallet af symptomer, der kræves for at stille diagnosen, og måden, hvorpå disse symptomer defineres.

CDC 1994 / Fukuda-kriterierne og NICE 2007 anvender en simpel tilgang til diagnosticering (56, 58). Begge kriterier kræver vedvarende træthed med et nyt eller klart angivet begyndelsestidspunkt. NICE 2007 kræver desuden ét yderligere symptom fra en liste over ti øvrige symptomer (58), mens CDC 1994 / Fukuda-kriterierne kræver fire yderligere symptomer fra en liste med i alt otte symptomer (56). IOM 2015 kræver mindst én af to definerede symptomer (1). CDC Holmes 1988, CCC 2003, den reviderede CCC 2010 og ICC 2011) er mere komplekse, idet de opdeler symptomer i kategorier og kræver et fastsat antal symptomer fra hver kategori (54, 57, 59, 60).

NICE guidelines fra 2021 adskiller sig både fra den tidligere version fra 2007 og fra de øvrige diagnostiske kriterier ved krav om, at specifikke og på forhånd fastsatte symptomer alle skal være til stede for at stille diagnosen: PEM, ikke-opkvikkende søvn og/eller søvnforstyrrelser samt kognitive vanskeligheder (6).

Ifølge Oxford-kriterierne (1991) kan symptomer som muskelsmerter og søvnforstyrrelser være til stede, men er ikke nødvendige for at stille diagnosen CFS efter disse diagnostiske kriterier (55).

Samlet kræver de fleste diagnostiske kriterier, at symptomerne har været til stede i mindst 6 måneder (1, 54-57, 59, 61, 62). NICE guidelines adskiller sig ved i 2007 at stille krav til en varighed af symptomer på mindst 4 måneder, og i de reviderede NICE guidelines fra 2021 blev det yderligere reduceret til 3 måneder (6, 58). ICC bygger videre på CCC, men adskiller sig ved at fjerne kravet om symptomvarighed på 6 måneder (60). I stedet kan diagnosen stilles, hvis de nødvendige symptomer er til stede, og kliniske undersøgelser har udelukket andre årsager, uden tidskrav (60).

Fatigue

Et gennemgående symptom på tværs af de diagnostiske kriterier er fatigue, hvor definitionen kun varierer i begrænset omfang. For at opfylde kriterierne for ME/CFS skal fatigue være ikke-livslang, vedvarende og/eller tilbagevendende samt ikke kunne forklares af andre sygdomme (1, 6, 54-62).

Post-exertional malaise (PEM)

En fremtrædende forskel på tværs af de diagnostiske kriterier er, hvorvidt PEM er påkrævet. PEM beskrives som en forværring af symptomer, der opstår som en direkte reaktion på mental eller fysisk anstrengelse, som tidligere blev tolereret (63). Det indebærer en intens følelse af træthed, ofte forsinket, der kan vare i timer eller dage efter anstrengelse.

CCC 2003, den reviderede CCC 2010, ICC 2011, IOM 2015 og NICE 2021 har alle krav om tilstedeværelsen af PEM (1, 6, 57, 59, 60) (omtalt i ICC 2011 som post-exertionel neuroimmun udmattelse, PENE). I CDC Holmes 1988 og CDC 1994 / Fukuda-kriterierne er PEM ikke et nødvendigt kriterie, som derfor ikke nødvendigvis skal være til stede for at stille diagnosen (54, 56). I NICE guidelines fra 2007 anvendes betegnelsen post-exertional fatigue (PEF), som adskiller sig fra PEM ved ikke nødvendigvis at være knyttet til en konkret episode med fysisk eller mental anstrengelse. I NICE 2007 omtales PEM/PEF ikke som et selvstændigt

symptom, men snarere som en karakteristisk af den fatigue, der kræves (58).

Søvnforstyrrelser

Søvnproblemer er et andet centralt symptom, der nævnes i de fleste diagnostiske kriterier (1, 6, 54-62). Ofte bruges betegnelsen søvnforstyrrelser, mens andre lignende udtryk som søvnproblemer også anvendes. I nogle diagnostiske kriterier er søvnforstyrrelser et nødvendigt symptom for at stille diagnosen (6, 57, 59), mens det i andre kan være et af flere mulige symptomer, der skal være til stede for at få diagnosen (1, 54-56, 58, 60).

CCC 2003 og den reviderede CCC 2010 stiller krav om søvnforstyrrelser som en forudsætning for at stille diagnosen (57, 59). NICE 2021 kræver ligeledes tilstedeværelse af søvnproblemer, men her specificeres, at det skal være ikke-opfriskende søvn og/eller søvnforstyrrelser (6). I CDC Holmes 1988, Oxford 1991, CDC 1994 / Fukuda-kriterierne, NICE 2007, ICC 2011 og IOM 2015 kan søvnforstyrrelser blot være et af flere af de symptomer, der skal være til stede, men ikke et nødvendigt krav for at få stillet diagnosen (1, 54-56, 58, 60).

Kognitive vanskeligheder

Kognitive vanskeligheder som eksempelvis koncentrations- eller hukommelsesbesvær nævnes i de fleste af de diagnostiske kriterier (1, 6, 54, 56-60). I CDC Holmes 1988, CDC 1994 / Fukuda-kriterierne, CCC 2003, den reviderede CCC 2010, NICE 2007, ICC 2011 og IOM 2015 optræder kognitive vanskeligheder på en liste af symptomer, der kan være til stede (1, 54, 56-60). NICE 2021 er den eneste, der stiller krav om kognitive vanskeligheder som et nødvendigt symptom for at stille diagnosen (6).

Smerte

Smarter, i forskellige former, såsom hovedpine samt muskel- og ledsmerter, er et gennemgående symptom i mange af de diagnostiske kriterier (54-60). Tilstedeværelsen af smerte er dog kun et krav i CCC 2003 og i den reviderede version af CCC 2010 (57, 59). I CDC Holmes 1988, Oxford 1991, CDC 1994 / Fukuda-kriterierne, NICE 2007 og ICC 2011 optræder hovedpine samt muskel- og ledsmerter som en del af en liste over symptomer, der kan være til stede (54-56, 58, 60). I disse kriterier kræves det, at et bestemt antal symptomer fra listen er til stede (med undtagelse af Oxford 1991), men de specificerer ikke, hvilke symptomer der er de mest væsentlige. Smerte er derimod ikke nævnt i symptomlisten i hverken IOM 2015 eller NICE 2021 (1, 6).

Tabel 3. Overblik over diagnostiske kriterier ¹.

Diagnostiske kriterier	Forfatter/ institution	Sygdom ²	Varighed af symptomer	Fatigue	Post-Exertional Malaise (PEM)	Funktion	Sekundære symptomer og antal
CDC Holmes 1988 (54)	Holmes 1988, Centers for Disease Control and Prevention (CDC)	CFS	Mindst 6 måneder	Vedvarende eller tilbagevendende fatigue	Ikke et nødvendigt kriterium	50 % forringet	Seks ud af 11 symptomkriterier (let feber, ondt i halsen, ømme lymfeknuder, uforklaret generel muskelsvaghed, muskelsmerter, langvarig (mindst 24 timer) generel træthed efter fysisk aktivitet, hovedpine, ledsmerter, neuropsykologiske gener (én eller flere af følgende: lysfølsomhed, forbigående synsforstyrrelser, hukommelsestab, overdreven irritabilitet, forvirring, tankeproblemer, koncentrationsbesvær, depression), søvnforstyrrelser, beskrivelse af hovedsymptomkomplekset som oprindeligt udviklende sig over få timer til få dage (dette er ikke et sandt symptom, men kan anses for at være ækvivalent med ovenstående symptomer for at opfylde kravene i det diagnostiske kriterie) og mindst 2 af de 3 fysiske kriterier (let feber, ikke-eksudativ faryngitis, ømme lymfeknuder); eller mindst 8 ud af 11 symptomkriterier
Oxford 1991 (55)	Sharpe 1991	CFS (+PIFS)	Mindst 6 måneder	Vedvarende fatigue (være til stede mindst 50 % af tiden)	Nej	Væsentlig forringet (både fysisk og mental funktion)	Andre symptomer kan være til stede, især muskelsmerter, humørsvingninger og søvnforstyrrelser.
CDC 1994 / Fukuda (56)	Fukuda 1994, Centers for Disease Control and Prevention (CDC)	CFS	Mindst 6 måneder	Vedvarende eller tilbagevendende fatigue	Ikke et nødvendigt kriterium	Væsentlig forringet	Fire ud af otte sekundære symptomer (ondt i halsen, muskelsmerter, ledsmerter, hovedpine, søvnproblemer, PEM, ømme lymfeknuder samt hukommelse- eller koncentrationsbesvær)
CCC 2003 (57)	Carruthers 2003, Canadian Consensus Criteria for ME/CFS	ME/CFS	Mindst 6 måneder	Nyopstået, uforklarlig, vedvarende eller tilbagevendende fatigue (væsentlig fysisk og mental fatigue)	Ja	Nævnes ikke specifikt	Smerte (hovedpine, muskel- og/eller ledsmerter) og søvnforstyrrelser** To eller flere ud af syv neurologiske/kognitive symptomer: forringelse af koncentration og korttidshukommelse, perceptuelle og sensoriske forstyrrelser, problemer med informationsbearbejdning, forvirring, desorientering, motoriske forstyrrelser og overbelastningsfænomener (fx kognitive, sensoriske, følelsesmæssige overbelastninger). Mindst et symptom fra to af følgende kategoriser skal være til stede: - Autonome symptomer: ortostatisk intolerance (neuralt formidlet hypotension (NMH), postural ortostatisk intolerance (POTS), forsinket postural hypotension), hjertebanken, ørhed, ekstrem bleghed, åndenød ved træning, kvalme og irritabel tyktarm, hyppig vandladning og blæreforstyrrelser. - Neuroendokrine symptomer: tab af termostatisk stabilitet, intolerance overfor ekstreme varme- og kuldeforhold, tilbagevendende følelse af feber og

							kolde ekstremiteter, markant vægtændring, tab af tilpasningsevne og forværrede symptomer med stress Immunologiske udfald: ømme lymfeknuder, tilbagevendende ondt i halsen, tilbagevendende influenzafølelse, generel sygdomsfornemmelse. Overfølsomhed over for mad, medicin og/eller kemikalier.
NICE 2007 (58)	NICE Clinical Guidelines for CFS/ME 2007, UK's National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	CFS/ME	Mindst 4 måneder	Vedvarende og/eller tilbagevendende fatigue	Ikke et nødvendigt kriterium	Væsentlig forringet	Ét eller flere ud af ti symptomer: Søvnproblemer, muskel- og/eller ledsmerter, hovedpine, ømme lymfeknuder, ondt i halsen, kognitive vanskeligheder, fysisk eller mental anstrengelse gør symptomerne værre, generel sygdomsfornemmelse eller influenzalignende symptomer, svimmelhed og/eller kvalme, hjertebanken i fravær af identificeret hjertepatologi. Diagnosen af CFS/ME bør genovervejes, hvis ingen af følgende nøglekarakteristika er til stede: post-exertional fatigue eller malaise, kognitive vanskeligheder, søvnforstyrrelser, kroniske smerter.
Den reviderede CCC 2010 (59)	Jason 2010, de reviderede Canadian Consensus Criteria	ME/CFS	Mindst 6 måneder	Nyopstået, uforklarlig, vedvarende eller tilbagevendende fatigue (væsentlig fysisk og mental fatigue)	Ja	Nævnes ikke specifikt	Se CCC (2003)
ICC 2011 (60)	Carruthers 2011, International Consensus Criteria for ME	ME	Ingen tidsramme	Ikke del af definitionen (kun det, der ligger implicit i PENE)	Ja***	50 % forringet	Mindst ét symptom fra tre ud af fire neurologiske kategorier: neurokognitive funktionsnedsættelser (problemer med informationsbearbejdning, tab af korttidshukommelse), smerter (hovedpine, muskel- og/eller ledsmerter), søvnforstyrrelser (forstyrrede søvnmønstre, uforfriskende søvn), neurosensoriske, perceptuelle og motoriske forstyrrelser (manglende evne til at fokusere synet, overfølsomhed, muskelsvaghed, dårlig koordination) Mindst ét symptom fra tre af de følgende fem kategorier af immun/gastrointestinal/genitourinær svækkelse: influenzalignende symptomer, følsomhed over for virusinfektioner med forlængede restitutionperioder, gastrointestinal (fx kvalme, irriterabel tarm etc), genitourinær (fx hyppig eller presserende vandladning), følsomhed over for mad, medicin, lugte eller kemikalier. Mindst ét symptom fra kategorierne svækkelse af energiproduktion/transport skal være til stede: kardiovaskulær (fx svimmelhed, hjertebanken, neuralt formidlet hypotension, postural ortostatisk intolerance), respiratorisk (fx åndedrætsbesvær, anstrengt vejrtrækning), tab af termostatisk stabilitet (fx subnormal kropstemperatur, svedeture), intolerance over for ekstreme temperaturer.
IOM 2015 (1)	Institute of Medicine 2015. Nu: National Academy of Medicine (NAM)	Systemic exertion intolerance	Mindst 6 måneder	Svær, nyopstået fatigue, der ikke er resultat af vedvarende,	Ja	Nævnes ikke specifikt	6 måneders betydelig nedsættelse af evnen til at deltage på førsygdomsniveau i arbejds- mæssige, uddannelses- mæssige, sociale og personlige aktiviteter. Fravær af friskhed/udhvilethed efter søvn.

		disease (SEID)		overdreven anstrengelse			Mindst én af to symptomer skal være til stede: kognitiv dysfunktion eller ortostatisk intolerans.
NICE 2021 (6)	NICE Clinical Guidelines for CFS/ME 2021, UK's National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	ME/CFS	Mindst 3 måneder	Udmattende fatigue, der forværres af aktivitet, ikke skyldes overdreven kognitiv, fysisk, følelsesmæssig eller social anstrengelse og ikke lindres væsentligt ved hvile	Ja	Nævnes ikke specifikt	Betydelig nedsættelse af evnen til at deltage i arbejdsmæssige, uddannelsesmæssige, sociale og personlige aktiviteter på samme niveau som før sygdom. Disse to symptomer skal være til stede: Ikke-opkvikkende søvn og/eller søvnforstyrrelser samt kognitive vanskeligheder (fx problemer med at finde ord eller tal, problemer med korttidshukommelse, koncentrationsbesvær)
ICD-10, ICD-11 (61, 62)		ME/CFS	Mindst 6 måneder		Nej	Nævnes ikke specifikt	Mindst tre af følgende symptomer: fatigue/udmattelse, koncentrationsbesvær, hukommelsesbesvær, hovedpine samt svimmelhed.

Ikke et nødvendigt kriterium: det kan være en del af symptomerne, men skal ikke være til stede.

* Ingen krav om PEM (kan være post-exertional fatigue (PEF))

** Der er et lille antal patienter uden smerter eller søvnforstyrrelser, men ingen anden diagnose passer undtagen ME/CFS. En diagnose af ME/CFS kan overvejes i disse tilfælde, hvis sygdommen har haft en infektiøs begyndelse.

*** Post-exertional neuroimmune exhaustion (PENE)

¹ Det er en fyldestgørende, men ikke udtømmende, oversigt over offentliggjorte definitioner. De diagnostiske kriterier, der er medtaget, er dem, der ofte anvendes i de inkluderede studier samt dem, der er bredt anvendt i klinisk praksis og forskning. Visse diagnostiske kriterier optræder ikke, da de anvendes i begrænset omfang.

² Sygdommen er betegnet på forskellige måder, afhængigt af hvilken betegnelse forfatterne selv anvender.

5.2.2 De danske retningslinjer

I Danmark blev der i 2019 fremsat og vedtaget et forslag om, hvilke kriterier der bør anvendes til diagnosticering af ME/CFS (64). Sundhedsstyrelsen anbefaler en diagnosepraksis, hvor kriterierne for funktionel lidelse af almen/træthedstypen (SKS: DR688A9B1) eller multiorgan typen (SKS: DR688A9A) anvendes. Diagnosen stilles på baggrund af et karakteristisk symptom mønster, hvor alvorlig og vedvarende udmattelse eller fatigue er hovedsymptomet, og PEM indgår ikke som et diagnostisk kriterie. Fatigue skal have været i mindst 6 måneder, ikke kunne forklares af andre sygdomme og medføre en væsentlig funktionsnedsættelse. For at stille diagnosen kræves mindst tre af følgende symptomer: fatigue/udmattelse, koncentrationsbesvær, hukommelsesbesvær, hovedpine samt svimmelhed (8). Smerter og kognitive vanskeligheder nævnes som mulige symptomer, men de er ikke obligatoriske for at stille diagnosen. Diagnosekoderne DG93.3 og DG93.3A fra WHO's diagnoseklassifikationssystem (ICD-10) kan overvejes (61, 62), hvis den kroniske træthed kan sandsynliggøres at være som følge af henholdsvis tidligere viral infektion og derudover inflammatorisk tilstand i hjernen efter udredning og grundig klinisk vurdering (65).

5.2.3 Manglende enighed om diagnostisk tilgang

Variationerne i de diagnostiske kriterier for ME/CFS afspejler en manglende ensretning af tilgangen til sygdommen og behandlingen heraf, men kan muligvis også indikere, at de respektive diagnostiske kriterier beskriver forskellige sygdomme. Denne problematik indgår og undersøges ikke i nærværende litteraturgennemgang. Mangel på ensretning komplicerer diagnostik, behandling og forskning samt begrænser sammenligneligheden af resultater på tværs af studier. Sygdommen betegnes forskelligt inden for de forskellige diagnostiske kriterier, såsom ME, CFS eller en kombination af begge, afhængigt af hvilken terminologi forfatterne anvender. Dette afspejles især i spørgsmålet om, hvorvidt PEM er et nødvendigt kriterium for diagnosen (se Tabel 3). Der er ikke enighed om én diagnostisk standard, hvilket komplicerer både forskning og praksis (35). Ingen af de diagnostiske kriterier er systematisk valideret som de mest præcise til at identificere patienter med ME/CFS (33, 35). Dog er CDC 1994 / Fukuda-kriterierne de mest anvendte (Tabel 4) (8, 32). Denne tendens afspejles også i nærværende rapport, hvor 13 ud af 18 inkluderede primærstudier har benyttet CDC 1994 / Fukuda-kriterierne (Tabel 4). Disse kriterier omfatter pludselig opstået træthed, der har været i mindst 6 måneder og medført en reduktion af patientens aktivitetsniveau med mindst 50 %. Der skal desuden udelukkes andre årsager til træthed. Derudover kræves tilstedeværelse af enten 8 symptomkriterier eller 6 symptomkriterier sammen med 2 objektive kriterier (56).

I 2015 offentliggjorde det amerikanske Institute of Medicine (IOM) (nu: National Academy of Medicine (NAM)) en rapport, hvor de, baseret på en grundig gennemgang af den videnskabelige litteratur, fremlagde opdaterede anbefalinger for diagnostik af ME/CFS (1). I rapporten anbefaler IOM, at diagnosticering kræver mindst 6 måneders betydelig nedsat evne til at deltage i arbejdsmæssige, uddannelsesmæssige, sociale og personlige aktiviteter på samme niveau som før sygdomme. Derudover kræves fravær af friskhed/udhvilethed efter søvn samt tilstedeværelse af mindst én af følgende symptomer: kognitiv dysfunktion eller ortostatisk intolerans (1).

CDC 1994 / Fukuda-kriterierne kræver som tidligere nævnt ikke PEM for at diagnosticere ME/CFS. Diagnostiske kriterier, der kræver tilstedeværelse af PEM (CCC 2003, revideret CCC 2010, ICC 2011, IOM 2015 og NICE 2021) ekskluderer dermed flere personer fra at få en diagnose sammenlignet med Fukuda.

5.2.4 Differentialdiagnostik

Fatigue er et uspecifikt symptom, der kan være forbundet med en række forskellige sygdomme, både af fysisk og psykisk karakter. Derfor er eksklusionskriterier afgørende i de diagnostiske kriterier for ME/CFS for at sikre, at symptomerne ikke kan tilskrives andre sygdomme. Der er dog betydelig variation i disse kriterier på tværs af forskellige definitioner (34), både i forhold til hvilke sygdomme, der ekskluderer en ME/CFS-diagnose, og hvilke der betragtes som komorbide sygdomme (1).

I et studie af Jason et al. (2023) blev der identificeret 139 ekskluderende sygdomme på tværs af seks forskellige diagnostiske kriterier (34). Der var lav enighed blandt klinikerne i studiet om de fleste af de oplistede sygdomme. Efterfølgende blev listen reduceret til i alt 90 tilstande, som var blevet nævnt i mindst to af de seks diagnostiske kriterier eller nævnt som en ekskluderende sygdom af mindst én læge. De endelige eksklusionskriterier i Jason et al. (2023) blev inddelt i 14 kategorier, som omfattede 53 specifikke sygdomme:

- Endokrine lidelser (fx hypopituitarisme, hypothyroidisme, diabetes mellitus)
- Psykiske lidelser (fx skizofreni, bipolar lidelse, alvorlige depressioner)
- Søvnrelaterede lidelser (fx narkolepsi, søvnapnø)
- Autoimmune sygdomme (fx rheumatoid arthritis, lupus, polymyositis)
- Luftvejssygdomme (fx COPD, pulmonal hypertension, restriktiv lungesygdom)
- Gastrointestinale og hepatologiske sygdomme (fx cirrose, inflammatorisk tarmsygdom, kronisk pancreatitis)
- Inflammatoriske tarmsygdomme (fx Crohns sygdom, colitis ulcerosa)
- Neurologiske sygdomme (fx multipel sklerose, Parkinsons sygdom, demens)
- Hjerter-kar- og hæmatologiske sygdomme (fx endokarditis, hjertesvigt, anæmi)
- Eksklusioner pga. intensiv behandling (fx systemisk kemoterapi, strålebehandling, organtransplantation)
- Vægtrelaterede eksklusioner (fx svær fedme, BMI > 40)
- Infektiøse sygdomme (fx toxoplasmose, hepatitis, tuberkulose)
- Urinvejs- og nyresygdomme (fx kronisk nyresvigt, nyresten)
- Eksklusioner pga. andre kroniske/akutte sygdomme (fx cancer, organfejl forbundet med træthed)

Eksempler på eksklusionskriterier for ME/CFS inkluderer dermed en række sygdomme, der kan have forårsaget den kroniske træthed. Differentialdiagnostik kræver derfor bl.a. en grundig anamnese, fysiske undersøgelser og relevante laboratorietests for at sikre en korrekt diagnose.

5.3 Delkonklusion på diagnostisk tilgang

Som det ofte understreges i den eksisterende litteratur, er der endnu ikke identificeret valide og pålidelige biomarkører eller kliniske tests, der kan skelne mellem ME/CFS og andre sygdomme eller syndromer. Formålet med rapporten var at afdække tests og/eller undersøgelser, der kunne støtte klinikerne i at skelne ME/CFS fra andre sygdomme og dermed styrke diagnosticeringsprocessen. På trods af omfattende søgninger har det ikke været muligt at afdække diagnostiske valideringsstudier, der ændrer eller tilføjer væsentlig ny forståelse på dette område. Af denne grund forbliver diagnostikken afhængig af patientens subjektive symptombeskrivelser og kliniske præsentation, som ofte er kompleks og meget varieret. I

lyset af dette fokuserer gennemgangen af diagnostikken i indeværende rapport på en karakteristik af de gældende diagnostiske kriterier, som anvendes til at operationalisere diagnosen ME/CFS. Dette perspektiv understreger behovet for yderligere forskning, som kan styrke klinisk praksis og sikre mere præcis diagnostik. Ligeledes blev der ikke fundet relevante studier, der systematisk har undersøgt reproducerbarhed af diagnostiske tilgange. Uden sådanne undersøgelser er det uklart, hvor pålidelige de forskellige diagnosekriterier er i forhold til at afgrænse ME/CFS.

Der er flere af de diagnostiske kriterier, som overlapper hinanden i forskellig grad. Der er ikke en ensrettet tilgang blandt faglige organisationer og patientorganisationer til brugen af de diagnostiske kriterier.

En af de største udfordringer i udviklingen af en diagnostisk løsning for ME/CFS er den manglende enighed om, hvad der definerer sygdommen. Der findes ingen universelt accepterede diagnostiske kriterier, ingen valide biomarkører og tests, der entydigt kan adskille ME/CFS fra andre beslægtede lidelser. Uden en fælles forståelse af, hvad der udgør sygdommens kerne, risikerer forskningen at identificere mønstre, som ikke nødvendigvis afspejler ME/CFS, men snarere de forskellige definitioner, der anvendes. Derfor er det afgørende først at etablere en bredere konsensus om sygdommens afgrænsning og diagnostiske grundlag, før man kan udvikle og validere pålidelige testmetoder.

5.4 Behandling af ME/CFS

Formålet med dette afsnit er at afdække evidensen for effekten af farmakologisk og non-farmakologisk behandling til voksne med ME/CFS. Der er inkluderet to systematiske reviews og 18 primærstudier til vurdering af effektforhold. I Tabel 4 gives et overblik over diagnostiske kriterier, der benyttes i de inkluderede primærstudier.

Tabel 4. Overblik over de diagnostiske kriterier der benyttes i de 18 inkluderede RCT-studier. Resultater fra Bourke et al. (2014) benyttes både under GET og CBT.

Inkluderede studier	Oxford 1991	CDC 1994 / Fukuda	CCC 2003	NICE 2007	ICC 2011
Træning					
GET					
Bourke et al. (2014) (36)	X				
Clark et al. (2017) (37)				X	
Clark et al. (2021) (38)				X	
Pacing					
Friedberg et al. (2016) (39)		X			
Kos et al. (2015) (40)		X			
Pinxterhuis et al. (2017) (41)		X	X		
Anden træning					
Serrat et al. (2024) (42)					X
Vos-Vromans et al. (2016) (43)		X			
Windthorst et al. (2017) (44)		X			
CBT					
Bourke et al. (2014) (36)	X				
Farmakologisk behandling					
Arnold et al. (2015) (45)		X			

Castro-Marrero et al. (2021) (46)		X			
Fluge et al. (2019) (47)			X		
Montoya et al. (2018) (48)		X			
Nilsson et al. (2018) (49)		X			X
Kosttilskud					
Castro-Marrero et al. (2016) (50)		X			
Castro-Marrero et al. (2021) (51)		X			
Ostojic et al. (2016) (52)		X			
Witham et al. (2015) (53)		X	X		

5.4.1 Beskrivelse af interventioner og sammenligningsgrundlag

I dette afsnit og afsnit 5.4.2. gives først en beskrivelse af interventionstyper og effektmål, hvorefter selve effektforholdene beskrives i afsnit 5.4.3 – 5.4.8.

Resultater fra litteraturgennemgangen vedrørende behandling af patienter med ME/CFS kan på baggrund af de inkluderede studier præsenteres overordnet under følgende overskrifter:

- GET (graded exercise therapy)
- Activity pacing
- Anden træning
- CBT (cognitive behavioral therapy)
- Farmakologisk behandling
- Kosttilskud

GET

Graded exercise therapy (GET), eller på dansk gradueret træningsterapi, er en behandlingsmetode, der indebærer en systematisk og gradvis øgning af fysisk aktivitet med fokus på at forbedre patientens fysiske kapacitet. Ifølge et Cochrane review fra 2019 (23) påbegyndes GET med at fastlægge en baseline for patientens tolererede aktivitetsniveau, hvorefter intensitet og varighed gradvist øges baseret på en struktureret plan. Denne tilgang kan inkludere aerobe aktiviteter som gang, svømning og cykling eller anaerobe øvelser som styrketræning.

Terapeutisk træning kan defineres som planlagte fysiske aktiviteter, der er designet til at opnå specifikke fysiske fordele såsom forbedret fleksibilitet, muskelstyrke eller kardiovaskulær funktion. White et al. (2011) beskriver GET som en metode, hvor aktivitetsniveauet justeres gradvist i et forhandlet tempo, der tilpasses den enkelte patients formåen (66). Behandlingen udføres typisk under vejledning af sundhedsprofessionelle for at sikre, at progressionen forbliver inden for patientens toleranceniveau.

Activity pacing

Pacing er en selvstyrende strategi, der ofte anvendes til patienter med ME/CFS. Strategien har til formål at hjælpe patienter med at balancere deres aktivitet og hvile inden for deres individuelle energiniveauer (41). Hensigten er at undgå overanstrengelse ved at holde deres energiforbrug inden for den mængde energi, de subjektivt oplever som tilgængelig. I pacing fokuseres der på gradvis re-introduktion af aktiviteter og forsøg på at undgå ekstreme udsving i aktivitetsniveau, som ofte ses hos patienter med CFS, hvor korte perioder med høj

aktivitet efterfølges af langvarig hvile. Pacing tilpasses ofte patientens individuelle behov og sigter mod at forbedre deres evne til at håndtere daglige aktiviteter og livskvalitet.

Anden træning

Denne kategori inkluderer interventioner, der ikke kan inkluderes under GET, CBT, pacing, farmakologisk behandling eller kosttilskud. Interventioner kan her være multikomponente interventioner eller tværfaglige interventioner.

CBT

Cognitive behavioural therapy (CBT), eller på dansk kognitiv adfærdsterapi, er en psykologisk behandlingsmetode, hvor der arbejdes med at forbedre blandt andet funktionsevne og livskvalitet.

En vigtig del af CBT er arbejdet med at ændre uhensigtsmæssige tankemønstre. Dette indebærer blandt andet at identificere, revurdere og ændre adfærden koblet til tankemønstrene. Behandlingen kan også fokusere på at opnå en dybere forståelse af andres adfærd og motivation, udvikle problemløsningsfærdigheder til at tackle vanskelige situationer og styrke troen på egne evner. Derudover kan CBT inkludere at konfrontere frygt i stedet for at undgå den eller lære teknikker til at berolige sindet og afspænde kroppen.

En af styrkerne ved CBT er dens fokus på nutiden, hvor der arbejdes med de problemer, personen aktuelt oplever, frem for at analysere fortidens årsager. Gennem praktiske øvelser under terapien og hjemmearbejdsopgaver får klienten redskaber til selv at ændre sine tanker, følelser og adfærd, hvilket giver dem bedre kontrol over deres liv og trivsel (67).

Farmakologisk behandling

Farmakologisk behandling iværksættes med henblik på lindring typisk via egen læge, regionale eller private behandlingssteder. De enkelte præparater udskrives i henhold til gældende retningslinjer. Enkelte præparater kan være udviklet til behandling af en sygdom, men har også fået påvist effekt ved en anden sygdom, hvorfor der ofte kan være flere årsager til udskrivningen af det enkelte præparat. Beskrivelsen af de gældende indikationer for ordination af de kendte medicinske præparater baserer sig på gældende retningslinjer via pro.medicin.dk.

Nedenfor beskrives de præparater, der indgår i litteraturgennemgangen:

Duloxetine

Duloxetine er en serotonin- og noradrenalingenoptagshæmmer, som hyppigst bruges til behandling og lindring af moderate til svære depressioner, generaliseret angst samt perifer neuropatiske smerter med en dosis på 60-120 mg og hyppigste bivirkninger er kvalme, mundtørhed, hovedpine og somnolens (døsighed) hos mere end 10 % af de patienter, som får ordineret præparatet.

KPAX002 (methylphenidat og mikronæringsstoffer vitaminer, antioxidanter og aminosyrer)

Methylphenidat er et centralt stimulerende middel som primært bruges til behandling af hyperkinetiske forstyrrelser (ADHD) i dosis mellem 30-160 mg. Derudover bruges methylphenidat også til behandling af narkolepsi med dosis mellem 10-60 mg. De hyppigste bivirkninger forekommende hos mere end 10 % i behandling er hovedpine, kvalme, mundtørhed, nedsat appetit, nervøsitet og søvnløshed).

Melatonin

Melatonin er et søvnregulerende hormon, der produceres i hjernen og dets funktion er forbedring af søvnkvaliteten. Behandlingsindikationen i Danmark er søvnløshed og nedsat søvnkvalitet hos patienter over 55 år, søvnbesvær hos børn og unge med specifikke psykiatriske lidelser mellem 2-18 år samt jetlag hos voksne. Dosis til behandling hos voksne er mellem 1-6 mg afhængig af effekten og årsagen til den nedsatte søvnkvalitet.

OSU6162 (monoaminerg stabilisator)

Der er i projektgruppen ikke kendskab til brug af OSU6162 til behandling og heller ikke kendskab til medicinske præparater indeholdende OSU6162 i Danmark. OSU6162 beskrives som en monoaminerg stabilisator som primært modulerer neurotransmitterne dopamin og serotonin samt med milde til moderate bivirkninger.

Rituximab

Rituximab er et antistof som bruges i intravenøs behandling af specifikke maligne lidelser og visse reumatologiske lidelser samt hudlidelse. Til enkelt reumatologisk lidelse samt hudlidelse gives dosis i interval mellem 500-1000 mg. Ellers beregnes øvrige doser til behandling ud fra den enkelte patients legemsoverflade med dosis 375mg/m^2 . Der er flere mulige bivirkninger ved behandling med Rituximab, hvoraf den øgede risiko for infektion kan fremhæves sammen med allergisk reaktion.

Kosttilskud

Kosttilskud er en non-farmakologisk behandling, der kan tilbydes til patienter med ME/CFS for potentielt at lindre symptomer og reducere fatigue. Eksempler på kosttilskud omfatter bl.a. nikotinamid adenin dinukleotid + hydrogen (NADH), CoQ10, guanidinedikesyre (GAA) og vitamin D3.

Under de enkelte overskrifter præsenteres resultater for de relevante effektmål (se nedenfor). Derudover de anvendte diagnostiske kriterier, og hvis angivet, også sygdommens sværhedsgrad for de inkluderede deltagere i studierne. Deltagere diagnosticeret efter andre diagnostiske kriterier end dem anvendt i studierne, kan muligvis opleve anderledes effektforhold.

I Bilag 1 viser studiekarakteristika for alle studier, mens Bilag 2 viser kvalitetsvurderinger. GRADE vurderinger er opstillet i afsnit 5.5.1.

5.4.2 Beskrivelse af effektmål

For at sikre en bred og nuanceret vurdering af behandlingseffekter blev der ikke på forhånd fastlagt en afgrænsning af specifikke effektmål. Dette muliggjorde en mere omfattende analyse, der inkluderede alle relevante effektparametre med betydning for patienterne. På baggrund af de inkluderede studier blev følgende effektmål inkluderet (se også Bilag 3):

Fatigue refererer til en vedvarende og subjektiv følelse af fysisk, mental eller emotionel udmattelse, som ikke forbedres proportionelt ved hvile eller søvn. Det adskiller sig fra almindelig træthed, der opstår som en naturlig reaktion på fysisk aktivitet eller mangel på søvn, idet fatigue kan være kronisk og invaliderende. I denne rapport anvendes begrebet fatigue, da det bedst beskriver den mere vedvarende og udmattende form for træthed. Fatigue måles bl.a. ved brug af spørgeskemaer som Chalder Fatigue Scale (CFS), Fatigue Severity Scale (FSS) eller Multidimensional Fatigue Inventory (MFI), der vurderer både intensiteten og indvirkningen af træthed på patientens funktionsevne.

Bivirkninger og uønskede hændelser (adverse events) dækker over de uønskede eller utilsigtede virkninger, der kan opstå som følge af behandling eller intervention, og som kan påvirke patientens helbred og velbefindende. Bivirkninger og uønskede hændelser måles typisk ved systematisk registrering af adverse events (AE) og serious adverse events (SAE).

Fysisk funktion omfatter patientens evne til at udføre daglige aktiviteter, der kræver fysisk energi og mobilitet. Personer med ME/CFS oplever ofte en betydelig nedsættelse af deres fysiske funktion, som typisk vurderes ved brug af spørgeskemaet Short Form Health Survey (SF-36).

Livskvalitet refererer til en persons generelle velvære, herunder fysiske, mentale og sociale aspekter. Måleredskaber som SF-36 og EuroQol-5D (EQ-5D) kan bruges til at vurdere dette ud fra funktion, smerte og helbred, og kan give indsigt i, hvordan ME/CFS påvirker livskvaliteten.

Søvn dækker både søvnens varighed og kvalitet. Et centralt symptom ved ME/CFS er en ikke-opfriskende søvn, hvor patienten oplever vedvarende udmattelse og manglende genopladning efter en hel nats søvn, uanset søvnens længde. Søvnkvalitet og graden af træthed ved opvågning vurderes ofte ved spørgeskemaer som Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI).

Smerte er et hyppigt symptom hos personer med ME/CFS. Den kan variere i intensitet, lokalisering og karakter. De mest almindelige typer inkluderer muskel- og ledsmerter samt hovedpine. Patientens smerteniveau måles typisk ved brug af en visuel analog skala (VAS), mens smerteintensitet fx kan måles med Brief Pain Inventory (BPI).

Selvvrurderet helbred refererer til patientens egen vurdering af deres generelle helbredstilstand. Dette mål afspejler patientens subjektive oplevelse af fysisk, psykisk og socialt velbefindende og giver en helhedsorienteret forståelse af, hvordan sygdommen påvirker deres daglige liv. Selvvrurderet helbred måles typisk ved spørgeskemaer som SF-36 eller EQ-5D.

Angst og depression ved ME/CFS kan opstå som en sekundær reaktion på sygdommen. De kan måles ved hjælp af skalaer som Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Beck Depression Inventory (BDI) eller Beck Anxiety Inventory (BAI).

I rapporten og den inkluderede litteratur fokuseres der på direkte effektmål, da disse er patientrelevante og giver et mere præcis billede af en behandlings kliniske effekt. Direkte effektmål refererer til konkrete og målbare sundhedsudfald, som har en direkte betydning for patienterne. Ved at vælge disse effektmål sikrer vi, at undersøgelsen afspejler reelle og meningsfulde for patienter med ME/CFS.

5.4.3 Gradueret genoptræning (GET)

I forhold til at afdække effekten af GET er der inkluderet tre RCT-studier (36) samt et systematisk Cochrane-review (23, 68). I det systematiske Cochrane-review af Larun et al. fra 2019 inkluderedes otte RCT-studier gennemført i Europa, USA, New Zealand og Australien i perioden 1997 til 2011. Effektforhold og metaanalyser fra Cochrane-reviewet sammenstilles med resultaterne fra to af RCT-studierne, Clark et al. (2017) og Clark et al. (2021) (37, 38), og der udarbejdes nye metaanalyser og GRADE vurderinger. Metaanalyserne viser effekten af GET sammenlignet med sædvanlig praksis for effektmålene fatigue og fysisk funktion og bidrager til en opdateret fremstilling af, hvordan GET påvirker patientgruppen. Derudover rapporteres resultater for bivirkninger og uønskede hændelser, smerte, depression, angst og søvn. I studiet af Bourke et al. (2014) (36) gennemføres analyser på effektmålet smerte baseret på data fra et studie af White et al. (2011) (66).

I Bilag 1 præsenteres overblik over studiekarakteristika og kvalitet af studier.

Deltagere

I det systematiske Cochrane-review af Larun et al. (2019) blev der inkluderet tre studier, som anvendte CDC 1994 / Fukuda-kriterierne (56) som inklusionskriterier (Jason 2007; Moss-Morris 2005; Wallman 2004). Fem studier benyttede Oxford 1991-kriterierne (55) (Fulcher 1997; Powell 2001; Wearden 1998; Wearden 2010; White 2011) (se Bilag 1). Evidensgrundlaget er således baseret på ambulante patienter diagnosticeret med enten CDC 1994 / Fukuda-kriterierne eller Oxford 1991-kriterierne.

I RCT-studiet af Bourke et al. (2014) (36) skulle patienterne opfylde Oxford 1991-kriterierne for CFS ved inklusion (55). Der blev desuden indsamlet data i forhold til de internationale CDC 2003-kriterier (69), hvoraf to tredjedele af patienterne opfyldte disse. Patienterne blev rekrutteret fra specialiserede CFS-klinikker. I de to studier af Clark et al. (2017 og 2021) (37, 38), blev patienter ligeledes rekrutteret fra specialiserede CFS-klinikker. Patienterne blev inkluderet pba. NICE 2007-kriterierne (58), og derudover vurderet i forhold til CDC 2003- og Oxford-kriterierne (55, 69), hvor hovedparten af patienterne opfyldte disse.

GET-interventionen og sammenligningsgrundlag

De resultater, der præsenteres nedenstående, forholder sig primært til GET sammenlignet med sædvanlig behandling (treatment as usual).

I det systematiske review af Larun et al. (2019) (23) inkluderedes RCT-studier med interventioner, der varede mellem 12 og 26 uger og som omfattede gradueret træningsterapi, hvor den gradvise stigning i træningsniveau blev fastlagt gennem dialog mellem deltageren og terapeuten. I syv studier anvendtes aerobe træningsterapier såsom gang, svømning, cykling eller dans, vekslende i intensitet, og ét studie anvendte anaerob træning. Som sammenligningsgrundlag i studiet af Larun et al. anvendtes sædvanlig behandling, hvilket inkluderede medicinsk vejledning og råd. Larun et al. sammenlignede desuden GET med andre aktive behandlinger såsom CBT, adaptiv pacingterapi og farmakologiske behandlinger (23).

I de to RCT-studier af Clark et al. (2017 og 2021) (37, 38) blev deltagerne randomiseret til at modtage "specialist medical care" (SMC) – specialiseret medicinsk behandling suppleret med "graded exercise selv-help (GES) - guidet gradueret træning som selvtræning overfor SMC alene (kontrolgruppe). Træningen, der tilpassedes den enkelte deltager i intensitet og indhold (og som oftest var gang), kunne gennemføres på cirka 12 uger, samt parallelt op til fire vejledningssessioner med en fysioterapeut over en periode på 8 uger (maksimalt 90 minutter i alt) (37, 38). I RCT-studiet af Bourke et al. (2014) blev GET sammenlignet med sædvanlig praksis, pacing og kognitiv adfærdsterapi (36).

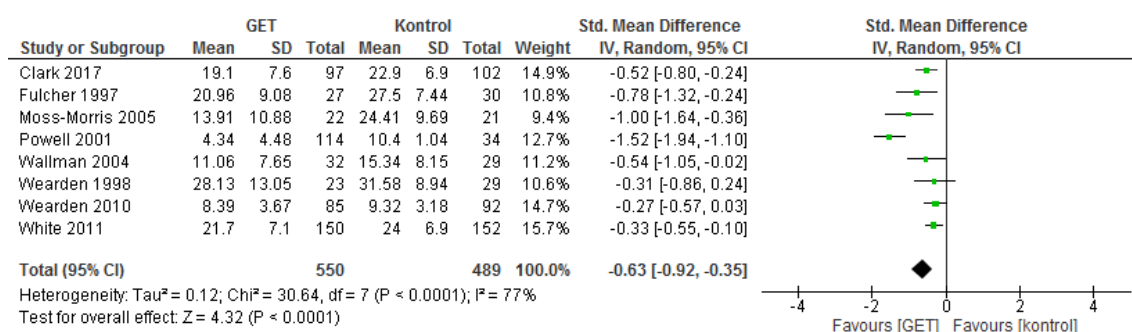
Resultater for GET

Fatigue

I forhold til at vurdere effekten på det centrale effektmål *fatigue*, inddrages et systematisk Cochrane-review af Larun et al. (2019) (23), samt to RCT-studier af Clark et al. (2017) og Clark et al. (2021) (37, 38). Analysen og gennemgangen af inkluderede studier viste, at graderet træningsterapi sandsynligvis er mere effektiv end sædvanlig behandling i forhold til at reducere fatigue hos personer med ME/CFS ved afslutningen af behandlingen (korttidsopfølgning). På tværs af RCT-studier inkluderet i Cochrane-reviewet samt studiet af Clark et al. (2017) (37) (8 studier, 1039 deltagere) kan den samlede effekt beregnes til en SMD på -0,63 (95 % CI: -0,92; -0,35). Det negative fortegn viser her fordel til behandlingsgruppen og svarer omregnet til cirka 10 % gennemsnitlig reduktion på Chalder Fatigue Scale og en moderat effekt (Figur 2). Den betydelige heterogenitet ($I^2 = 77\%$) som repræsenterer en inkonsistens mellem studierne blev ved udelukkelse af Powell 2001 reduceret markant ($I^2 = 18\%$) og ændrede effekttestimatet til SMD: -0,45 (95 % CI: -0,60; -0,29), hvilket stadig indikerer en moderat forbedring. Tilliden til effekttestimatet er moderat (jf. 5.5.1.).

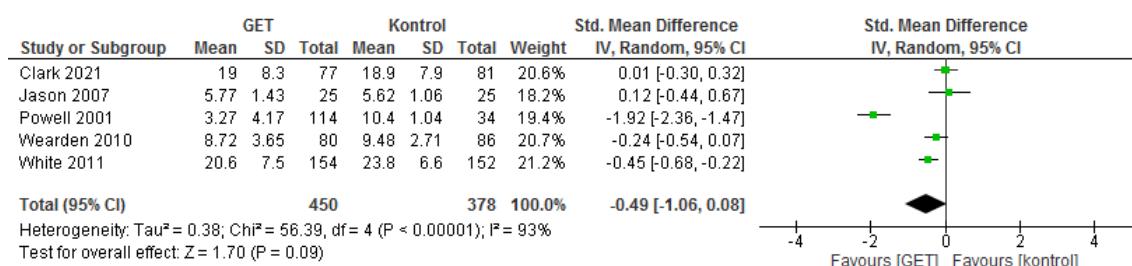
Ved langtidsopfølgning (50-72 uger) fandtes en SMD på -0,49 (95 % CI: -1,06; 0,08) på tværs af RCT-studier inkluderet i Cochrane-reviewet (23) samt studiet af Clark et al. (2021) (38) (5 studier, 828 deltagere) (figur 3). Effekten indikerer en moderat fordel for behandlingsgruppen, men er ikke statistisk signifikant. Analysen viste også her høj heterogenitet ($I^2 = 93\%$). Udelukkelse af Powell 2001 reducerede igen heterogeniteten ($I^2 = 60\%$), som dog stadig var markant og effekttestimatet ændredes her til en SMD på -0,19 (95 % CI: -0,45; 0,07) (ikke statistisk signifikant). Tilliden til effekttestimatet er lav (jf. 5.5.1.).

Figur 2. *Fatigue, korttidsopfølgning. Metaanalysen/forest-plottet er en opdatering af en metaanalyse og baseres på forest-plot og data fra studie af Larun et al. (2019) med tilføjelse af data fra Clark et al. (2017). Effekthold udtrykkes i SMD da der benyttes forskellige udgaver af Chalders Fatigue Scale.*



* Heterogeniteten i ovenstående skyldes primært den markant positive effekt rapporteret i Powell 2001. Efter udelukkelse af dette studie faldt heterogeniteten (I^2 -statistik) til 18 % og fortsat signifikant resultat til fordel for interventionsgruppen (analysen er ikke vist).

Figur 3. *Fatigue, langtidsopfølgning. Metaanalysen/forest-plottet er en opdatering af en metaanalyse og baseres på forest-plot og data fra studie af Larun et al. (2019) med tilføjelse af data fra Clark et al. (2021). Effekthold udtrykkes i SMD da der benyttes forskellige udgaver af Chalders Fatigue Scale.*



Ved sammenligning mellem GET og CBT fandtes i Cochrane-reviewet af Larun et al. (2019) ingen signifikant forskel mellem grupperne, hvorimod der ved GET over for pacing fandtes en signifikant større reduktion i fatigue ved GET.

Bivirkninger og uønskede hændelser

I Cochrane-reviewet af Larun et al. (2019) (23) rapporteres bivirkninger ved behandlingen med baggrund i to RCT-studier. Sammenligningsgrundlaget var sædvanlig praksis. Resultaterne fra det ene RCT-studie viste to alvorlige bivirkninger i både behandlings- og kontrolgruppe blandt 319 deltagere: i GET-gruppen oplevede to deltagere forringet mobilitet og selvhjælp samt forværring af CFS-symptomer og funktion (se Bilag 3). I kontrolgruppen rapporterede to deltagere forværrede CFS-symptomer, øget depression og nedsat funktions-evne. Resultaterne i det andet RCT-studie viste ingen alvorlige bivirkninger i nogen behandlingsgrupper. På grund af det lave antal hændelser i begge studier er effekten af GET på alvorlige bivirkninger usikker. I Cochrane-reviewet vurderedes evidensen som værende meget lav (23).

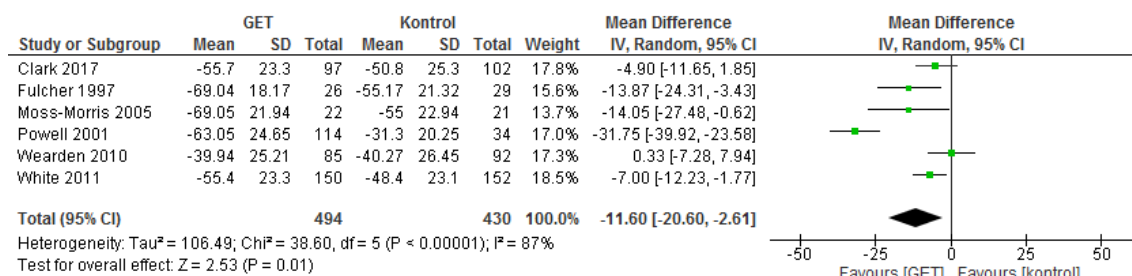
Clark et al. (2017) (37) rapporterede om ikke-alvorlige bivirkninger hos cirka en fjerdedel af deltagerne i begge grupper uden forskel mellem grupperne. Alvorlige bivirkninger var sjældne og ikke relateret til behandlingen. Fysisk forværring blev set hos en fjerdedel af deltagerne i begge grupper, men flere i kontrolgruppen oplevede forværret helbred og CFS-symptomer, dog uden signifikante forskelle mellem grupperne. Studiet var af moderat kvalitet (Bilag 2).

Fysisk funktion

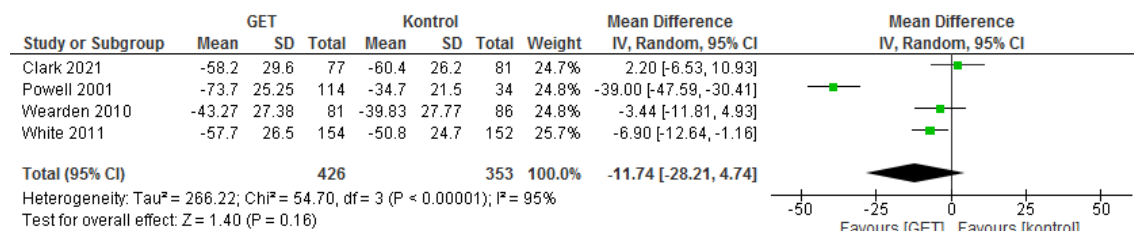
Fysisk funktion er undersøgt i det systematiske Cochrane-review af Larun et al. (2019) (23), samt to RCT-studier af Clark et al. (2017) og Clark et al. (2021) (37, 38). For korttidsopfølgning viste analysen på tværs af RCT-studier inkluderet i Cochrane-reviewet samt studiet af Clark et al. (2017) (6 studier, 924 deltagere), at GET sandsynligvis forbedrer fysisk funktion mere end sædvanlig behandling (MD: -11,60 (95 % CI: -20,60; -2,61) (Figur 4). Det negative fortegn viser fordel til behandlingsgruppen. Fysisk funktion blev vurderet ved hjælp af SF-36's fysisk funktion-subskala (skala: 0 til 100). De -11,60 point indikerer en moderat effekt på SF-36 måleskalaen. Clark et al. (2017) (37) fandt desuden, at patienter med dårligst fysisk funktion ved baseline (lavest SF-36 PF score) opnåede en relativt større forbedring i deres fysiske funktion efter 12 uger af GES-interventionen sammenlignet med kontrolgruppen. Tilliden til effektestimatet er lav (jf. 5.5.1.).

Ved opfølgningstider på 52-70 uger viste analysen (Figur 5) og gennemgang af studierne en ikke-signifikant tendens til at træningsterapi muligvis forbedrer fysisk funktion mere end sædvanlig behandling (MD: -11,74 (95 % CI: -28,21; 4,74), (4 studier, 779 deltagere) (meget lav evidensgrundlag). Tilliden til effektestimatet er lav (jf. 5.5.1.).

Figur 4. Fysisk funktion (SF-36, PF), korttidsopfølgning. Metaanalysen/forest-plottet er en opdatering af en metaanalyse og baseres på forest-plot og data fra studie af Larun et al. (2019) med tilføjelse af data fra Clark et al. (2017). Effektforskelle udtrykkes i gennemsnitlige forskelle da samme måleskala, SF-36, benyttes i alle studier.



Figur 5. Fysisk funktion (SF-36, PF), langtidsopfølgning. Metaanalysen/forest-plottet er en opdatering af en metaanalyse og baseres på forest-plot og data fra studie af Larun et al. (2019) med tilføjelse af data fra Clark et al. (2021). Effekthorizont udtrykkes i gennemsnitlige forskelle på samme måleskala, SF-36, benyttes i alle studier.



Smerte

Bourke et al. (2014) (36) undersøgte smerterelaterede resultater på sekundære data fra et RCT-studie af White et al. (PACE-studiet), som omfattede 641 patienter med CFS rekrutteret fra seks specialiserede klinikker i Storbritannien. Patienterne var randomiseret til enten SMC alene eller kombineret med APT, CBT, eller GET. Bourke et al. (2014) fandt signifikante forbedringer i muskelsmerter for GET sammenlignet med SMC med gennemsnitlig forskel på -0,42 (95 % CI: -0,11; -0,73) (CDC tjekliste, se Bilag 1). Ledsmerter blev ligeledes reduceret i GET sammenlignet med SMC, dog ikke signifikant forskel på -0,25 (95 % CI: -0,57; 0,70) (36). Kvaliteten af studiet er moderat.

I Cochrane-reviewet af Larun et al. (2019) fandtes ingen signifikante forskelle mellem GET og kontrolgruppen, og studiets forfattere konkluderede at det fortsat er uklart, om GET har en effekt på smerte (23). Evidensgrundlaget angives som værende meget lav.

Depression, angst og søvn

Hvad angår depression ved behandlingens afslutning fandt Larun et al. (2019) en lille gennemsnitlig ikke-signifikant forskel på -1,63 (95 % CI: -3,50; 0,23) (HADS angst- og depressionsskala) til fordel for GET ved sammenligning med sædvanlig praksis (23). Der fandtes en lille ikke statistisk signifikant forskel ved langtidsopfølgning til fordel for GET (SMD: -0,35 (95 % CI: -0,93; 0,23)). Tilliden til estimerne blev vurderet meget lavt, og det er ikke muligt på nuværende tidspunkt at udtale sig om en given effekt i forhold til depression. I forhold til angst rapporterede Larun et al. (2019) en samlet gennemsnitlig forskel på -1,48 point (95 % CI: -3,58; 0,61) (HADS angst- og depressionsskala) ved korttidsopfølgning. Resultatet illustrerer en lille og ikke statistisk signifikant forskel. Langtidsopfølgning viste en SMD på -0,17 (95 % CI: -0,50; 0,15), igen en lille ikke signifikant forskel (23). Tilliden til estimerne var meget lav.

GET ser ud til at kunne give en lille forbedring på søvn både ved behandlingens afslutning (MD: -1,49 (95 % CI: -2,95; -0,02) (Jenkins Sleep Scale) og efter 52-70 ugers opfølgning (MD: -2,04, 95 % CI: -3,48; -0,23) (23). Disse resultater illustrerer små effekthorizonte, og resultaterne varierede betydeligt mellem studierne, hvilket skaber usikkerhed om effekten. Tilliden til estimerne var lav.

Ift. GET sammenlignet med pacing undersøges dette også i Cochrane-reviewet af Larun et al. (2019) (23). Alle resultater i reviewet stammer fra ét studie: White 2011. Det tyder på, at GET kan være mere effektiv end pacing til at reducere træthed og forbedre fysisk funktion. Ved behandlingsafslutning ses en moderat reduktion i træthed (MD: -2,00 (95 % CI: -3,57; -0,43); 305 deltagere), hvilket opretholdes efter 52 uger (MD: -2,50 (95 % CI: -4,16; -0,84); 307 deltagere) (23). Ligeledes viste resultaterne en forbedring i fysisk funktion ved afslutningen af behandlingen (MD: -12,20 (95 % CI: -17,23; -7,17); 305 deltagere) samt efter 52 uger (MD: -11,80 (95 % CI: -17,55; -6,05); 307 deltagere) (23). Larun et al. (2019) vurderer evidensniveauet til at være lavt (23). Træthed blev målt med Chalder Fatigue Scale og fysisk funktion med SF-36 fysisk funktionssubskala.

Med henblik på at undersøge hvorvidt forskellige diagnosekriterier spiller en rolle i forhold til effekten af behandlingen, har Larun et al. (2019) sammenlignet to studier, der benyttede CDC 1994 / Fukuda-kriterierne (Moss-Morris 2005; Wallman 2004) overfor fem studier med Oxford 1991-kriterierne (Fulcher 1997; Powell 2001; Wearden 1998; Wearden 2010; White 2011) (23). Der fandtes ingen forskelle i resultaterne for fatigue mellem subgrupperne ($I^2 = 0\%$, $P = 0,76$). Det samme gjorde sig gældende i subgruppeanalyser vedrørende fysisk funktion. Studiets forfattere bemærker dog, at deltagere diagnosticeret efter andre kriterier kan opleve forskellige effekter, uden at dette kan dokumenteres. Endeligt anføres, at evidensen er begrænset til deltagere, der kunne deltage i den tilbudte træningsterapi. Studierne inkluderede patienter fra primær- til tertiærsektor, hvilket tyder på god generaliserbarhed (23). Clark et al. (2017) undersøgte desuden, om resultaterne af deres analyse ville ændre sig, hvis de kun inkluderede de deltagere, der opfyldte specifikke diagnostiske kriterier for kronisk træthedssyndrom, her enten Oxford 1991-kriterierne eller CDC 1994 / Fukuda-kriterierne. Clark et al. (2017) fandt, at resultaterne var de samme som i den oprindelige analyse, hvilket indikerer, at diagnosekriterierne ikke påvirkede deres overordnede konklusioner (37), og således at deres resultater er generaliserbare (38). Bourke et al. (2014) rapporterede heller ingen forskelle i behandlingseffekten mellem deltagere diagnosticeret under forskellige diagnosekriterier (36).

Sammenfattende viser resultaterne en moderat og statistisk signifikant forbedring af fatigue ved GET ved opfølgning efter behandling, mens de langsigtede effekter peger på en fordel for GET, dog uden statistisk signifikans. Tilliden til disse evidensen er moderat og lav. Vedrørende fysisk funktion fandtes en moderat forbedring ved korttidsopfølgning ved GET, mens langtidsopfølgning peger på en fordel for GET, igen uden statistisk signifikans. Tilliden til evidensen er lav.

Alvorlige bivirkninger var sjældne og ligeligt fordelt mellem grupper og ikke relateret til GET. Ikke-alvorlige bivirkninger blev undersøgt i ét RCT-studie, og fandtes hos ca. 25 % af deltagerne i begge grupper uden signifikante forskelle. I samme studie fandtes desuden fysisk forværring i begge grupper, oftere i kontrolgruppen, dog uden signifikant forskel.

Effekten af GET på smerte, depression og angst var usikker, mens søvn viste en lille, men inkonsistent forbedring. Den samlede evidens vurderes som lav til meget lav, hvilket skaber usikkerhed om de langsigtede fordele ved GET på disse effektmål.

Patienter diagnosticeret efter andre kriterier end CDC 1994 / Fukuda- eller Oxford 1991-kriterierne kan eventuelt opleve anderledes effektforhold.

5.4.4 Kognitiv adfærdsterapi (CBT)

Der inkluderes i alt to studier omhandlende CBT, et systematisk review (24) og et RCT-studie (36). Det systematiske review af Bermppohl et al. (2024) blev gennemført i Tyskland i 2024 og inkluderer RCT-studier gennemført i Europa og USA i perioden 1996 til 2021 (24). RCT-studiet af Bourke et al. (2014), som er udarbejdet i Storbritannien og publiceret i 2014, præsenterer sekundære resultater fra et studie af White et al. (2011) (PACE studiet) (36).

Deltagere

I det systematiske review af Bermppohl et al. (2024) (24) blev der inkluderet 10 studier der anvendte CDC 1994 / Fukuda-kriterierne som inklusionskriterier (56), tre studier benyttede Oxford 1991-kriterierne (55). To studier anvendte cut-off-værdier, hvor en klinisk relevant CFS blev defineret ved en skæringsværdi på en selvrapporteringsskala (24).

I RCT-studiet af Bourke et al. (2014) (36) skulle deltagerne opfylde Oxford 1991-kriterierne for CFS (55). Dertil opfyldte to tredjedele af deltagerne kravene til de internationale CDC 1994 / Fukuda-kriterier for CFS (56).

CBT-interventioner og sammenligningsgrundlag

I det systematiske review af Bermpohl et al. (2024) blev CBT sammenlignet med en inaktiv kontrolgruppe eller en nonspecifik behandling, såsom ingen behandling, venteliste, sædvanlig behandling, udvidet behandling eller placebo (opmærksomheds/psykologisk/pille) (24). Opmærksomhedsplacebo betyder, at både forskere og deltagere var inaktive, mens psykologisk placebo refererer til aktivitet, fx brug af internetfora (70).

I reviewet af Bermpohl et al. (2024) blev studier inkluderet, som anvendte enten konventionel CBT eller metoder fra den såkaldte tredje bølge af CBT (71) inkluderet (70). CBT skulle udføres af en uddannet terapeut eller en anden fagperson med relevant baggrund, mens behandlingsformen kunne være forskellig. Bermpohl et al. fremhæver, at behandlinger inden for tredje bølge adskiller sig fra traditionel CBT ved primært at fokusere på, hvordan man reagerer på tanker og følelser, samt hvilken funktion disse reaktioner har, frem for at forsøge at ændre selve tankerne og følelserne (70).

I RCT-studiet af Bourke et al. (2014) blev CBT udført af psykologer og sygeplejersker baseret på tidligere anvendte manualer (36). CBT blev leveret som individuelle sessioner, hvor deltagerne højst kunne modtage 14 sessioner i løbet af de første 23 uger med en opfølgende session efter 36 uger. CBT-metoden byggede på teorien om "fear avoidance" i relation til CFS. Behandlingen omfattede etablering af stabile aktivitets- og hvilemønstre, gradvis øgning af fysisk og mental aktivitet samt støtte til at overvinde sociale og følelsesmæssige barrierer for bedring (66). I RCT-studiet af Bourke et al. (2014) blev CBT sammenlignet med SMC, APT og GET. Alle deltagere blev tilbudt mindst tre sessioner med SMC i løbet af de 12 måneder. SMC blev udført af læger med specialiseret erfaring inden for CFS. Behandlingen omfattede blandt andet generelle råd som for eksempel at undgå ekstreme aktivitets- og hvilemønstre, samt specifikke selvhjælpsråd baseret på den tilgang, deltageren valgte (hvis de kun modtog SMC). Derudover blev symptomatisk farmakologisk behandling tilbudt, især til behandling af søvnbesvær, smerter og humør (36).

Resultater for CBT

Der blev ikke målt på de samme udfald i de to studier, hvilket gør at nye meta-analyser ikke kan gennemføres. I det systematiske review af Bermpohl et al. (2024) opdeles resultater i effekt af CBT og accept af CBT (24). Der medtages kun resultater for effektdelen her. Der er gennemført GRADE-vurdering på sekundære data fra det systematiske review af Bermpohl et al. (jf. 5.5.1.).

Fatigue

I reviewet af Bermpohl et al. (2024) blev der fundet en statistisk signifikant effekt af CBT ved sammenligning med kontrolgruppen på fatigue umiddelbart efter behandling (SMD: -0,52 (95 % CI: -0,69; -0,35)) (24). Der blev også fundet en statistisk signifikant moderat effekt ved langtidsopfølgning (gennemsnit 31 uger) (SMD: -0,41 (95 % CI: -0,65; -0,18)). Efter mere end to år var forskellen mellem CBT og kontrolbehandling ikke længere statistisk signifikant, hverken efter 2 år (SMD: -0,21 (95 % CI: -0,47; 0,05)) eller efter 3,5 år (SMD: 0,12 (95 % CI: -0,23; 0,47)) (24) (se Bilag 2). Fatigue blev primært målt ved Checklist Individual Strength – Fatigue subscale eller Chalder Fatigue Scale.

Der var en moderat til høj grad af heterogenitet i metaanalysen ($I^2 = 64$) umiddelbart efter behandlingen, mens ved langtidsopfølgning var estimeret $I^2 = 58$ (24). Tilliden til effektestimaterne er henholdsvis moderat og lav.

Selvvrurderet helbred (funktionsevne og livskvalitet)

I reviewet af Bermphohl et al. (2024) blev der fundet en statistisk signifikant lille effekt i selvvrurderet helbred efter behandling (SMD: = 0,29 (95 % CI: 0,11; 0,47)) til fordel for CBT-gruppen, men der blev ikke observeret nogen statistisk signifikant forbedring ved langtidsopfølgning (SMD: 0,15 (95 % CI: -0,18; 0,47)) (24). Selvvrurderet helbred blev primært målt på SF-36. Tilliden til estimerne er henholdsvis lav og meget lav.

Depression

Bermphohl et al. (2024) fandt en statistisk signifikant effekt til fordel for CBT på depression umiddelbart efter behandling (SMD: -0,36 (95 % CI: -0,55; -0,17)), men ved langtidsopfølgning (gennemsnit 31 uger) var forskellen ikke længere signifikant (SMD: = -0,15 (95 % CI: -0,31; 0,00)) (24). Depression blev primært målt på Hospital Anxiety and Depression scale eller Beck Depression Inventory. Tilliden til estimerne er henholdsvis moderat og meget lav.

Angst

I samme review blev der fundet en statistisk signifikant effekt til fordel for CBT på angst efter behandling (SMD: -0,36 (95 % CI: -0,62; -0,07)). Ved langtidsopfølgning (gennemsnit 31 uger) (SMD: -0,20 (95 % CI: -0,36; -0,03)) var effekten reduceret, men fortsat statistisk signifikant (24). Angst blev primært målt på Hospital Anxiety and Depression scale og Beck Anxiety Inventory. Tilliden til estimerne er henholdsvis moderat og lav.

Muskelsmerter

Bourke et al. (2014) fandt, at patienter, der modtog CBT havde signifikant færre muskelsmerter efter 52 ugers opfølgning sammenlignet med SMC (MD: -0,38 (95 % CI: -0,08; -0,69)) og APT (MD: -0,34 (95 % CI: -0,02; -0,65)) (CDC tjekliste, se Bilag 1) (36). Studiet var af moderat kvalitet (Bilag 2).

Ledsmerter

Bourke et al. (2014) fandt, at CBT reducerede ledsmerter efter 52 ugers opfølgning sammenlignet med APT (MD: -0,35 (95 % CI: -0,02; -0,68)) (CDC tjekliste, se Bilag 1). Der var ingen statistisk signifikant forskel i graden af ledsmerter for CBT sammenlignet med SMC (MD: -0,25 (95 % CI: 0,08; -0,58)) (36).

Fibromyalgi

Bourke et al. (2014) fandt, at der ikke var statistisk signifikant forskel i graden af fibromyalgi for CBT efter 52 ugers opfølgning sammenlignet med SMC (MD: 6,8 (95 % CI: -2,9; 16,4)) og APT (MD: 4,0 (95 % CI: -5,5; 13,4)) (kriterier fra American College of Rheumatology) (36).

Sammenfattende viste resultaterne en moderat og statistisk signifikant reduktion af fatigue umiddelbart efter CBT-behandling og ved langtidsopfølgning (gennemsnit 31 uger). Efter mere end to års opfølgning var forskellen ikke længere signifikant. Der var en moderat til høj grad af variation i resultaterne på tværs af studier.

CBT havde en lille, men signifikant positiv effekt på selvvrurderet helbred umiddelbart efter behandling, men denne effekt forsvandt ved langtidsopfølgning.

CBT reducerede symptomer på depression umiddelbart efter behandling, men effekten var ikke længere signifikant efter længere tids opfølgning. For angst var der en signifikant effekt både umiddelbart efter behandlingen og ved langtidsopfølgning, dog i reduceret omfang.

De fremsatte resultater er primært gældende for ME/CFS i henhold til Oxford 1991-kriterierne og CDC 1994 / Fukuda-kriterierne. Samlet set er tilliden til effektestimaterne meget lav til moderat.

5.4.5 Pacing

Tre studier har undersøgt effekten af pacing-baserede selvhjælpsprogrammer og interventioner hos personer med CFS.

Friedberg et al. (2016) (39) sammenlignede tre forskellige tilgange til selvforvaltning af fatigue over en 12-ugers periode hos en gruppe deltagere diagnosticeret under CDC 1994 / Fukuda-kriterierne; "Self-management" af fatigue med webbaserede dagbøger og aktigrafer, "Self-management" af fatigue med billigere papirbaserede dagbøger og skridttællere samt en kontrolgruppe med sædvanlig behandling. Interventionsgruppen med papirbaserede redskaber viste signifikant forbedring i fatigue (Fatigue Severity Scale) efter 3 måneder sammenlignet med kontrolgruppen (SMD=0,58) ($p=0,03$), men ingen langtidseffekter blev observeret efter 12 måneder (39). Studiet var af lav kvalitet (Bilag 2).

Kos et al. (2015) (40) undersøgte effekten af et activity pacing-program med stabiliserings- og gradueringsfaser, og patienterne blev udvalgt i henhold til CDC 1994 / Fukuda-kriterierne. Interventionsgruppen lærte således at forvalte daglige aktiviteter inden for deres kapacitet med gradvis øgning af aktivitetsniveau, mens kontrolgruppen modtog afslapningsterapi. Begge grupper modtog tre individuelle sessions på 60–90 minutter om ugen i tre uger, udført af enten en ergoterapeut (aktivitetstilpasning) eller en fysioterapeut (afslapningsterapi). Vurderet i forhold til det primære effektmål Canadian Occupational Performance Measure (COPM) resulterede interventionen i statistisk signifikante og store forbedringer på "tilfredsheds" delskalaen (SMD=0,74) ved sammenligning med kontrolgruppen, men ikke på "præstations" delskalaen (40). Studiet var af moderat kvalitet (Bilag 2).

Pinxterhuis et al. (2017) (41) vurderede et gruppebaseret selvhjælpsprogram med fysisk funktion som primære effektmål. Patienterne blev udvalgt i henhold til CDC 1994 / Fukuda- og CCC 2003-kriterierne. Interventionsgruppen deltog i otte møder af 2,5 timers varighed hver anden uge. Møderne blev ledet af en peer-rådgiver og en ergoterapeut. Deltagerne lærte at håndtere deres sygdom og kommunikere bedre med sundhedsprofessionelle og pårørende. Kontrolgruppen modtog sædvanlig behandling. Efter 6 og 12 måneder var der ingen signifikante forskelle mellem interventions- og kontrolgrupperne i fysisk funktion ($p=0,21$ og $p=0,76$) (SF-36), mens der var mindre fatigue i kontrolgruppen efter 6 måneder ($p=0,039$) (Fatigue Severity Scale). Interventionsgruppen viste her en forbedring i selvhjulpethed ($p=0,039$). Estimater er ikke angivet i studiet (41). Studiet var af moderat kvalitet (Bilag 2).

Samlet set indikerer resultaterne, at pacing-baserede interventioner kan have kortvarige positive effekter på fatigue og funktion. Resultaterne er baseret på enkeltstudier og er derfor meget begrænsede. Dataekstraktion kan ses i Bilag 1 og kvalitetsvurderinger i Bilag 2.

5.4.6 Anden træning

ME/CFS kræver ofte flerdimensionelle behandlingsstrategier. Tre nyere RCT-studier har undersøgt forskellige interventioners effekt (42–44).

Serrat et al. (2024) (42) evaluerede en online multikomponent intervention, FATIGUEWALK (FaW), sammenlignet med sædvanlig behandling. Interventionen, FaW, inkluderede uddannelse i smerte-neuroscience, terapeutisk træning, CBT og mindfulness. Patienter blev rekrutteret via specialafdeling på spansk hospital og udvalgt i henhold til ICC 2011-kriterierne.

Studiet fandt signifikante forbedringer i fatigue målt med Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) (partiel eta (η^2_p) = 0,11; der er et mål for effektstørrelse og kan fortolkes som en moderat effekt), hvor FaW-gruppen viste en reduktion fra 81,15 til 74,01, mens gruppen med sædvanlig behandling forblev uændret (42). Studiet var af høj kvalitet (Bilag 2).

Vos-Vromans et al. (2016) (43) sammenlignede CBT og tværfaglig rehabiliteringsbehandling (MRT) over 52 uger. Patienter blev udvalgt i henhold til CDC 1994 / Fukuda-kriterierne. Begge grupper viste forbedringer i fatigue (CIS), men MRT gav større reduktion ved 52 uger (MD: -5,69 (95 % CI: -10,62; -0,76)), point målt på CIS træthedsskala; $p=0,02$). Livskvaliteten (målt ved SF-36) steg i begge grupper, men uden statistisk signifikant forskelle mellem grupperne (MD: 1,59 (95 % CI: -1,96; 5,13)) i favør af MRT-gruppen (43). Studiet var af moderat kvalitet (Bilag 2).

Windthorst et al. (2017) (44) undersøgte effekten af hjertefrekvensvariabilitets-biofeedback (HRV-BF) og GET. Patienter blev udvalgt i henhold til CDC 1994 / Fukuda-kriterierne. Ved begge interventioner reduceredes fatigue signifikant, dog uden nogen forskel mellem grupperne (MFI) (estimat ikke angivet i studiet). Livskvalitet (SF-36) og depression (PHQ-9) forbedredes også ved HRV-BF, mens GET øgede den fysiske funktionsevne (SF-36) (44). Studiet var af lav kvalitet (Bilag 2).

Disse studier tyder på et potentiale i forskellige interventionsstrategier for ME/CFS, men understreger samtidig behovet for yderligere forskning for at opnå en mere præcis vurdering af deres effektivitet. Kvalitetsvurderinger kan ses i Bilag 2.

5.4.7 Farmakologisk behandling

Der blev fundet fem RCT-studier i perioden 2015-2021, som har undersøgt effekten af fem forskellige medicinske præparater: Duloxetin, KPAX002 (methylphenidat), melatonin, OSU6162 (monoaminerg stabilisator) og rituximab (45-49). Der er fire af de afprøvede præparater, som er en del af etablerede farmakologiske behandlinger af andre sygdomme, hvor til det forskningsmæssigt har været en hypotese om en mulig effekt af det enkelte præparat til lindring af symptombilledet, herunder fatigue, hos ME/CFS-patienter.

Duloxetin

Arnold et al. (2015) (45) undersøgte effekten af duloxetin hos patienter med CFS i et 12-ugers behandlingsforløb i USA. Patienterne blev henvist til et forskningscenter af læger, der enten havde set en annonce om projektet eller var blevet kontaktet af forskningscenterets medarbejdere. Inklusionskriterierne fulgte CDC 1994 / Fukuda-kriterierne for CFS.

Det primære effektmål var fatigue målt umiddelbart efter behandlingen. Der blev ikke fundet signifikant forbedring af generel fatigue i interventionsgruppen (MD: -1,0 (95 % CI: -2,8; 0,7)), men deltagerne opnåede en statistisk signifikant forbedring af mental fatigue målt på MFI-skalaen (MD: -2,5 (95 % CI: -4,4; -0,6)) sammenlignet med kontrolgruppen. Der blev ligeledes fundet signifikant reduktion i kropslige smerter målt på SF-36 (MD: 11,4 (95 % CI: -0,5; 23,2)) samt en signifikant forbedring af sygdommen på CGI-skalaen (MD: -0,1 (95 % CI: -0,3; 0,0)) i favør af interventionsgruppen (45). Studiet var af lav kvalitet (Bilag 2).

KPAX002 (methylphenidat og mikronæringsstoffer)

Montoya et al. (2018) (48) undersøgte i et fase II studie effekten og sikkerheden af KPAX002 (methylphenidat i kombination med en mitokondrie-modulator indeholdende vitaminer, antioxidant og aminosyrer) over 12 ugers behandling hos patienter med ME/CFS. Studiet blev udført på fire amerikanske forskningsenheder og patienterne blev udvalgt i henhold til CDC 1994 / Fukuda-kriterierne.

Det primære effektmål var fatigue. Der skete en reduktion fra behandlingsstart til afslutningen af behandlingen målt på CIS-skalaen på -16,9 ($\pm$ 23,52) og -13,8 ($\pm$ 22,15) i hhv. interventions- og kontrolgruppe, hvilket ikke var en signifikant forskel ($p=0,359$). Der var ligeledes ingen signifikante forskelle i forhold til fatigue målt på en VAS-skala (-18,2 mm ($\pm$ 25,05) og -11,1 mm ($\pm$ 22,08) i hhv. interventions- og kontrolgruppe) ($p=0,189$) eller på koncentration målt på en VAS-skala (-16,8 mm ($\pm$ 27,68) og -12,8 mm ($\pm$ 29,82) ($p=0,379$) (48). Studiet var af moderat kvalitet (Bilag 2).

Melatonin

Castro-Marrero et al. (2021) (46) undersøgte effekten af melatonin og zink i en samlet tablet over 16 ugers behandling til patienter med CFS/ME. Studiet blev udført på et ambulatorium i Spanien, hvor patienterne var henvist til behandling. Patienterne blev udvalgt i henhold til CDC 1994 / Fukuda-kriterierne.

Det primære effektmål var fatigue målt på FIS-40 skalaen. Sammenlignet med kontrolgruppen oplevede patienter i interventionsgruppen ingen signifikant forbedring af fatigue ($p=0,08$), men forbedring af egen opfattelse af fysisk fatigue ($p=0,026$) fra baseline til umiddelbart efter behandlingen og forbedring i fysisk funktion (SF-36) umiddelbart efter behandlingen. Estimer angives ikke i studiet (46). Studiet var af lav kvalitet (Bilag 2).

OSU6162 (monoaminerg stabilisator)

Nilsson et al. (2018) (49) har undersøgt effekten af og sikkerheden ved at give daglig dosering af OSU6162 til patienter med ME/CFS gennem et 2 ugers behandlingsforløb. Patientgruppen bestod af ambulante patienter rekrutteret fra en klinik med ME-patienter i Sverige. Patienterne skulle være diagnosticeret med ME efter CDC 1994 / Fukuda- og ICC 2011-kriterierne.

De primære effektmål var mental fatigue og ændringer undersøgt ved lægelig vurdering af CGI-C og MFS. Ved CGI-C var der forbedring for både interventionsgruppe og kontrolgruppe fra baseline til to uger efter på hhv. 0,68 (95 % CI: 0,29; 1,06) og 1,0 (95 % CI: 0,61; 1,39). Det samme var tilfældet for MFS (ændring i interventionsgruppe: -4,05 (95 % CI: -6,11; -2,00)) og -4,11 (95 % CI: -6,20; -2,03) i kontrolgruppen. Der var ingen statistisk signifikant forskel imellem grupperne (49). Studiet var af høj kvalitet (Bilag 2).

Rituximab

Fluge et al. (2019) (47) har undersøgt effekten af rituximab til behandling af ME/CFS i Norge med to behandlinger med 14 dages mellemrum og vedligeholdende behandlinger tre, seks, ni og 12 måneder efter. Patienterne blev tilfældigt udvalgt fra en liste af patienter, som ønskede at deltage i et studie omkring undersøgelse af B-lymfocytters betydning som mulig årsagsforklaring af sygdom. Patienterne blev udvalgt i henhold til CCC 2003-kriterierne.

Det primære effektmål var fatigue. Resultaterne viste ingen signifikant forskel i fatigue mellem de to grupper fra baseline til 24 måneders opfølgning (MD: 0,02 (95 % CI: -0,27; 0,31), $p=0,80$) (gentagne målinger af fatigue score) eller på fysisk funktion (MD: -0,41 (95 % CI: -7,73; 6,92)) (SF-36). I alt opnåede 26,0 % (95 % CI: 17,5 %; 36,7 %) af patienterne i interventionsgruppen den prædefinerede kliniske responsscore (fatigue score $\geq 4,5$ over ≥ 8 sammenhængende uger), mens det var gældende for 35,1 % (95 % CI: 25,2 %; 46,5 %) i kontrolgruppen. Forskellen var 9,2 procentpoint (-5,5; 23,3 procentpoint) og dermed ikke signifikant (47). Studiet var af høj kvalitet (Bilag 2).

Sammenfattende er der ikke fundet en veletableret farmakologisk behandling af ME/CFS-symptomer i litteraturen, men i stedet enkelte studier af enkelte præparater. Samlet set har de fem studier undersøgt om fem forskellige præparater reducerede fatigue hos patienter med ME/CFS, hvoraf to af studierne fandt en signifikant forbedring på forskellige typer af

fatigue. Brugen af duloxetine viste en forbedring af mental træthed, mens brugen af melatonin i kombination med zink viste en forbedring i opfattelsen af fysisk fatigue. Begge studier var af lav kvalitet. De øvrige tre studier fandt ikke nogen signifikant effekt på fatigue ved brug af henholdsvis, KPAX002, OSU6162 og rituximab. Disse studier var af moderat til høj kvalitet.

5.4.8 Kosttilskud

Fire nyere randomiserede kontrollerede studier har undersøgt effekten af forskellige kosttilskud (50-53). To systematiske reviews af Campagnolo et al. (2017) og Jones et al. (2017) blev indledningsvist inkluderet, men blev ekskluderet efter grundig gennemlæsning, da de omfattede andre studietyper end RCT-studier, hvilket ikke var i overensstemmelse med kriterierne for denne litteraturgennemgang (72, 73). To RCT-studier fra Campagnolo et al. (2017), hvoraf det ene også optræder i Jones et al (2017), opfyldte kriterierne og blev derfor inkluderet (52, 53).

CoQ10 og NADH

Castro-Marrero et al. (2016) (50) undersøgte effekten af dagligt tilskud af 200 mg CoQ10 og 20 mg NADH i otte uger sammenlignet med placebo. Patienterne blev rekrutteret fra et enkelt tertiært henvisningscenter og udvalgt i henhold til CDC 1994 / Fukuda-kriterierne. Det primære effektmål var ændring i makspuls. Behandlingen havde ingen signifikant effekt på ændringen i makspuls (gradvis cykelergometertest) fra baseline til uge 8 mellem grupperne. Der var ingen signifikante forskelle mellem interventions- og placebogruppen i opfattelse af fatigue (Fatigue Impact Scale, FIS-40) efter 4, 8, 12 og 16 uger (50). Studiet var af høj kvalitet (Bilag 2).

Castro-Marrero et al. (2021) (51) undersøgte ligeledes effekten af dagligt tilskud af 200 mg CoQ10 og 20 mg NADH i otte uger sammenlignet med placebo. Patienter blev rekrutteret fra et enkelt tertiært henvisningscenter og udvalgt i henhold til CDC 1994 / Fukuda-kriterierne. Det primære effektmål var fatigue. Efter 4, 8 og 12 uger var der ingen signifikante forskelle mellem interventions- og placebogruppen i fatigue (FIS-40). Resultaterne viste ligeledes en signifikant forbedring af søvnvarighed efter 4 uger ($p=0,018$) (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) (51). Studiet var af lav kvalitet (Bilag 2).

Guanidinoeddikesyre (GAA)

Ostojic et al. (2016) (52) undersøgte effekten af dagligt tilskud af 2,4 g guanidinoeddikesyre (GAA) i tre måneder sammenlignet med placebo. Patienter blev udvalgt i henhold til CDC 1994 / Fukuda-kriterierne, og det primære effektmål var fatigue (MFI-20). Resultaterne viste ingen signifikante forskelle mellem interventions- og placebogruppen i generel fatigue ($p=0,44$) eller fysisk fatigue ($p=0,99$) efter tre måneder. Derimod reducerede GAA mental fatigue signifikant efter tre måneder sammenlignet med placebo ($p=0,01$) (52). Studiet var af lav kvalitet (Bilag 2).

Vitamin D3

Witham et al. (2015) (53) undersøgte effekten af vitamin D3-behandling over 6 måneder. Interventionsgruppen fik 100.000 IE (2500 µg) oral vitamin D3 hver anden måned, mens placebogruppen modtog en tilsvarende placebo. Patienter blev rekrutteret fra et hospital i Skotland gennem annoncering i magasinet ME Research UK samt via lokale ME-patientstøttegrupper, og de blev udvalgt i henhold til CDC 1994 / Fukuda- og CCC 2003-kriterierne. Det primære effektmål var ændring i arteriestivhed (carotid-femoral pulse wave velocity, cfPWV). Behandlingen havde ingen signifikant effekt på arteriestivhed (PWV: 0,0 m/s, $p=0,90$). Der var ingen forbedring i fatigue (Piper Fatigue Scale, PFS-12) efter 6 måneder (justeret

behandlingseffekt: 0,2 point; 95 % CI: -0,8; 1,2; p = 0,73) efter 6 måneder sammenlignet med placebogruppen (53). Studiet var af moderat kvalitet.

Sammenfattende indikerer resultaterne, at kosttilskud ikke har en positiv effekt på fatigue. Dog viste ét studie, af lav kvalitet, at tilskud af guanidinoeddikesyre kan mindske mental fatigue.

5.5 Delkonklusion på behandling

Gradueret træningsterapi (GET) reducerer fatigue på kort sigt og forbedrer sandsynligvis den fysiske funktion. Langtidseffekterne forbliver usikre. Kognitiv adfærdsterapi (CBT) mindsker fatigue umiddelbart på kort sigt og ved langtidsopfølgning (gennemsnit 31 uger), men ikke på længere sigt (mere end to år). Tilliden til evidensen er lav til moderat. CBT har dertil vist sig at have en positiv effekt på selv vurderet helbred, angst og depression på kort sigt. Tilliden til evidensen er her lav til moderat.

Litteraturgennemgangen tyder desuden på, at pacing kan give kortsigtede forbedringer på fatigue og fysisk funktion, mens der på længere sigt ikke observeres væsentlige forskelle mellem interventions- og kontrolgrupper. Dertil tyder det på at forskellige typer af træningsbaserede interventioner kan reducere fatigue. Duloxetine og guanidinoeddikesyre kan muligvis reducere mental træthed, mens melatonin i kombination med zink potentielt kan mindske fysisk træthed. Øvrige farmakologiske og kosttilskudsbaserede behandlinger, der er blevet undersøgt, har ikke vist nogen signifikant effekt. Kvaliteten af studier inden for pacing, farmakologi, kosttilskud og anden træning er lav til høj. Tilliden til evidensen er begrænset af, at der inden for disse fire områder kun er fundet og rapporteret ét enkelt studie per intervention med undtagelse af én kosttilskudsbaseret behandling

5.5.1 GRADE

Tabel 5. GRADE vurderinger. GRADE vurderinger af GET er reviderede vurderinger pba. data fra et systematisk review af Larun et al. (2019) og RCT-studier af Clark et al. (2017, 2021) (23, 25, 37, 38). Samlet Bias vurdering (nedenstående) gennemføres på baggrund af vurderinger i studiet af Larun et al. (2019) samt egne vurderinger af de to Clark studier (2017, 2021). GRADE vurdering af CBT gennemføres pba. data og bias vurderinger fra studiet af Bermpohl et al. (2024) (24) – Bermpohl et al. (2024) har ikke gennemført GRADE vurdering men bias vurderinger der benyttes direkte i nærværende vurdering.

Vurdering af tillid							Antal patienter		Effekt		Tillid
Antal studier	Studie design	Bias	Inkonsistens	Direkte evidens	unøjagtighed	andet	ME/CFS Interventioner	Kontrol	Relativt (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	
GET. Fatigue - korttidsopfølgning (målt på forskellige træthedsskalaer)											
8	RCT	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	-	550	489	-	SMD 0,63 SD mindre 0,92 mindre til 0,35 mindre)	⊕⊕⊕○ Moderat
GET. Fatigue - langtidsopfølgning (målt på forskellige træthedsskalaer)											
5	RCT	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Alvorlig ^c	-	450	378	-	SMD 0,49 SD mindre (1,06 mindre til 0,08 større)	⊕⊕○○ Lav
GET. Fysisk funktion - korttidsopfølgning (målt på forskellige funktionsskalaer)											
6	RCT	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig ^c	-	494	430	-	Gn.snit 11,60 mindre (20,60 mindre til 2,61 mindre)	⊕⊕○○ Lav
GET. Fysisk funktion - langtidsopfølgning (målt på forskellige funktionsskalaer)											

Vurdering af tillid							Antal patienter		Effekt		Tillid
Antal studier	Studie design	Bias	Inkonsistens	Direkte evidens	unøjagtighed	andet	ME/CFS Interventioner	Kontrol	Relativt (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	
4	RCT	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig ^c	-	426	353	-	Gn.snit 11,74 mindre (28,21 mindre til 4,74 større)	⊕⊕○○ Lav
CBT^d . Fatigue - korttidsopfølgning (målt på forskellige træthedsskalaer)											
11	RCT	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	-	949	802	-	SMD 0,52 SD mindre (0,69 mindre til 0,35 mindre)	⊕⊕⊕○ Moderat
CBT^d . Fatigue - langtidsopfølgning (målt på forskellige træthedsskalaer)											
7	RCT	Alvorlig ^a	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	-	454	438	-	SMD 0,41 SD mindre (0,65 mindre til 0,18 mindre)	⊕⊕○○ Lav
CBT^d . Selvvurderet helbred - korttidsopfølgning (målt på forskellige måleskalaer)											
11	RCT	Alvorlig ^a	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	-	926	778	-	SMD 0,29 SD større (0,11 større til 0,47 større)	⊕⊕○○ Lav
CBT^d . Selvvurderet helbred - langtidsopfølgning (målt på forskellige måleskalaer)											
9	RCT	Alvorlig ^a	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^c	-	584	569	-	SMD 0,15 SD større (0,18 mindre til 0,47 større)	⊕○○○ Meget lav
CBT^d . Depression - korttidsopfølgning (målt på forskellige måleskalaer)											
5	RCT	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	-	212	213	-	SMD 0,36 SD mindre (0,55 mindre til 0,17 mindre)	⊕⊕⊕○ Moderat
CBT^d . Depression - langtidsopfølgning (målt på forskellige måleskalaer)											
6	RCT	Alvorlig ^a	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^c	-	337	323	-	SMD 0,15 SD mindre (0,31 mindre til 0,00)	⊕○○○ Meget lav
CBT^d . Angst - korttidsopfølgning (målt på forskellige måleskalaer)											
3	RCT	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	-	107	108	-	SMD 0,34 SD mindre (0,62 mindre til 0,07 mindre)	⊕⊕⊕○ Moderat
CBT^d . Angst - langtidsopfølgning (målt på forskellige måleskalaer)											
5	RCT	Alvorlig ^a	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	-	307	293	-	SMD 0,20 SD mindre (0,36 mindre til 0,03 mindre)	⊕⊕○○ Lav

^aRisk of bias (nedgraderet med -1): Primære årsag til nedgradering: studier er ikke blindede.

^bHomogenitet blev vurderet i form af en Q-test kvantificeret ved I2-index (74). I2-indexet repræsenterer procentdelen af den totale variation mellem studierne, som kan tillægges inkonsistens (heterogenitet) og ikke tilfældigheder (75). I tilfælde af moderat heterogenitet mellem studierne (I2 > 50 %) er der foretaget en "fixed effects"-analyse, hvor robustheden af resultaterne er undersøgt, og heterogenitetens påvirkning på estimatet er anslået. Et resultat blev betragtet som værende robust, såfremt punktestimatet for "fixed effects" lå inden for konfidensintervallet. Derudover nedgraderes ikke, da alle studier har SMD til fordel for interventioner eller omkring 0, og fordi hovedparten af den observerede heterogenitet var forårsaget af en enkelt afviger (Powell 2001).

^cNøjagtighed (nedgraderet med -1): konfidensintervallet er meget bredt eller spænder fra en stor positiv effekt til en mindre negativ effekt.

^dGRADE vurdering er gennemført på sekundære data fra det systematiske review af Bermphol et al. (2024) (24).

^eNedgraderes med -1 pga. inkonsistens i inkluderede studiers effektestimater.

6 Diskussion

Denne litteraturgennemgang har til formål at afdække evidensgrundlaget for diagnostik og behandling af ME/CFS. Konklusionerne i rapporten er baseret på 27 studier og guidelines, heraf 7 inden for diagnostik af ME/CFS og 18 RCT-studier samt 2 systematiske reviews inden for behandling. Styrken ved denne systematiske litteraturgennemgang ligger i den grundige, stringente og omfattende litteratursøgning, den systematiske udvælgelse og kvalitetsvurdering af studier samt den strukturerede præsentation af data og resultater.

6.1 Hovedresultater

Sammenfattende viser resultaterne, at der fortsat mangler pålidelige biomarkører og kliniske tests, til eventuel yderligere kvalificering af diagnosticeringen af ME/CFS. Der er behov for yderligere forskning for at vurdere de forskellige diagnostiske kriteriers følsomhed og reproducerbarhed, da manglende enighed om afgrænsning af sygdommen og de diagnostiske kriterier påvirker sammenligneligheden af studier.

I forhold til behandling viser GET en moderat reduktion af fatigue på kort sigt (målt efter afslutning af behandlingsforløb), men langtidseffekten er usikker. Ligeledes forbedrer GET sandsynligvis fysisk funktion, men har ingen signifikant effekt på smerte. Tilliden til evidensen er lav til moderat. Alvorlige bivirkninger er sjældne, men evidensgrundlaget er her meget lavt. CBT reducerer fatigue både på kort og lang sigt og har en positiv effekt på angst og depression umiddelbart efter behandling. Effekten på livskvalitet er dog usikker ved længere opfølgning. Evidensgrundlaget er her meget lavt til moderat.

Pacing kan give kortvarige forbedringer i fatigue og fysisk funktion, men der er begrænset evidens for langtidseffekter. Alternative træningsbaserede interventioner viser varierende effekt, hvor nogle metoder reducerer fatigue signifikant. Der findes ingen ensartet farmakologisk behandling for ME/CFS. Enkelte studier indikerer, at duloxetine kan forbedre mental træthed, mens melatonin kombineret med zink kan reducere fysisk fatigue. Øvrige farmakologiske interventioner har ikke vist signifikante effekter. Derudover tyder resultaterne på, at kosttilskud generelt ikke har en positiv effekt på fatigue, selvom enkelte studier antyder, at guanidinoeddikesyre kan reducere mental træthed.

Samlet set peger litteraturen på, at non-farmakologiske interventioner som GET og CBT kan have en vis effekt, men der er behov for mere forskning for at vurdere langtidseffekterne og optimere behandlingsstrategierne. Kvaliteten af studier inden for pacing, farmakologi, kosttilskud og anden træning var lav til høj. Tilliden til evidensen er begrænset af, at der inden for disse fire områder kun er fundet og rapporteret ét enkelt studie per intervention.

Der er ikke fundet studier, der har undersøgt, hvilken kombination af farmakologisk og non-farmakologisk behandling, der bør anvendes til voksne med ME/CFS. Hvordan forskellige behandlingsformer kan anvendes og kombineres afhængigt af individuelle symptomer, behov og præferencer, kan således ikke dokumenteres, og der er ikke én enkelt optimal kombination, da ME/CFS er en heterogen sygdom med varierende symptombilleder. Farmakologisk behandling kan eksempelvis målrettes specifikke symptomer som fx smerter, mens non-farmakologiske tilgange, såsom CBT eller GET kan understøtte behandling af træthed og fysisk funktion. Diskussionen bør derfor handle om en fleksibel og individualiseret tilgang frem for at foreslå en bestemt kombination, da evidensen for effekt varierer, og patienter responderer forskelligt på behandling.

6.2 Muligheder og begrænsninger ved litteraturgennemgangen

Evidensen er primært baseret på patienter, der har kunnet deltage i de undersøgte interventioner, hvilket indebærer en potentiel underrepræsentation af de sværest ramte patienter med ME/CFS. Dette medfører en begrænset viden om effektforhold i denne del af patientgruppen. Studierne inkluderer patienter fra både primær-, sekundær- og tertiærsektoren, hvilket antyder, at resultaterne i nogen grad kan generaliseres mere bredt.

Vedrørende diagnostik er nogle af de diagnostiske kriterier, der rapporteres, udviklet for en del år siden. I forbindelse med gennemførelsen af en systematisk litteraturgennemgang, er det imidlertid nødvendigt at inkludere de patienter, som opfylder de diagnostiske kriterier, der har været anvendt i de inkluderede studier. Det betyder, at vi må benytte de specifikke diagnostiske kriterier og deres medfølgende afgrænsninger, som anvendes i disse studier, hvoraf hovedparten af studierne, også nyere studier, anvender tidlige diagnostiske kriterier. ME/CFS er dermed defineret ved de kriterier, der er benyttet i den eksisterende litteratur, og afspejler den metodologiske tilgang, som hvert studie har fulgt. Denne tilgang resulterer i en vis bredde i patientpopulationen, men sikrer samtidig en høj grad af overførbare til danske forhold. Således står litteraturgennemgangen på det datagrundlag der kan afdækkes. Manglen på evidens skaber usikkerhed i diagnosesystemet, og nogle forfattere argumenterer for, at udviklingen af nye diagnostiske kriterier for ME/CFS bør have lav prioritet, og at fokus i stedet bør være på validering af de eksisterende kriterier (32). En af de største udfordringer i udviklingen af en diagnostisk løsning for ME/CFS er den manglende enighed om, hvad der definerer sygdommen. Uden en fælles forståelse af, hvad der udgør sygdommens kerne, risikerer forskningen at identificere mønstre, som ikke nødvendigvis afspejler ME/CFS, men snarere de forskellige definitioner, der anvendes. Derfor er det afgørende først at etablere en bredere konsensus om sygdommens afgrænsning og diagnostiske grundlag, før man kan udvikle og validere pålidelige testmetoder.

Hvorvidt forskellige diagnosekriterier spiller en rolle i forhold til effekten af behandlingen, altså om deltagere, diagnosticeret under forskellige diagnosekriterier, opnår forskellige effekter af behandlingen, er undersøgt i flere studier (23, 24, 36-38). Disse studier indikerer alle, at anvendelsen af forskellige diagnosekriterier ikke ændrede effektforholdene mellem grupperne. I forlængelse af dette kan det bemærkes, at det ikke har været muligt at differentiere effektforhold i relation til PEM på baggrund af de inkluderede studier, da disse ikke har gennemført specifikke analyser på dette område. Tre studier (41, 49, 53) inkluderer patienter diagnosticeret ud fra forskellige kriterier inden for samme undersøgelse, hvilket betyder, at PEM enten er et nødvendigt eller et ikke-nødvendigt kriterium afhængigt af de anvendte diagnostiske rammer. Disse studier foretager imidlertid ikke analyser på diagnostiske subgrupper, hvilket ellers kunne have bidraget til en bedre forståelse af PEM-kriteriets betydning. Desuden undersøger studierne forskellige interventioner, hvilket yderligere forhindrer muligheden for at foretage sammenlignende analyser på tværs af diagnostiske subgrupper.

Selvom de diagnostiske kriterier for ME/CFS kan være veldefinerede, giver de ikke en præcis indikation af sygdommens sværhedsgrad for den enkelte patient. Patienter diagnosticeret ud fra samme kriterier kan opleve forskellige grader af sygdomsbyrde. De inkluderede studier indeholder kun i meget begrænset omfang relevante analyser eller anden beskrivelse af sygdommens sværhedsgrad som egner sig til systematisk at vurdere sværhedsgraden på tværs af studierne og eventuelle effektforhold. I et enkelt studie af Clark et al. (2017) fandtes, at patienter med dårligst fysisk funktion ved baseline opnåede en relativt større forbedring i deres fysiske funktion efter 12 uger træningsterapi sammenlignet med kontrolgruppen (37).

De større udfordringer i forhold til evidensgrundlaget er, at de fleste af de inkluderede studier ikke var blindede, da det typisk ikke er praktisk muligt i undersøgelser af fysisk træning og kognitive interventioner, og at de fleste effektmål var selvrapporterede og således baseret

på subjektive data. Der blev også observeret variation mellem studierne med hensyn til træningens type, intensitet og kontrolgruppernes behandling. Dette kan introducere heterogenitet i resultaterne. Vedrørende GET kan det bemærkes, at træningsmængden i studierne ikke blev fastlagt formelt, men gradvist øget i samarbejde mellem deltagere og terapeuter. Samtidig kan det være relevant at overveje, om selv beskedne eller neutrale effektforhold kan have klinisk relevans, da behandlingen af denne patientgruppe kan være udfordrende, og enhver behandling, der ikke forværrer deres tilstand, potentielt kan være værdifuld.

7 Referenceliste

1. IOM (Institute of Medicine). Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. Washington (DC): The National Academies Press (US); 2015.
2. Dantoft TM, Ebstrup JF, Linneberg A, Skovbjerg S, Madsen AL, Mehlsen J, et al. Cohort description: The Danish study of Functional Disorders. Clin Epidemiol. 2017;9:127-39.
3. Bakken IJ, Tveito K, Gunnes N, Ghaderi S, Stoltenberg C, Trogstad L, et al. Two age peaks in the incidence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a population-based registry study from Norway 2008-2012. BMC Med. 2014;12:167.
4. Williams TE, Chalder T, Sharpe M, White PD. Heterogeneity in chronic fatigue syndrome – empirically defined subgroups from the PACE trial. Psychological Medicine. 2017;47(8):1454-65.
5. Brinth L, Nielsen H, Varming K, Boonen SE, Ebsen AG, Fernández-Guerra P, et al. Myalgisk encefalomyelitis eller kronisk træthedssyndrom. Ugeskr Læger. 2019;181(24)
6. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management. London, UK: NICE. ; 2021.
7. Nacul L, Authier FJ, Scheibenbogen C, Lorusso L, Helland IB, Martin JA, et al. European Network on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (EUROMENE): Expert Consensus on the Diagnosis, Service Provision, and Care of People with ME/CFS in Europe. Medicina (Kaunas). 2021;57(5).
8. Sundhed.dk - Lægehåndbogen. Kronisk træthedssyndrom / myalgisk encephalopathi (CFS/ME) 2024, updated 29.02.2024. Available from: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/generelt/tilstande-og-sygdomme/oevrige-sygdomme/kronisk-traethedssyndrom/>.
9. PRISMA. PRISMA for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) 2024 Available from: <https://www.prisma-statement.org/scoping>.
10. PRISMA. Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA) website 2024 Available from: <https://www.prisma-statement.org/>.
11. Cumpston M, Flemyng E, Thomas J, Higgins J, Deeks J, Clarke M. Chapter I: Introduction [last updated August 2023]. 2024. In: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]. Cochrane Version 6.5. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-i>.
12. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University and Evidence Prime, 2025. Available from [gradepro.org](https://www.gradepro.org).
13. Cochrane Library. Cochrane PICO search 2024 [Available from: <https://www.cochranelibrary.com/about/pico-search>].
14. Gopalakrishna G, Langendam MW, Scholten RJ, Bossuyt PM, Leeflang MM. Defining the clinical pathway in cochrane diagnostic test accuracy reviews. BMC Med Res Methodol. 2016;16(1):153.
15. McKenzie J, Brennan S, Ryan R, Thomson H, Johnston R, Thomas J. Chapter 3: Defining the criteria for including studies and how they will be grouped for the synthesis [last updated August 2023]. 2024. In: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]. Cochrane Version 6.5. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-03>.
16. Valentin G, Nielsen CP, Lou S, Jensen LG, Løvschall C. Systematisk litteraturgennemgang – Health Technology Assessment – Metodevejledning, vol. 1. DEFACTUM, Region Midtjylland; 2019.
17. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Featherstone R, Littlewood A, Metzendorf M-I, et al. Chapter 4: Searching for and selecting studies [last updated September 2024].

2024. In: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]. Cochrane Version 6.5. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04>.
18. Paez A. Gray literature: An important resource in systematic reviews. *Journal of Evidence-Based Medicine*. 2017;10(3):233-40.
19. Covidence systematic review software, Veritas Health Innovation, Melbourne, Australia. Available at www.covidence.org.
20. Clarivate. EndNote 21, 2023. Available from: <https://endnote.com/>.
21. Sterne JAC, Savović J, Page MJ et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898.
22. Higgins J, Savović J, Page M, Elbers R, Sterne J. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial [last updated October 2019]. 2024. In: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]. Cochrane Version 6.5. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-08>.
23. Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;2019(10).
24. BERPPOHL F, Kucharczyk-Bodenburg A, Martin A. Efficacy and Acceptance of Cognitive Behavioral Therapy in Adults with Chronic Fatigue Syndrome: A Meta-analysis. *Int J Behav Med*. 2024.
25. Cumpston M, FLEMYNG E. Chapter IV: Updating a review [last updated August 2023]. 2024. In: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]. Cochrane Version 6.5. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-iv>.
26. Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G. et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomized or non-randomized studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*, 358, j4008.
27. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2011;64(4):401-6.
28. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
29. Garner P, Hopewell S, Chandler J, MacLehose H, Schünemann HJ, Akl EA, et al. When and how to update systematic reviews: consensus and checklist. *Bmj*. 2016;354:i3507.
30. Schünemann H, Vist G, Higgins J, Santesso N, Deeks J, Glasziou P, et al. Chapter 15: Interpreting results and drawing conclusions [last updated August 2023]. 2024. In: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]. Cochrane Version 6.5. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-15>.
31. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*. 2021;372:n71.
32. Brurberg KG, Fønhus MS, Larun L, Flottorp S, Malterud K. Case definitions for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME): a systematic review. *BMJ Open*. 2014;4(2):e003973.
33. Haney E, Smith ME, McDonagh M, Pappas M, Daeges M, Wasson N, et al. Diagnostic Methods for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Systematic Review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med*. 2015;162(12):834-40.
34. Jason LA, Ravichandran S, Katz BZ, Natelson BH, Bonilla HF. Establishing a consensus on ME/CFS exclusionary illnesses. *Fatigue: Biomedicine, Health and Behavior*. 2023;11(1):1-13.
35. Smith MEB, Nelson HD, Haney E, Pappas M, Daeges M, Wasson N, et al. Diagnosis and Treatment of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2014(219):1-433.
36. Bourke JH, Johnson AL, Sharpe M, Chalder T, White PD. Pain in chronic fatigue syndrome: response to rehabilitative treatments in the PACE trial. *Psychol Med*. 2014;44(7):1545-52.

37. Clark LV, Pesola F, Thomas JM, Vergara-Williamson M, Beynon M, White PD. Guided graded exercise self-help plus specialist medical care versus specialist medical care alone for chronic fatigue syndrome (GETSET): a pragmatic randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10092):363-73.
38. Clark LV, McCrone P, Pesola F, Vergara-Williamson M, White PD. Guided graded exercise self-help for chronic fatigue syndrome: Long term follow up and cost-effectiveness following the GETSET trial. *J Psychosom Res*. 2021;146:110484.
39. Friedberg F, Adamowicz J, Caikauskaite I, Seva V, Napoli A. Efficacy of two delivery modes of behavioral self-management in severe chronic fatigue syndrome. *Fatigue: Biomedicine, Health and Behavior*. 2016;4(3):158-74.
40. Kos D, van Eupen I, Meirte J, Van Cauwenbergh D, Moorkens G, Meeus M, et al. Activity Pacing Self-Management in Chronic Fatigue Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Am J Occup Ther*. 2015;69(5):6905290020.
41. Pinxsterhuis I, Sandvik L, Strand EB, Bautz-Holter E, Sveen U. Effectiveness of a group-based self-management program for people with chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2017;31(1):93-103.
42. Serrat M, Navarrete J, Ferrés S, Auer W, Sanmartín-Sentañes R, Nieto R, et al. Effectiveness of an online multicomponent program (FATIGUEWALK) for chronic fatigue syndrome: A randomized controlled trial. *Health Psychol*. 2024;43(4):310-22.
43. Vos-Vromans DC, Smeets RJ, Huijnen IP, Köke AJ, Hitters WM, Rijnders LJ, et al. Multidisciplinary rehabilitation treatment versus cognitive behavioural therapy for patients with chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *J Intern Med*. 2016;279(3):268-82.
44. Windthorst P, Mazurak N, Kuske M, Hipp A, Giel KE, Enck P, et al. Heart rate variability biofeedback therapy and graded exercise training in management of chronic fatigue syndrome: An exploratory pilot study. *J Psychosom Res*. 2017;93:6-13.
45. Arnold LM, Blom TJ, Welge JA, Mariutto E, Heller A. A randomized, placebo-controlled, double-blinded trial of duloxetine in the treatment of general fatigue in patients with chronic fatigue syndrome. *Psychosomatics*. 2015;56(3):242-53.
46. Castro-Marrero J, Zaragozá MC, López-Vílchez I, Galmés JL, Cordobilla B, Maurel S, et al. Effect of Melatonin Plus Zinc Supplementation on Fatigue Perception in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(7).
47. Fluge Ø, Rekeland IG, Lien K, Thürmer H, Borchgrevink PC, Schäfer C, et al. B-Lymphocyte Depletion in Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 2019;170(9):585-93.
48. Montoya JG, Anderson JN, Adolphs DL, Bateman L, Klimas N, Levine SM, et al. KPAX002 as a treatment for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): A prospective, randomized trial. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2018;11(3):2890-900.
49. Nilsson MKL, Zachrisson O, Gottfries CG, Matousek M, Peilot B, Forsmark S, et al. A randomised controlled trial of the monoaminergic stabiliser (-)-OSU6162 in treatment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Acta Neuropsychiatr*. 2018;30(3):148-57.
50. Castro-Marrero J, Sáez-Francàs N, Segundo MJ, Calvo N, Faro M, Aliste L, et al. Effect of coenzyme Q₁₀ plus nicotinamide adenine dinucleotide supplementation on maximum heart rate after exercise testing in chronic fatigue syndrome - A randomized, controlled, double-blind trial. *CLINICAL NUTRITION*. 2016;35(4):826-34.
51. Castro-Marrero J, Segundo MJ, Lacasa M, Martinez-Martinez A, Sentañes RS, Alegre-Martin J. Effect of Dietary Coenzyme Q10 Plus NADH Supplementation on Fatigue Perception and Health-Related Quality of Life in Individuals with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2021;13(8).

52. Ostojic SM, Stojanovic M, Drid P, Hoffman JR, Sekulic D, Zenic N. Supplementation with Guanidinoacetic Acid in Women with Chronic Fatigue Syndrome. *Nutrients*. 2016;8(2):72.
53. Witham MD, Adams F, McSwiggan S, Kennedy G, Kabir G, Belch JJ, et al. Effect of intermittent vitamin D3 on vascular function and symptoms in chronic fatigue syndrome--a randomised controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(3):287-94.
54. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberger LB, Straus SE, et al. Chronic Fatigue Syndrome: A Working Case Definition. *Annals of Internal Medicine*. 1988;108(3):387-9.
55. Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE, Borysiewicz LK, Clare AW, David A, et al. A report--chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *J R Soc Med*. 1991;84(2):118-21.
56. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med*. 1994;121(12):953-9.
57. Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner AM, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Journal Of Chronic Fatigue Syndrome*. 2003;11(1):7-115.
58. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): Diagnosis and management of CFS/ME in adults and children. London, UK: NICE. ; 2007.
59. Jason LA, Evans M, Porter N, Brown M, Brown A, Hunnell J, et al. The Development of a Revised Canadian Myalgic Encephalomyelitis Chronic Fatigue Syndrome Case Definition. *American Journal of Biochemistry and Biotechnology*. 2010;6(2).
60. Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *Journal of Internal Medicine*. 2011;270(4):327-38.
61. WHO. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics 2024 [Available from: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/en#569175314>].
62. WHO. ICD-10 Version:2019 2019 [Available from: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/G93.3>].
63. CDC. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome 2024 [Available from: <https://www.cdc.gov/me-cfs/hcp/clinical-care/treating-the-most-disruptive-symptoms-first-and-preventing-worsening-of-symptoms.html>].
64. Folketinget. V 82 Om ME-træthedssyndrom 2019 [Available from: <https://www.ft.dk/samling/20181/vedtagelse/v82/index.htm>].
65. Sundhedsstyrelsen. Kodning af funktionelle lidelser. Vejledning til sundhedspersonale. 2020.
66. White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, Potts L, Walwyn R, DeCesare JC, et al. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *Lancet*. 2011;377(9768):823-36.
67. American Psychological Association. PTSD Clinical Practice Guideline - What is Cognitive Behavioral Therapy? [Available from: <https://www.apa.org/ptsd-guideline/patients-and-families/cognitive-behavioral.pdf>].
68. Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;12(12):Cd003200.
69. Reeves WC, Lloyd A, Vernon SD, Klimas N, Jason LA, Bleijenberg G, et al. Identification of ambiguities in the 1994 chronic fatigue syndrome research case definition and recommendations for resolution. *BMC Health Serv Res*. 2003;3(1):25.
70. Gamers T, Bergfeld V, Bempohl FMg, Martin A. Efficacy (Study 1) and acceptance (Study 2) of cognitive behavioral therapy in adults with chronic fatigue syndrome - a meta-analysis 2022 [Available from: <https://osf.io/2je7u>].
71. What is Third Wave Cognitive Behavioral Therapy? Thirdwave Psychotherapy [Available from: <https://www.3rdwavetherapy.com/about/what-is-third-wave-cognitive-behavioral-therapy/>].

72. Jones K, Probst Y. Role of dietary modification in alleviating chronic fatigue syndrome symptoms: a systematic review. *Aust N Z J Public Health*. 2017;41(4):338-44.
73. Campagnolo N, Johnston S, Collatz A, Staines D, Marshall-Gradisnik S. Dietary and nutrition interventions for the therapeutic treatment of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic review. *J Hum Nutr Diet*. 2017;30(3):247-59.
74. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21(11):1539-58.
75. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj*. 2003;327(7414):557-60.
76. Pollock M, Fernandes R, Becker L, Pieper D, Hartling L. Chapter V: Overviews of Reviews [last updated August 2023]. 2024. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. Cochrane Version 6.5. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-v>.
77. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.

8 Bilag

Bilag 1. Studiekarakteristika.

Forfatter (årstal) Land	Studie-design	Formål	Patientgruppe (casedef., sværhedsgrad o.a.) og rekrutteringsform.	Antal deltagere (% kvinder)	Gennemsnitsalder (SD)	Intervention: karakteristika, varighed og behandlere	Effektmål (måleskala)	Resultater (effektstørrelse, SMD (95% CI) og lign.)
Træning								
Gradueret træningsterapi (GET)								
Bourke et al. (2014) Storbritannien	RCT	At anvende data fra PACE-studiet til at sammenligne behandlings smerte rapporteret af personer med CFS samt at undersøge, om behandlingsrespons var forbundet med ændringer i fatigue.	Deltagerne blev rekrutteret fra seks specialiserede CFS-klinikker i Storbritannien. <u>Inklusionskriterier:</u> • Opfylder Oxford kriterierne. • Score på ≥ 6 ud af 11 på Chalder Fatigue Questionnaire. • Score <60 på short form-36's fysiske funktionsunderskala. <u>Eksklusionskriterier:</u> • Alder under 18 år. • Betydelig risiko for selvskaade. • Manglende evne til at møde op til hospitalsaftaler. • Manglende evne til at tale og læse engelsk. • Medicinske behov, der gjorde deltagelse uhensigtsmæssig. • Tidligere modtagelse af forsøgsbehandling for den aktuelle sygdom på en PACE-forsøgsklinik.	641 (77 %) APT: 159 (76 %) CBT: 161 (80 %) GET: 160 (77 %) SMC: 160 (76 %)	38 (12) APT: 39 (11) CBT: 39 (12) GET: 39 (12) SMC: 37 (11)	Deltagerne blev randomiseret til én af fire grupper: Kontrolgruppe (SMC): Modtog specialist medical care (SMC) alene Interventionsgruppe (APT): Modtog adaptive pacing therapy (APT) og SMC. Interventionsgruppe (CBT): Modtog cognitive behavioural therapy (CBT) og SMC. Interventionsgruppe (GET): Modtog graded exercise theory (GET) og SMC. Deltagerne i interventionerne (APT, CBT og GET) modtog individuelle sessioner (maksimalt 14 sessioner) i løbet af de første 23 uger samt en ekstra opfølgende session, som blev tilbudt efter 36 uger. Den endelige vurdering af effektmål blev gennemført efter 52 uger.	<u>Primære effektmål:</u> Muskelsmerter (CDC checklist*) Ledsmerter (CDC checklist) <u>Sekundært effektmål:</u> Fibromyalgi (American College of Rheumatology criteria) * CDC-kriterierne for CFS inkluderer fem smertesymptomer: muskelsmerter, ledsmerter, hovedpine, ondt i halsen og ømme lymfeknuder. I studiet blev muskelsmerter og ledsmerter vurderet individuelt ved hjælp af en 5-punkts skala fra 0 (slet ikke til stede) til 4 (til stede hele tiden).	<u>Primære:</u> Signifikant færre muskelsmerter hos patienter der modtog: GET vs. SMC: (MD: -0,42 (95 % CI: -0,11; -0,73), $p=0,01$) GET vs. APT: (MD: -0,37 (95 % CI: -0,05; -0,69), $p=0,03$) Signifikant færre ledsmerter hos patienter der modtog: GET vs. APT: (MD: -0,36 (95 % CI: -0,05; -0,69), $p=0,02$). GET vs. SMC: Ingen signifikant forskel. (MD: -0,25 (95 % CI: 0,70; -0,57), $p=0,12$). <u>Sekundært:</u> Fibromyalgi: GET vs. SMC: (MD: 12,3 (95 % CI: 3,0; 21,3), $p=0,01$). GET vs. APT: (MD: 9,4 (95 % CI: 0,3; 18,3), $p=0,04$).

Forfatter (årstal) Land	Studie- design	Formål	Patientgruppe (casedef., sværhedsgrad o.a.) og rekrut- teringsform.	Antal delta- gere (% kvinder)	Gennem- snitsalder (SD)	Intervention: karakteristika, va- righed og behandlere	Effektmål (måleskala)	Resultater (effektstørrelse, SMD (95% CI) og lign.)
Clark et al. (2017) Storbritannien	RCT	At teste effektiviteten og sikkerheden af graderet træning leveret som guidet selvhjælp.	Deltagerne blev rekrutteret fra to specialiserede CFS-klinikker i Storbritannien i hhv. London og Kent, et mere landligt område. <u>Inklusionskriterier:</u> • Alder 18 år eller ældre. • Opfylder NICE 2007 kriterierne. • Yderligere vurdering i henhold til CDC 2003 og Oxford-kriterierne. • Medicinsk vurdering, herunder anamnese, fysisk og mental tilstand samt laboratorieprøver, for at udelukke alternative diagnoser. <u>Eksklusionskriterier:</u> • Alder under 18 år. • Aktuelle selvmordstanker eller komorbide psykiatriske tilstande, der kræver eksklusion. • Tidligere læst GES-guiden. • Tidligere behandling med GET på en af forsøgets klinikker. • Manglende evne til at tale eller læse engelsk tilstrækkeligt. • Fysiske kontraindikationer for motion.	211 Interventionsgruppe: 107 (82 %) Kontrolgruppe: 104 (76 %)	Interventionsgruppe: 38,1 (11,1) Kontrolgruppe: 38,7 (12,7)	Deltagerne blev randomiseret til én af to grupper: Interventionsgruppe (GES): Modtog SMC suppleret med guidet graderet træning som selvhjælp. GES bestod af en selvhjælpsbog, der beskrev et seks-trins graderet træningsprogram, som kunne gennemføres på cirka 12 uger, samt op til fire vejledningssessioner med en fysioterapeut over en periode på 8 uger (maksimalt 90 minutter i alt) Kontrolgruppe: Modtog kun SMC.	<u>Primære effektmål:</u> Fatigue (Chalder Fatigue Scale, CFQ) Fysisk funktion (Short Form General Health Survey – Physical Function, SF-36 PF) <u>Sekundære effektmål:</u> Generel helbredstilstand (Clinical Global Impression, CGI-health) Symptomer relateret til CFS (Clinical Global Impression, CGI-CFS) Angst og depression (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) Global funktionsevne (Work And Social Adjustment Scale, WSAS) Fysisk aktivitet (International Physical Activity Questionnaire, IPAQ) Kropslige symptomer (Patient Health Questionnaire-13, PHQ-13) Sikkerhed (Alvorlige og ikke-alvorlige bivirkninger, alvorlige forværringer i helbredstilstand)	Efter 12 uger: <u>Primære:</u> Signifikant forbedring af fatigue (CFQ): (MD: -4,2 (95 % CI: -6,1; -2,3), p=<0,001) og fysisk funktion (SF-36 PF): (MD: 6,3 (95 % CI: 1,8; 10,8), p=0,006). <u>Sekundære:</u> Signifikant forbedring af: Generel helbredstilstand (CGI-health): (OR: 4,8 (95 % CI: 1,9; 12,4), p=0,001) Symptomer relateret til CFS (CGI-CFS): (OR: 4,4 (95 % CI: 1,7; 12,2), p=0,002) Angst (HADS): (MD: -1,1 (95 % CI: -2,0; -0,3), p=0,006) Depression (HADS): (MD: -1,2 (95 % CI: -1,9; -0,4), p=0,002) Global funktionsevne (WSAS): (MD: -1,9 (95 % CI: -3,7; -0,2), p=0,033) Fysisk aktivitet (IPAQ): (OR: 3,2 (95 % CI: 1,8; 5,8), p=<0,001) Ingen signifikant forbedring af kropslige symptomer (PHQ-13): (MD: -0,9 (95 % CI: -1,8; 0,1), p=0,07) Sikkerhed: For få bivirkninger til at muliggøre analyser.
Clark et al. (2021) Storbritannien	RCT	At sammenligne primære effektmål, det vigtigste sekundære effektmål og sundhedøkonomiske effektmål hos deltagerne, både inden for og mellem de to randomiserede grupper, et år efter randomisering.	Deltagerne blev rekrutteret fra to specialiserede CFS-klinikker i Storbritannien i hhv. London og Kent, et mere landligt område. <u>Inklusionskriterier:</u> • Alder 18 år eller ældre. • Opfylder NICE 2007 kriterierne.	211 Interventionsgruppe: 107 (82 %) Kontrolgruppe: 104 (76 %)	Interventionsgruppe: 38,1 (11,1) Kontrolgruppe: 38,7 (12,7)	Deltagerne blev randomiseret til én af to grupper: Interventionsgruppe (GES): Modtog SMC suppleret med guidet graderet træning som selvhjælp. GES bestod af en selvhjælpsbog, der beskrev et seks-trins graderet træningsprogram, som kunne gennemføres på	<u>Primære effektmål:</u> Fatigue (Chalder Fatigue Scale, CFQ) Fysisk funktion (Short Form General Health Survey – Physical Function, SF-36 PF)	Efter 15 måneder: <u>Primære:</u> Ingen signifikant effekt af intervention på fatigue (CFQ): (chi2 (1) = 4,8, p=0,03; marginal MD: 2,2 (95 % CI: 0,2; 4,1).

Forfatter (årstal) Land	Studie- design	Formål	Patientgruppe (casedef., sværhedsgrad o.a.) og rekruteringsform.	Antal deltagere (% kvinder)	Gennemsnitsalder (SD)	Intervention: karakteristika, varighed og behandlere	Effekt mål (måleskala)	Resultater (effektstørrelse, SMD (95% CI) og lign.)
			- Yderligere vurdering i henhold til CDC 2003 og Oxford-kriterierne. - Medicinsk vurdering, herunder anamnese, fysisk og mental tilstand samt laboratorieprøver, for at udelukke alternative diagnoser. <u>Eksklusionskriterier:</u> - Alder under 18 år. - Aktuelle selvmordstanker eller komorbide psykiatriske tilstande, der kræver eksklusion. - Tidligere læst GES-guiden. - Tidligere behandling med GET på en af forsøgets klinikker. - Manglende evne til at tale eller læse engelsk tilstrækkeligt. - Fysiske kontraindikationer for motion. Diagnosticeret med CFS (pba. NICE-kriterierne) og placeret på en venteliste for behandling. Deltagerne blev desuden vurderet efter CDC- og Oxford-kriterierne.			cirka 12 uger, samt op til fire vejledningssessioner med en fysioterapeut over en periode på 8 uger (maksimalt 90 minutter i alt) Kontrolgruppe: Modtog kun SMC.	<u>Sekundære effektmål:</u> Generel helbredstilstand (Clinical Global Impression, CGI-health) Symptomer relateret til CFS (Clinical Global Impression, CGI-CFS) Livskvalitet (EQ-5D-3L) Sundhedsrelaterede omkostninger og uformel pleje (CSRI)	eller fysisk funktion (SF-36 PF): (chi2 (1) = 1,3, p=0,25; marginal MD: -3,5 (95 % CI: -9,5; 2,5). <u>Sekundære:</u> Ikke signifikant effekt af intervention på generel helbredstilstand (CGI-health): (OR: 1,0 (95 % CI: 0,4; 2,3), p=0,98). eller symptomer relateret til CFS (CGI-CFS): (OR: 1,0 (95 % CI: 0,4; 2,4), p=0,95).
Pacing								
Friedberg et al. (2016) USA	RCT	At vurdere effektiviteten af self-management af fatigue ved svær kronisk træthedssyndrom (CFS)	Deltagerne blev rekrutteret fra fem CFS-specialiserede læger med store tertiære sundhedsspraksisser i USA, hvilket sandsynligvis ville resultere i en gruppe patienter med alvorlige symptomer. Der blev ligeledes rekrutteret gennem nationale nyhedsbreve, patientnyhedsbreve og på hjemmesider, der specialiserer sig i CFS-produkter og -tjenester. <u>Inklusionskriterier:</u> - Alder mellem 16 og 65 år. - Ikke gravid. - Fysisk i stand til at deltage i self-management programmet (fx gåøvelser). - Opfylder CDC 1994 / Fukuda-kriterierne.	137 Interventionsgruppe (FSM:ACT): 48 (84,4 %) Interventionsgruppe (FSM:CTR): 44 (93,2 %) Kontrolgruppe: 48 (87,5 %)	Interventionsgruppe (FSM:ACT): 48,01 (12,43) Interventionsgruppe (FSM:CTR): 46,99 (10,79) Kontrolgruppe: 50,03 (11,28)	Deltagerne blev randomiseret til en af tre grupper: Interventionsgruppe (FSM:ACT): Self-management af fatigue med webbaserede dagbøger og aktiver. Interventionsgruppe (FSM:CTR): Self-management af fatigue med bilagere papirbaserede dagbøger og skridttællere. Kontrolgruppe (UC): Modtog sædvanlig behandling. Programmet uddannede deltagerne i diagnosen og mulige årsagsfaktorer for CFS samt stressfaktorer og adfærd, der bidrager til forstyrrede	<u>Primært effektmål:</u> Fatigue (Fatigue Severity Scale, FSS) <u>Sekundære effektmål:</u> Fysisk funktion (Short-Form 36 Physical Function, SF-36 PF) Depression (Beck Depression Inventory-second edition, BDI-II) Angst (Beck Anxiety Inventory, BAI)	<u>Primært:</u> Efter 3 måneder: FSM:CTR gruppen havde signifikant forbedret fatigue (FSS) sammenlignet med UC-gruppen (t(127) = -2,18; p = 0,03). (Cohen's d = 0,58) Ingen signifikant forskel i gennemsnitlige fatigue-score (FSS) mellem FSM:ACT og UC t(127) = -1.65; p = 0,10; Cohen's d = 0,40) Efter 12 måneder: Ingen signifikant forbedring for hverken FSM:ACT- eller FSM:CTR-gruppen sammenlignet med UC-gruppen.

Forfatter (årstal) Land	Studie-design	Formål	Patientgruppe (casedef., sværhedsgrad o.a.) og rekrutteringsform.	Antal deltagere (% kvinder)	Gennemsnitsalder (SD)	Intervention: karakteristika, varighed og behandlere	Effekt mål (måleskala)	Resultater (effektstørrelse, SMD (95% CI) og lign.)
			<u>Eksklusionskriterier:</u> • Træthed, som klart kan tilskrives andre medicinske tilstande (f.eks. ubehandlet hypothyroidisme, ustabil diabetes, kroniske infektioner eller AIDS). • Psykiatriske lidelser, herunder selvrapporteret psykose, misbrug af stof eller alkohol indenfor de sidste to år før sygdomsdebut eller på noget tidspunkt efter, aktuel eller tidligere depression med melankoliske eller psykotiske træk indenfor de sidste fem år før sygdomsdebut eller på noget tidspunkt derefter. • Mangel på lægeerklæring, der bekræfter diagnosen CFS.			søvn mønstre, post-exertionelle symptomer og <i>push-crash activity cycles</i>. Vedvarende træthed blev forklaret som et symptom forbundet med enten at gøre for meget eller for lidt. Målet med optimal self-management var at opnå en sund balance mellem mental og fysisk aktivitet og perioder med hvile. Varighed på 12 uger.		<u>Sekundære:</u> Både FSM:ACT og FSM:CTR havde signifikant lavere BDI-score end UC-gruppen ($F(2, 122) = 4,15$; $p = 0,02$; $SMD = 0,48$) efter 12 måneder. Ingen signifikante forskelle mellem grupperne for BAI eller SF-36 PF ved hverken 3 eller 12 måneders opfølgning.
Kos et al. (2015) Belgien	RCT	At evaluere effektiviteten af en intervention med activity pacing self-management (APSM) til forbedring af udførelsen af daglige aktiviteter hos kvinder med kronisk træthedssyndrom (CFS) sammenlignet med afslapningsterapi.	Deltagerne blev rekrutteret fra ventelisten til tværfaglig rehabilitering og blev informeret om studiet gennem en informationsbrochure, der blev sendt på mail. <u>Inklusionskriterier:</u> • Hollandsktalende kvinder i alderen 18-65 år. • Opfylder CDC 1994 / Fukuda-kriterierne. <u>Eksklusionskriterier:</u> • Tidligere behandling med activity pacing eller kognitiv adfærdsterapi. • Tidligere deltagelse i et tværfagligt rehabiliteringsprogram for CFS på et lokalt hospital.	33 (100 %) Interventionsgruppe: 16 (100 %) Kontrolgruppe: 17 (100 %)	Interventionsgruppe: $39,3 \pm 11,4$ Kontrolgruppe: $40,8 \pm 11,1$	Deltagerne blev randomiseret til én af to grupper: Interventionsgruppen (APSM): Bestod af en stabiliseringsfase og en graderet fase. Stabiliseringsfasen lærte deltagerne at styre daglige aktiviteter inden for deres faktiske kapacitet. Hver aktivitet efterfølges af en pause af samme varighed. Uddannelse blev givet via en pjece med information om træthed og afpasning af aktiviteter. Graderingsfasen startede, når deltagerne kunne håndtere daglige aktiviteter uden overdreven træthed, og aktivitetsniveauet blev gradvist øget. Kontrolgruppe (Afslapningsterapi): Afslapningsprogrammet underviste i stresshåndteringsteknikker. Deltagerne førte en dagbog over stressudløsende aktiviteter. Terapeuten vejledte deltagerne i at håndtere fremtidige stressbegivenheder. Sessionerne er de samme som i APSM-programmet.	<u>Primært effektmål:</u> Daglig aktivitetsudførelse og tilfredshed (Canadian Occupational Performance Measure, COPM) <u>Sekundære effektmål:</u> Fatigue (Checklist Individual Strength, CIS) Helbredsrelateret livskvalitet og funktionsevne (Short Form General Health Survey, SF-36) CFS symptomliste.	<u>Primært:</u> COPM-scoring ændrede sig signifikant over tid i begge grupper ($p=0,03$). Ændringen i tilfredshedsscoren (COPM) viste en signifikant forskel til fordel for APSM-gruppen ($SMD = 0,74$ (95 % CI: 0,1; 1,4)). Ikke signifikant forskel i præstationscoren (COPM): ($SMD = 0,34$ (95 % CI: -0,2; 0,9)). <u>Sekundære:</u> Ingen signifikant forskel i fatigue (CIS) mellem grupperne over tid. SF-12: Ingen signifikant forskel mellem grupperne. Kun subskalaen Role-emotional var signifikant forbedret ($SMD = 1,21$ (95 % CI: 0,3; 1,9), $p=0,03$)). Kun signifikant reduktion i subskalaen humørsvingninger på CFS-symptomlisten ($SMD = 0,45$, $p=0,03$).

Forfatter (årstal) Land	Studie-design	Formål	Patientgruppe (casedef., sværhedsgrad o.a.) og rekrutteringsform.	Antal deltagere (% kvinder)	Gennemsnitsalder (SD)	Intervention: karakteristika, varighed og behandlere	Effekt mål (måleskala)	Resultater (effektstørrelse, SMD (95% CI) og lign.)
						Tre individuelle behandlingssessioner på 60-90 minutter om ugen i 3 på hinanden følgende uger blev leveret af en ergoterapeut (activity pacing) eller en fysioterapeut (afslapningsterapi) i centret		
Pinxterhuis et al. (2017) Norge	RCT	At evaluere effekten af et gruppebaseret self-management program for personer med CFS.	Studiet foregik i fire mellemstore byer i det sydlige Norge og to forstæder til Oslo. Deltagerne blev rekrutteret fra sundhedsprofessionelle, ventelister til patientuddannelsesprogrammet og patientorganisationer for CFS. <u>Inklusionskriterier:</u> • Alder over 18 år. • Diagnosticeret med CFS af en læge eller medicinsk specialist pba. CDC 1994 / Fukuda-kriterierne og Canadian Consensus Criteria (CCC) 2003. • Ikke være gravid. • Være i stand til at læse og tale norsk. • Anses for at være fysisk i stand til at deltage i programmet. <u>Eksklusionskriterier:</u> • Gravide kvinder. • Deltagere, der ikke kunne læse eller tale norsk. • Deltagere, der ikke kunne deltage fysisk i programmet.	146 Interventionsgruppe: 71 (94,4 %) Kontrolgruppe: 66 (81,8).	Interventionsgruppe: 44 (11,8) Kontrolgruppe: 43,8 (11,6)	Deltagerne blev randomiseret til én af to grupper: Interventionsgruppe (self-management program): Programmet blev gennemført af en peer-rådgiver (en erfaren person med kronisk træthedssyndrom) og en ergoterapeut efter deltagelse i et tre-dages træningsprogram. Deltagerne blev undervist i et self-management program, der omfattede 8 møder på 2,5 timer hver anden uge, med 6-14 deltagere i hver gruppe. Programmet lærte deltagerne at tage større initiativ til at håndtere deres sygdom og interagere med sundhedsprofessionelle og pårørende. Indholdet i programmet omfattede undervisning, erfaringsudveksling, modellering af self-management evner, guidet praksis og informativ feedback. Deltagerne satte personlige mål for håndtering af sygdommen og konstruerede handlingsplaner for at opnå disse mål, som blev evalueret og justeret ved hvert møde. Et ekstra møde blev arrangeret for pårørende med en præsentation om kronisk træthedssyndrom og programmet. Kontrolgruppe: Modtog sædvanlig behandling. Et self-management program omfattede otte møder hver anden uge af 2,5 timers varighed. Kontrolgruppen modtog sædvanlig behandling.	Primært effektmål: Fysisk funktion (Short Form General Health Survey, SF-36). Sekundære effektmål: Fatigue (Fatigue Severity Scale, FSS) Self-efficacy (the General Self-Efficacy Scale, GSES) Accept (the Illness Cognition Questionnaire, ICQ) Fysisk helbredstilstand (den fysiske komponentopsummering fra Short Form-36) Mental helbredstilstand (den mentale komponentopsummering fra Short Form-36)	Primært: Ingen signifikant forskel mellem grupperne for fysisk funktion (SF-36) ved hverken 6 (p=0,21) eller 12 måneder (0,76). Sekundære: Signifikant forskel mellem grupperne i forhold til fatigue (FSS) efter 6 måneder (p=0,039) til fordel for kontrolgruppen. Signifikant forskel mellem grupperne i forhold til self-efficacy (GSES) efter 6 måneder (p=0,039) til fordel for interventionsgruppen. Disse forskelle mellem grupperne blev dog ikke opretholdt ved opfølgningen efter 12 måneder. Ingen signifikant forskel mellem grupperne i forhold til accept og helbredstilstand ved hverken 6 eller 12 måneder.
Anden træning								
Serrat et al. (2024) Spanien	RCT	At evaluere effektiviteten af en online multikomponent intervention kaldet FATIGUEWALK (FaW)	Deltagerne blev rekrutteret fra et spansk hospital (Central Sensitivity syndromes Specialized Unit, CSSSU). CSSSU er en klinisk	428 Interventionsgruppe:	Interventionsgruppe: 51,79 ± 9,28	Deltagerne blev randomiseret til én af to grupper:	Primært effektmål: Fatigue (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20)	Primært: Statistisk signifikante forbedringer for fatigue efter 12 uger ($\eta^2_p = 0,11$, SMD = 0,56, p=<0,001)

Forfatter (årstal) Land	Studie-design	Formål	Patientgruppe (casedef., sværhedsgrad o.a.) og rekrutteringsform.	Antal deltagere (% kvinder)	Gennemsnitsalder (SD)	Intervention: karakteristika, varighed og behandlere	Effekt mål (måleskala)	Resultater (effektstørrelse, SMD (95% CI) og lign.)
		sammenlignet med sædvanlig behandling (TAU) hos patienter med kronisk træthedssyndrom/myalgisk encefalomyelitis (CFS/ME)	enhed, der specialiserer sig i behandling af patienter med fibromyalgi og CFS/ME og modtager henvisninger fra primærsektoren i de omkringliggende områder. <u>Inklusionskriterier:</u> • Diagnose med CFS/ME i henhold til International Consensus Criteria (ICC). • Alder på 18 eller derover. • Evne til at forstå spansk. <u>Eksklusionskriterier:</u> • Lider af alvorlige psykiske lidelser (fx psykotiske lidelser) eller terminale sygdomme (fx fremskreden kræft). • Utilgængelig til at følge programmet, fx på grund af planlagte kirurgiske indgreb.	212 (66,5 %) Kontrolgruppe: 216 (62,4 %)	Kontrolgruppe: 52,26 ± 8,69	Interventionsgruppe (FaW): Online, videobaseret, multikomponent intervention FATIGUEWALK og sædvanlig behandling. Interventionen omfattede uddannelse i smerte-neuroscience, terapeutisk træning, self-management uddannelse, kognitiv adfærdsterapi og mindfulness træning. Den terapeutiske træning startede ved lav intensitet og blev gradvist øget. Videoer blev sendt ugentligt med fokus på smerte-neuroscience, aerobe øvelser, mindfulness-praksis og kognitiv adfærdsterapi. Deltagerne skulle rapportere deres overholdelse af øvelser og videoer, og der blev foretaget ugentlig opfølgning for støtte og monitorering. Kontrolgruppe (TAU): Modtog sædvanlig behandling. Omfattede tilpasset medicin, rådgivning om tilpasset træning og basal sundhedsuddannelse. Interventionens varighed var 12 uger.	<u>Sekundære effektmål:</u> Smerte (Visual Analog Scale, VAS) Fatigue (Visual Analog Scale, VAS) Angst og depression (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) Funktionel påvirkning relateret til fibromyalgi (Fibromyalgia Impact Questionnaire, FIQR) Kinesiofobi (Tampa Scale for Kinesiophobia, TSK) Fysisk funktion (Short Form Health Survey—Physical Functioning subscale, SF-36-PF)	<u>Sekundære:</u> Statistisk signifikante forbedringer for alle sekundære effektmål: Smerte (VAS): ($\eta^2_p = 0,10$, SMD = 0,56, $p < 0,001$) Fatigue (VAS): ($\eta^2_p = 0,05$, SMD = 0,34, $p < 0,001$) Angst (HADS): ($\eta^2_p = 0,07$, SMD = 0,31, $p < 0,001$) Depression (HADS): ($\eta^2_p = 0,10$, SMD = 0,47, $p < 0,001$) Funktionel påvirkning og symptombyrde relateret til fibromyalgi (FIQR): ($\eta^2_p = 0,17$, SMD = 0,72, $p < 0,001$) Kinesiofobi (TSK): ($\eta^2_p = 0,30$, SMD = 0,97, $p < 0,001$) Fysisk funktion (SF-PF): ($\eta^2_p = 0,05$, SMD = 0,28, $p < 0,001$)
Vos-Vromans et al. (2016) Holland	RCT	At evaluere forskellen i behandlingseffekt efter henholdsvis 26 og 52 uger fra behandlingsstart mellem kognitiv adfærdsterapi (CBT) og tværfaglig rehabiliteringsbehandling (MRT) for patienter med kronisk træthedssyndrom.	Patienter blev rekrutteret fra fire rehabiliteringscentre i Holland. <u>Inklusionskriterier:</u> • Opfylder CDC 1994 / Fukudakriterierne. • En score på 40 eller mere på fatigue delskalaen i Checklist Individual Strength (CIS). • Villighed til at deltage i en adfærdssædrende behandling. • Alder mellem 18 og 60 år. • Forståelse af skriftlig og mundtlig hollandsk. <u>Eksklusionskriterier:</u> • Tilstedeværelse af en medicinsk tilstand, der forklarer den kroniske træthed. • Psykiske lidelser som psykotiske lidelser, svær depression, bipolar	122 MRT: 62 (80,7 %) CBT: 60 (78,3 %)	MRT: 40 (10,2) CBT: 40,6 (12,0)	Deltagerne blev randomiseret til én af to grupper: Interventionsgruppe (MRT): Tværfaglig rehabiliteringsbehandling baseret på en biopsykosocial model for CFS. Behandlingen omfattede en observationsfase med en tværfaglig vurdering (fysioterapeut, ergoterapeut, psykolog og socialrådgiver), efterfulgt af en 10-ugers behandlingsfase med individuelle sessioner. Fokus på kropsbevidsthed, gradvis genaktivering, pacing, mindfulness og normalisering af søvn/vågen-rytmen, social reintegration og udvikling af personlige mål. Behandlingen blev nøje tilpasset patienternes behov og inkluderede tæt supervision.	<u>Primære effektmål:</u> Fatigue (Checklist Individual Strength, CIS) Helbredsrelateret livskvalitet (Short Form Health Survey, SF-36) <u>Sekundære effektmål:</u> Psykologiske symptomer (Symptom Check List-90, SCL-90) Self-efficacy (Self-Efficacy Scale, SES) Liste over årsagsforklaringer (Causal Attribution List, CAL)	<u>Primære:</u> Signifikant forskel i fatigue (CIS) mellem grupperne ved hhv. 4 uger (MD: -3,24 (95 % CI: -6,26; -0,22), $p = 0,04$), 14 uger (MD: -8,17 (95 % CI: -12,20; -4,14), $p < 0,001$) og 52 uger (MD: -5,69 (95 % CI: -10,62; -0,76), $p = 0,02$). Ingen signifikant forskel ved 26 uger (MD: -3,02 (95 % CI: -8,07; 2,03), $p = 0,24$) Ingen signifikant forskel mellem grupperne i forhold til helbredsrelateret livskvalitet (SF-36).

Forfatter (årstal) Land	Studie- design	Formål	Patientgruppe (casedef., sværhedsgrad o.a.) og rekrut- teringsform.	Antal delta- gere (% kvinder)	Gennem- snitsalder (SD)	Intervention: karakteristika, va- righed og behandlere	Effekt mål (måleskala)	Resultater (effektstørrelse, SMD (95% CI) og lign.)
			lidelse, demens, anoreksi eller bu- limi. • BMI ≥ 45 kg/m ² . • Alkohol- og/eller stofmisbrug. • Graviditet. • Tidligere modtagelse af kognitiv adfærdsterapi (CBT) eller tvær- faglig rehabilitering (MRT) for CFS. • Rejsetid på mere end 1 time til det nærmeste deltagende rehabili- teringscenter.			Kognitiv adfærdsterapi (CBT): Kog- nitiv adfærdsterapi rettet mod at ændre negative tanke- og adfærd- mønstre, der bidrager til vedligehol- delsen af CFS, såsom lav fysisk akti- vitet, lav følelse af kontrol og fokus på kropslige symptomer. Behandlin- gen bestod af 16 sessioner over 6 måneder med en psykolog eller ad- færdsterapeut. Fokus var på gradvis øgning af fysisk aktivitet, ændring af dysfunktionelle overbevisninger om træthed og selvværd samt etable- ring af en regelmæssig søvn/vågen- rytme tilpasset patientens aktivitets- niveau (aktive vs. passive) Varighed af behandling i begge grupper på 6 måneder. Opfølgning efter 26 og 52 uger.	Mål for opmærksomhed på nuet (Mindfulness Attention Awareness Scale, MAAS) Patientmål (Patient-Spe- cific Complaints and Goals questionnaire) Sygdomspåvirkning (Sickness Impact Profile- 8, SIP-8) Fysisk aktivitet (Sense Wear Pro Armbånd) Livstilfredshed (Life Sat- isfaction Questionnaire, LSQ) Selvvurderet forbedring og tilfredshed (Improve- ment and Satisfaction questionnaire, EET)	<u>Sekundære:</u> Signifikant forbedret self-efficacy (SES) (MD: 1,89 (95 % CI: 0,40; 3,38), p=0,01) og opnåelse af per- sonlige mål (MD: -17,28 (95 % CI: - 26,95; -7,62), p=<0,001) efter 52 uger. Ingen signifikante forskelle mellem grupperne i forhold til opmærksom- hed på nuet (MAAS), funktionelle begrænsninger (SIP-8), fysiske og ikke-fysiske årsagsforklaringer (CAL), psykologiske symptomer (SCL-90), fysisk aktivitet og tilfreds- hed med livet (LSQ).
Windthorst et al. (2017) Tyskland	RCT	At vurdere effektiviteten af hjertefrekvensvariabilitets- biofeedback (HRV-BF) som en behandlingsmetode, der kombinerer kognitive og adfærdsmæssige strategier og GET i pilotforsøget. An- det trin havde til hensigt at sammenligne de to inter- ventioner med hensyn til specifikke parametre.	Deltagerne blev rekrutteret gen- nem annoncer i lokale aviser og via en internetside. <u>Inklusionskriterier:</u> • Opfylder CDC 1994 / Fukuda- kriterierne. • Kvinder. <u>Eksklusionskriterier:</u> • Somatiske eller medicinske til- stande, der kunne forklare træt- hed (fx kræft). • Misbrug af stoffer eller alkohol. • Primære psykiatriske lidelser (fx skizofreni). • Svær depression eller angstli- delse. • deltagelse i igangværende psy- koterapi eller aktiveringsprogram. • BMI under 18,5 kg/m ² eller over 35 kg/m ² .	28 (100 %) HRV-BF: 13 (100 %) GET: 15 (100 %)	50,7 (9,3) HRV-BF: 51,4 (8,1) GET: 50,0 (10,9)	Deltagerne blev randomiseret til én af to grupper: Interventionsgruppe (HRV-BF): Modtog hjertefrekvensvariabilitets- biofeedback, der fokuserede på ånd- edrætssynkronisering for at regu- lere det autonome nervesystem. Be- handlingen blev udført af en klinisk psykolog og omfattede 20-30 mi- nutters HRV-træning med langsom vejrtrækning (6-10 åndedrag per minut), visualiseret på skærm som grafer over vejrtrækning og hjerte- frekvens. Efter træningen blev fysio- logiske data gennemgået og disku- teret. Hjemmeøvelser uden udstyr blev udført dagligt i 5-10 minutter. Interventionsgruppe (GET): Modtog graderet genoptræning baseret på individuel vurdering af anaerob tær- skel via spirometri. Behandlingen, ledet af en træningsekspert,	<u>Primære effektmål:</u> Fatigue (Multidimensio- nal Fatigue Inventory, MFI) Mental og fysisk livskvali- tet (Short Form General Health Survey, SF36) Depression (Patient Health Questionnaire, PHQ-9)	<u>Primære:</u> Ingen signifikant forskel mellem grupperne i forhold til fatigue (MFI) og fysisk livskvalitet (SF36) (Mann Whitney U test: ingen p-værdi opgi- vet). Signifikant forskel mellem grupperne i mental livskvalitet (SF36) (Mann Whitney U test: -2,231, p=0,026) og depression (PHQ-9) (Mann Whit- ney U test: -2,039, p=0,041).

Forfatter (årstal) Land	Studie-design	Formål	Patientgruppe (casedef., sværhedsgrad o.a.) og rekruteringsform.	Antal deltagere (% kvinder)	Gennemsnitsalder (SD)	Intervention: karakteristika, varighed og behandlere	Effekt mål (måleskala)	Resultater (effektstørrelse, SMD (95% CI) og lign.)
						omfattede 20-30 minutters gangtræning på løbebånd tilpasset et moderat intensitetsniveau (ca. 70 % af hjertefrekvens ved anaerob tærskel). Hjemmeøvelser bestod af 2-3 ugentlige gangsessioner á 20-30 minutter, overvåget med pulsar. Begge grupper førte dagligt dagbog over trætnhedsniveau, aktiviteter og behandlingens effekt, som blev diskuteret ved sessionerne. Behandlingen omfattede 8 individuelle sessioner á 50 minutter over 8 uger.		
Cognitive behavioral therapy (CBT) / Kognitive interventioner								
Bourke et al. (2014) Storbritannien	RCT	At anvende data fra PACE-studiet til at sammenligne behandlingers smerte rapporteret af personer med CFS samt at undersøge, om behandlingsrespons var forbundet med ændringer i fatigue.	Deltagerne blev rekrutteret fra seks specialiserede CFS-klinikker i Storbritannien. <u>Inklusionskriterier:</u> • Opfylder Oxford kriterierne. • Score på ≥ 6 ud af 11 på Chalder fatigue questionnaire. • Score <60 på short form-36's fysiske funktionsunderskala. <u>Eksklusionskriterier:</u> • Alder under 18 år. • Betydelig risiko for selvskaade. • Manglende evne til at møde op til hospitalsaftaler. • Manglende evne til at tale og læse engelsk. • Medicinske behov, der gjorde deltagelse uhensigtsmæssig. • Tidligere modtagelse af forsøgsbehandling for den aktuelle sygdom på en PACE-forsøgs-klinik.	641 (77 %) Kvinder APT: 159 (76 %) CBT: 161 (80 %) GET: 160 (77 %) SMC: 160 (76 %)	38 (12) APT: 39 (11) CBT: 39 (12) GET: 39 (12) SMC: 37 (11)	Deltagerne blev randomiseret til én af fire grupper: Kontrolgruppe (SMC): Modtog specialist medical care (SMC) alene Interventionsgruppe (APT): Modtog adaptive pacing therapy (APT) og SMC. Interventionsgruppe (CBT): Modtog cognitive behavioural therapy (CBT) og SMC. Interventionsgruppe (GET): Modtog graded exercise theory (GET) og SMC. Deltagerne i interventionerne (APT, CBT og GET) modtog individuelle sessioner (maksimalt 14 sessioner) i løbet af de første 23 uger samt en ekstra opfølgende session, som blev tilbudt efter 36 uger. Den endelige vurdering af effekt mål blev gennemført efter 52 uger.	<u>Primære effektmål:</u> Muskelsmerter (CDC checklist) Ledsmerter (CDC checklist) <u>Sekundært effektmål:</u> Fibromyalgi (American College of Rheumatology criteria)	<u>Primære:</u> Signifikant færre muskelsmerter hos patienter, der modtog: CBT vs. SMC: (MD: -0,38 (95 % CI: -0,08; -0,69), $p=0,02$) CBT vs. APT: (MD: -0,34 (95 % CI: -0,02; -0,65), $p=0,04$) Signifikant færre ledsmerter hos patienter, der modtog: CBT vs. APT: (MD: -0,35 (95 % CI: -0,02; -0,68), $p=0,02$). CBT vs. SMC: Ingen signifikant forskel. (MD: -0,25 (95 % CI: 0,08; -0,58), $p=0,14$). <u>Sekundært:</u> Fibromyalgi: Ingen signifikant forskel. CBT vs. SMC: (MD: 6,8 (95 % CI: -2,9; 16,4), $p=0,17$). CBT vs. APT: (MD: 4,0 (95 % CI: -5,5; 13,4), $p=0,41$).

Forfatter (årstal) Land	Studie- design	Formål	Patientgruppe (casedef., sværhedsgrad o.a.) og rekrut- teringsform.	Antal delta- gere (% kvinder)	Gennem- snitsalder (SD)	Intervention: karakteristika, va- righed og behandlere	Effekt mål (måleskala)	Resultater (effektstørrelse, SMD (95% CI) og lign.)
Farmakologisk behandling								
Arnold et al. (2015) USA	RCT	At vurdere effektiviteten og sikkerheden af duloxetin hos patienter med kronisk træthedssyndrom.	Deltagerne (ambulante patienter) blev henvist af læger til et forskningscenter via annonce eller oplysning omkring projektet givet til de behandlende læger. Inklusionskriterier: • Mellem 18 og 65 år. • Opfylder CDC 1994 / Fukuda-kriterierne. • Generel træthedsscore på ≥ 13 på MFI-skalaen (Multidimensional Fatigue Inventory). Eksklusionskriterier: • Tidligere psykose, bipolar lidelse, spiseforstyrrelse eller alvorlig depression. • Stofmisbrug inden for det seneste år eller positiv urinprøve for stoffer. • Gravide, ammende eller kvinder uden sikker prævention. • Ustabil medicinsk tilstand (hjerte-, lever-, nyresygdom), ukontrolleret glaukom eller akut leverskade. • Tidligere ineffektiv eller intolerant behandling med duloxetin, eller nylig brug af eksperimentelle lægemidler. • Brug af CNS-aktive stoffer, visse antidepressive eller alternative terapier. • Patienter vurderet som værende i risiko for selvmord.	60 (86,7 %) Duloxetine: 30 (86,7 %) Placebo: 30 (86,7 %)	Duloxetine: 43,0 (11,8) Placebo: 44,3 (11,0)	Deltagerne blev randomiseret til én af to grupper: Interventionsgruppe (Duloxetin): Startede med 30 mg én gang dagligt i én uge, herefter 60 mg dagligt i tre uger. Dosen kunne øges til 90 mg dagligt i fire uger og derefter til 120 mg dagligt, hvis tolereret, indtil studiets afslutning. Minimumsdosen var 60 mg dagligt ved intolerans. Placebogruppe: Modtog tilsvarende placebo. Behandlingen varede 12 uger efterfulgt af en 1-uges nedtrapning, hvor dosis blev reduceret med 30 mg dagligt, indtil behandlingen blev afsluttet.	Primære effektmål: Fatigue (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI) Sekundære effektmål: Symptomer relateret til CFS (CDC Symptom Inventory) Helbredsrelateret livskvalitet og funktionsevne (Short Form General Health Survey, SF-36) Smerte (Brief Pain Inventory, BPI) Angst og depression (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) Klinisk sværhedsgrad (Clinical Global Impression of Severity scale, CGI-S) Patientens vurdering af forbedring (Patient Global Impression of Improvement, PGI-I)	Primære: Signifikant forbedring af mental fatigue (MFI) med forskel i fald på -2,5 ($p=0,01$). Sekundære: Smerte (BPI) med forbedring af sværhedsgrad 0,73 (95 % CI: 0,54; 1,0), $p=0,05$) og indflydelse på den enkeltes funktion (SF-36) ($p=0,03$). CGI-S forbedret i interventionsgruppen ($p=0,02$). Kropslig smerte på SF-36 forbedret ($p=0,04$). Ingen forbedring af angst og depression (HADS), eller patientens egen måling og vurdering (PGI-I).
Castro-Marrero et al. (2021) Spanien	RCT	At vurdere effekten af tilskud af melatonin og zink på opfattelsen af fatigue, søvnforstyrrelser, angst og depression samt helbredsrelateret livskvalitet hos patienter med ME/CFS	Ambulante patienter blev rekrutteret fra et enkelt tertiært henvissningscenter, der opfyldte kriterierne for diagnostik af ME/CFS. Inklusionskriterier: • Kvinder i alderen 18-65 år • Opfylder CDC 1994 / Fukuda-kriterierne. Eksklusionskriterier: • Aktiv medicinsk tilstand, der forklarer kronisk træthed (ubehandlet hypothyroidisme, søvnapnø,	72 (100 %) Interventionsgruppe: 36 (100 %) Placebogruppe: 36 (100 %)	Interventionsgruppe (Mel-Zinc): 51,0 $\pm$ 10,2 år Placebogruppe: 53,7 $\pm$ 9,6 år	Deltagerne blev randomiseret til én af to grupper: Interventionsgruppe (Mel-Zinc): 1 mg melatonin, 10 mg zink og hjælpestoffer. Placebogruppe: Modtog tilsvarende placebo. 1 tablet om dagen i 16 uger.	Primært effektmål: Fatigue (Fatigue Impact Scale, FIS-40) Sekundære effektmål: Helbredsrelateret livskvalitet (SF-36) Søvnforstyrrelser (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)	Primært: Ingen signifikant forskel mellem grupperne i total FIS-40 score. Efter 16 uger bedring af egen opfattelse af fysisk fatigue ($p=0,026$). Signifikant forbedring i fysisk funktion (FIS-40) 8 og 16 uger efter baseline.

Forfatter (årstal) Land	Studie-design	Formål	Patientgruppe (casedef., sværhedsgrad o.a.) og rekrutteringsform.	Antal deltagere (% kvinder)	Gennemsnitsalder (SD)	Intervention: karakteristika, varighed og behandlere	Effekt mål (måleskala)	Resultater (effektstørrelse, SMD (95% CI) og lign.)
			narkolepsi) eller uafklaret tidligere diagnose. • Psykiske lidelser (depression, bipolar lidelse, skizofreni). • Deltagelse i andet klinisk forsøg inden for de sidste 30 dage. • Manglende evne til at følge instruktioner eller gennemføre behandlingen. • Brug af medicin, der kan påvirke resultaterne eller ikke kan afbrydes. • Antikoagulationsbehandling. • Graviditet, amning eller ingen brug af prævention • Brug af hormonpræparater inden for de sidste 6 måneder • Rygning, alkoholmisbrug eller stofmisbrug • Svær fedme (BMI ≥ 40 kg/m ²) • Overfølsomhed overfor melatonin og/eller zink				Angst og depression (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)	<u>Sekundære:</u> Ingen signifikant forskel mellem grupperne ved måling af helbredsrelateret livskvalitet, søvnforstyrrelser og angst/depression.
Fluge et al. (2019) Norge	RCT	At evaluere effekten af den monoklonale anti-CD20-antistof rituximab sammenlignet med placebo hos patienter med ME/CFS.	Patienterne blev udvalgt fra liste opbygget af henvendelser med ønske om deltagelse, herunder henvendelser fra andre behandlere, patienter eller deres pårørende, og blev rekrutteret fra fem nationale centre (4 universitetshospitaler og 1 almen hospital) <u>Inklusionskriterier:</u> • Opfylder Canadian Consensus Criteria (CCC) 2003. • Alder mellem 18 og 65 år. • Sygdomsvarighed på mindst 2 år (eller ≥ 5 år ved mild sygdomsgrad), men mindre end 15 år. <u>Eksklusionskriterier:</u> • Patienter med meget svær sygdomsgrad.	151 Interventionsgruppe: 77 (83,1 %) Placebo-gruppe: 74 (81,1 %)	Interventionsgruppe: 37,8 (11,4) Placebo-gruppe: 35,5 (11,2)	Deltagerne blev randomiseret til én af to grupper: Interventionsgruppe (Rituximab): 500 mg/m ² rituximab (maksimalt 1000 mg) i 2 infusioner, 2 uger fra hinanden, efterfulgt af vedligeholdelsesdosis på 500 mg hver 3., 6., 9. og 12. måned. Placebogruppe: Modtog tilsvarende mængde saltvand tilsat human albumin i samme tidsplan som interventionsgruppen. Alle patienter modtog præmedicinering med 1 g paracetamol, 10 mg cetirizin og 8 mg dexamethason 1 time før infusionerne.	<u>Primære effektmål:</u> Fatigue (Gentagne målinger af fatigue score) Fatigue (Responsrate: fatigue score $\geq 4,5$ i ≥ 8 på hinanden følgende uger) <u>Sekundære effektmål:</u> Helbredsrelateret livskvalitet og funktionsevne (Short Form General Health Survey, SF-36) Fatigue (Fatigue Severity Scale, FSS)	<u>Primære:</u> Fatigue (gentagne målinger): Ingen signifikant forskel mellem grupperne efter 24 måneder 0,02 (95 % CI: -2,27; 0,31), p=0,80). Ingen signifikant forskel i fatigue (responsrate) mellem grupperne: (forskil mellem grupper: 9,2 procentpoint (95 % CI: -5,5; 23,3 procentpoint)). <u>Sekundære:</u> Ingen signifikant forskel mellem grupperne. SF-36-PF: (-0,41 (95 % CI: -7,73; 6,92), p=0,67). Fatigue (FSS): (-0,25 (95 % CI: -2,44; 1,95), p=0,61).
Montoya et al. (2018) USA	RCT	At evaluere KPAX002 som en behandling for fatigue og koncentrationssvækheder hos personer med ME/CFS.	Deltagere fra 4 forskningslokaliteter i USA. <u>Inklusionskriterier:</u> • Alder mellem 18 og 59 år. • Opfylder CDC 1994 / Fukuda-kriterierne.	128 Interventionsgruppe: 63 (78 %)	Interventionsgruppe: 42,8 Placebo-gruppe: 42,3	Deltagerne blev randomiseret til én af to grupper: Interventionsgruppe (KPAX002): 4 tabletter to gange dagligt bestående af 5 mg methylphenidat to gange dagligt i uge 1 og 10 mg to gange	<u>Primært effektmål:</u> Fatigue (The Checklist Individual Strength, CIS).	<u>Primært:</u> Ingen signifikante ændringer i forhold til fatigue (CIS total score) (p=0,359)

Forfatter (årstal) Land	Studie-design	Formål	Patientgruppe (casedef., sværhedsgrad o.a.) og rekruteringsform.	Antal deltagere (% kvinder)	Gennemsnitsalder (SD)	Intervention: karakteristika, varighed og behandlere	Effekt mål (måleskala)	Resultater (effektstørrelse, SMD (95% CI) og lign.)
			• Klager over opmærksomheds- og/eller koncentrationsbesvær. • Generelt i god helbredstilstand baseret på medicinsk historik og screening. • Villig til ikke at bruge kosttilskud, urtemedicin, koffeinholdige produkter eller produkter med pseudoephedrin under studiet. <u>Eksklusionskriterier:</u> • Graviditet. • Aktivt stofmisbrug. • Alvorlig depression (Zung Depression Scale Score > 60). • Aktive medicinske tilstande, hvor behandling med methylphenidathydrochlorid er kontraindiceret. • Daglig brug af angstmedicin. • Daglig brug af mere end én anti-depressiv medicin. • Brug af monoaminoxidasehæmmere, andre CNS-stimulerende midler eller narkotiske opioider. • Klinisk signifikante laboratorieværdier eller elektrokardiogram-abnormiteter.	Placebo-gruppe: 65 (66 %)		dagligt i uge 2-12. Derudover en mitokondrie-modulator indeholdende vitaminer 2 gange dagligt i alle 12 uger. Placebogruppe: Modtog tilsvarende placebo. Behandlingen varede 12 uger.	<u>Sekundært effektmål:</u> Ændringer fatigue og koncentrationsvanskeligheder (Visual analog scale, VAS) for fatigue fra baseline til uge 12.	<u>Sekundært:</u> Ingen signifikante ændringer i forhold til fatigue (VAS) ($p=0,189$) eller koncentration (VAS) ($p=0,379$) over de 12 uger.
Nilsson et al. (2018) Sverige	RCT	At undersøge sikkerheden og effekten af OSU6162 (monoaminerg stabilisator med primær effekt på dopamin- og serotonin neurotransmission) hos patienter med ME/CFS.	Ambulante patienter blev henvist fra en klinik med ME-patienter. <u>Inklusionskriterier:</u> • Opfylder CDC 1994 / Fukuda-kriterierne og International Consensus Criteria (ICC) 2011. <u>Eksklusionskriterier:</u> • Aktivt stofmisbrug. • Graviditet. • Kvinder i den fødedygtige alder uden prævention. • Abnorme laboratorieværdier af klinisk betydning. • Ustabile behandlinger. • Brug af medicin, der kan interferere med OSU6162 (antiepileptika eller antipsykotika) Tilladte behandlinger: Stabile behandlinger (påbegyndt mindst 6 måneder før studiets start og uændrede i studieperioden), herunder: antidepressiv, sovemedler	62 Interventionsgruppe: 31 (84 %) Placebo-gruppe: 31 (84 %)	Interventionsgruppe: 45,3 (13,6) Placebo-gruppe: 47,9 (9,8)	Deltagerne blev randomiseret til én af to grupper: Interventionsgruppe (OSU6162): 15 mg OSU6162 to gange dagligt i den første uge med mulighed for dosisøgning til 30 mg dagligt i uge 2. Doseringen blev justeret individuelt baseret på bivirkninger. Placebogruppe: Modtog tilsvarende placebo. Behandlingen varede 2 uger.	<u>Primære effektmål:</u> Fatigue (Mental Fatigue Scale, MFS) Klinisk ændring (Clinical Global Impression of Change, CGI-C) <u>Sekundære effektmål:</u> Symptomsværhedsgrad (FibroFatigue Scale, FF) Depression (Beck Depression Inventory, BDI) Smerte (visual analog scale, VAS)	<u>Primære:</u> Forbedring af fatigue efter 2 ugers behandling (MFS) ($p=0,0012$). Efter yderligere 4 uger var der ingen ændring i score fra baseline. Den gennemsnitlige CGI-C score var efter 2 uger forbedret ($p=0,004$), men viste ingen forskel fra baseline 4 uger efter behandling. <u>Sekundære:</u> Ingen forbedring ifølge FF, BDI og VAS efter 2 ugers behandling.

Forfatter (årstal) Land	Studie- design	Formål	Patientgruppe (casedef., sværhedsgrad o.a.) og rekruteringsform.	Antal deltagere (% kvinder)	Gennemsnitsalder (SD)	Intervention: karakteristika, varighed og behandlere	Effekt mål (måleskala)	Resultater (effektstørrelse, SMD (95% CI) og lign.)
			og angstdæmpende medicin, analgetika som NSAID'er (acetylsalicylsyre) og paracetamol, anti-hypertensiv behandling.					
Kosttilskud								
Castro-Marrero et al. (2016) Spanien	RCT	At gennemføre et 8-ugers, randomiseret, dobbeltblindet, kontrolleret forsøg for at evaluere den kliniske respons efter tilskud af CoQ10 og NADH på hjertekar-funktion (ændringer i maksimal puls) under en gradvis cykelergometer-test, samt at vurdere opfattelser af fatigue, smerte og søvnforstyrrelser hos en gruppe patienter med kronisk træthedssyndrom (CFS).	Ambulante patienter blev rekrutteret fra et enkelt tertiært henvisningscenter, der opfyldte kriterierne for diagnostik af ME/CFS. <u>Inklusionskriterier:</u> • Kvinder i alderen 18-65 år. • Bekræftet diagnose ud fra CDC 1994 / Fukuda-kriterierne. • Hvilede radial puls mellem 50 og 100 bpm. • Systolisk blodtryk mellem 100 og 140 mm Hg. • Diastolisk blodtryk mellem 50 og 90 mm Hg. <u>Eksklusionskriterier:</u> • Kontraindikation for ergometer-test. • Deltagelse i andre forsøg inden for de sidste 30 dage. • Brug af medicin eller stoffer, der er forbudt eller kan påvirke studiet (statiner, kosttilskud, blodtrykssænkende medicin, betablokkere). • Graviditet eller amning. • Sekundær hypertension. • Lever- eller galdevejssygdom, der kan påvirke CoQ10-bioavailability. • Kardiovaskulær eller pulmonal sygdom (ustabil angina, hjertesvigt, livstruende arytmier), der kan påvirke maksimal træningstest. • Manglende evne til at kommunikere og overholde studiets krav.	80 (100 %) Interventionsgruppe: 40 (100 %) Placebo-gruppe: 40 (100 %)	Interventionsgruppe: 49,3 ± 7,1 Placebo-gruppe: 49,1 ± 8,4	Deltagerne blev randomiseret til én af to grupper: Interventionsgruppe (CoQ10 + NADH): Modtog fire tabletter med 50 mg CoQ10 og 5 mg NADH (+20 mg fosfatidylserine og 40 mg vitamin C) Placebogruppe: Modtog tilsvarende placebo (20 mg fosfatidylserine og 40 mg vitamin C) Fire tabletter om dagen i 8 uger for begge grupper. Begge grupper fulgte desuden sædvanlig behandling i perioden.	<u>Primært effekt mål:</u> Ændring makspuls (gradvis cykelergometer-test) <u>Sekundære effekt mål:</u> Fatigue (Fatigue Impact Scale, FIS) Smerte (McGill Pain Questionnaire, MPQ) Søvnproblemer (24-item Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)	<u>Primært:</u> Ændring i makspuls: Statistisk signifikant forskel i interventionsgruppen (CoQ10 + NADH) med en reduktion i makspuls efter 8 uger sammenlignet med baseline: (136,8 ± 14,2 vs. 140,1 ± 15,3 bpm, p=0,022). Behandlingen havde ingen signifikant effekt på ændringen i makspuls fra baseline til uge 8 mellem grupperne. <u>Sekundære:</u> Fatigue: Ingen signifikant forskel mellem grupperne efter hhv. 4 (p=0,71), 8 (p=0,14), 12 (p=0,83) og 16 (p=0,27) uger.
Castro-Marrero et al. (2021) Spanien	RCT	At undersøge om tilskud af coenzym Q10 og NADH (reduceret form af nicotinamidadenindinukleotid) kunne forbedre oplevet fatigue, ikke-opfriskende søvn og sundhedsrelateret livskvalitet hos patienter med ME/CFS.	Ambulante patienter blev rekrutteret fra et enkelt tertiært henvisningscenter, der opfyldte kriterierne for diagnostik af ME/CFS. <u>Inklusionskriterier:</u> • Kvinder, 18 år eller ældre. • Bekræftet diagnose ud fra CDC 1994 / Fukuda-kriterierne.	207 (100 %) Interventionsgruppe: 104 (100 %) Placebo-gruppe: 103 (100 %)	Interventionsgruppe: 45,38 ± 7,81 Placebo-gruppe: 46,79 ± 6,48	Deltagerne blev randomiseret til én af to grupper: Interventionsgruppe (CoQ10 + NADH): Modtog fire tabletter med 50 mg CoQ10 og 5 mg NADH (+20 mg fosfatidylserine og 40 mg vitamin C)	<u>Primært effekt mål:</u> Fatigue (Fatigue Impact Scale, FIS-40) <u>Sekundære effekt mål:</u> Søvnforstyrrelser (24-item Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)	<u>Primært:</u> Fatigue: Ingen signifikant forskel mellem grupperne efter hhv. 4 (p=0,708), 8 (p=0,721) og 12 uger (p=0,554). <u>Sekundære:</u> Signifikant forbedring af søvnvarighed (PSQI) efter 4 uger (p=0,018).

Forfatter (årstal) Land	Studie- design	Formål	Patientgruppe (casedef., sværhedsgrad o.a.) og rekruteringsform.	Antal deltagere (% kvinder)	Gennemsnitsalder (SD)	Intervention: karakteristika, varighed og behandlere	Effektmål (måleskala)	Resultater (effektstørrelse, SMD (95% CI) og lign.)
			<u>Eksklusionskriterier:</u> • Aktiv medicinsk tilstand, der forklarer den kroniske træthed (ubehandlet hypothyroidisme, søvn- apnø, narkolepsi, medikamentbivirkninger, jernmangelanæmi). • Uafklaret tidligere diagnose (kronisk hepatitis, malignitet). • Tidligere eller nuværende neuropsykiatriske lidelser (alvorlig depression med psykotiske eller melankolske træk, bipolar lidelse, skizofreni, delirium, demens, anoreksi nervosa, bulimi nervosa). • Deltagelse i et andet klinisk forsøg inden for 30 dage før inklusion. • Uarbejdsdygtighed (efter forskerens vurdering) til at følge instruktioner eller gennemføre behandlingen tilfredsstillende. • Brug af visse medikamenter/supplementer, der kunne påvirke udfaldsmålene inden for de sidste 90 dage, eller hvis ophør kunne være problematisk. • Antikoagulerende behandling. • Rygning, alkoholforbrug eller stofmisbrug. • Graviditet eller amning. • Fedme (BMI > 30 kg/m²). • Hypersensitivitet overfor CoQ10 eller NADH.			Placebogruppe: Modtog tilsvarende placebo (20 mg fosfatidylserine og 40 mg vitamin C) Fire tabletter om dagen i 8 uger for begge grupper. Begge grupper fulgte desuden sædvanlig behandling i perioden.	Helbredsrelateret livskvalitet (SF-36)	Ingen signifikant forskel i helbredsrelateret livskvalitet (SF-36) mellem grupperne.
Ostojic et al. (2016) Serbien	RCT crossover	At evaluere effekten af oralt administreret guanidinoeddikesyre (GAA) på multidimensional fatigue inventory (MFI), muskuloskeletale ømhed, helbredsrelateret livskvalitet, træningspræstation, screeningslaboratorieundersøgelser samt forekomsten af bivirkninger hos kvinder med CFS.	CDC 1994 / Fukuda-kriterierne <u>Inklusionskriterier:</u> • Opfylder CDC 1994 / Fukuda-kriterierne. • Kvinder over 18 år. <u>Eksklusionskriterier:</u> • Psykisk komorbiditet. • Brug af kosttilskud inden for fire uger før studiestart. • Manglende villighed til at møde op til opfølgning. • Graviditet.	21	39,3 ± 8,8	Deltagerne blev randomiseret til én af to grupper: Interventionsgruppe (GAA): 2,4 g GAA dagligt i 3 måneder. Placebogruppe: Modtog tilsvarende placebo (cellulose). Behandlingen varede 3 måneder. Efter en udvaskningsperiode på 2 måneder blev grupperne krydset over, så halvdelen modtog placebo først og derefter GAA og omvendt.	<u>Primært effektmål:</u> Fatigue (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20) <u>Sekundære effektmål:</u> Smerte (Visual Analog Scale, VAS) Helbredsrelateret livskvalitet (SF-36) Træningspræstation (aktigraf)	<u>Primært:</u> Der var ingen signifikante forskelle mellem interventions- og placebo-gruppen i generel fatigue (p=0,44) eller fysisk fatigue (p=0,99) (MFI-20) efter tre måneder. Guanidinoeddikesyre (GAA) reducerede mental fatigue (MFI-20) signifikant sammenlignet med placebo efter tre måneder (p=0,01). <u>Sekundære:</u> Ingen effekt på muskuloskeletale smerter. GAA-behandling forbedrede både fysiske (p=0,04) og mentale

Forfatter (årstal) Land	Studie-design	Formål	Patientgruppe (casedef., sværhedsgrad o.a.) og rekruteringsform.	Antal deltagere (% kvinder)	Gennemsnitsalder (SD)	Intervention: karakteristika, varighed og behandlere	Effekt mål (måleskala)	Resultater (effektstørrelse, SMD (95% CI) og lign.)
								(p=<0,001) parametre (SF-36) efter 3 måneder. Signifikant forbedring af total quadriceps isometrisk styrke (p<0,05) og maksimal iltoptagelse (p<0,05) (aktigraf).
Witham et al. (2015) Skotland	RCT	At undersøge, om tilskud af højdosis intermitterende oral vitamin D3 forbedrede markører for vaskulær funktion, inflammation og oxidativt stress samt symptomer hos patienter med kronisk træthedssyndrom.	Deltagerne blev rekrutteret fra Connective Tissue Disease Clinic på Ninewells Hospital i Dundee, Skotland gennem annoncering i magasinet ME Research UK samt via lokale ME-patientstøttegrupper. <u>Inklusionskriterier:</u> • Alder på 18 eller derover. • Opfylder CDC 1994 / Fukuda-kriterierne og Canadian Consensus Criteria (CCC) 2003. • Serumniveau af 25-hydroxyvitamin D (25OHD) under 75 nmol/L. <u>Eksklusionskriterier:</u> • Sygehistorie med osteoporose, sarkoidose, nyresten eller metastatisk kræft. • Brug af farmakologiske D-vitaminpræparater (fiskeolie tilladt). • Bilirubin, alaninaminotransferase eller alkalisk fosfatase >3 gange øvre normalgrænse ved leverfunktionstest. • Korigeret serumniveau af calcium: >2,60 mmol/L eller <2,15 mmol/L. • Estimeret glomerulær filtrationsrate: <40 ml/min. • Kvinder i den fødedygtige alder uden pålidelig prævention. • Graviditet. • Psykiatriske diagnoser inden for de sidste 5 år, herunder: psykiatriske lidelser, misbrug/afhængighed af stoffer, tidligere diagnosticeret spiseforstyrrelse.	50 Interventionsgruppe: 25 (72 %) Placebo-gruppe: 25 (80 %)	49 (13) Interventionsgruppe: 48,1 (12,0) Placebo-gruppe: 50,7 (13,1)	Deltagerne blev randomiseret til én af to grupper: Deltagerne blev randomiseret til én af to grupper: Interventionsgruppe (Vitamin D3): 100.000 IE (2500 µg) oral vitamin D3. Placebogruppe: Modtog tilsvarende placebo. Behandlingen blev gentaget hver anden måned i 6 måneder.	<u>Primært effektmål:</u> Ændring i arteriestivhed (carotid-femoral pulse wave velocity, cfPWV) <u>Sekundære effektmål:</u> Endotelfunktion (Flow-mediated dilatation (FMD) af brachialarterien) Blodtryk (automatisk blodtryksmåler) Kolesterol Insulinresistens Markører for inflammation Oxidativt stress Fatigue (Piper Fatigue Scale, PFS-12)	<u>Primært:</u> Ingen signifikant effekt på arteriestivhed (PWV: 0,0 m/s, p=0,90). <u>Sekundære:</u> Ingen forbedring i fatigue (PFS-12) efter 6 måneder (justeret behandlingseffekt: 0,2 point; 95 % CI: -0,8;-1,2, p=0,73). Ingen signifikant effekt for endotelfunktion (FMD: 0,1 %, p=0,93) Der blev ikke observeret forbedringer i andre vaskulære eller metaboliske målinger.

Systematiske reviews:

Forfatter (årstal) Land	Studiedesign, (antal inkluderede studier og design)	Formål	Patientgruppe (casedef., sværhedsgrad o.a.) og rekrutteringsform.	Antal deltagere (% kvinder)	Aldersgruppe	Intervention: karakteristika, varighed og behandlere	Effektmål (måleskala)	Resultater (fx effekttørrelse, SMD (95 % CI) og lign.)
Gradueret træningsterapi (GET)								
Larun et al. 2019	Systematisk review (8 RCT-studier)	At bestemme effekten af træningsterapi for voksne med kronisk træthedssyndrom (CFS) sammenlignet med enhver anden intervention eller kontrol med hensyn til fatigue, bivirkninger, smerte, fysisk funktionsevne, livskvalitet, humørforstyrrelser, søvn, selvopfattede ændringer i den generelle sundhedstilstand, brug af sundhedsydelser og frafald.	<u>Inklusionskriterier:</u> • Mænd og kvinder over 18 år uanset kulturer og omgivelser (fx primær, sekundær eller tertiær pleje). • Følgende diagnostiske kriterier for ME/CFS: ○ Træthed, eller et symptom for træthed, var et fremtrædende symptom. ○ Træthed var medicinsk uforklaret (dvs. andre diagnoser, der vides at forårsage træthed, såsom anoreksi eller søvnapnø, kunne udelukke). ○ Træthed var tilstrækkeligt alvorlig til betydeligt at begrænse eller belaste deltageren. ○ Træthed havde været i mindst seks måneder. Diagnostisering med CFS på baggrund af anerkendte diagnostiske kriterier (Oxford kriterierne el. CDC 1994 / Fukuda-kriterierne) Studier med deltagere med andre lidelser end CFS blev inkluderet, hvis mere end 90 % af deltagerne havde en primær diagnose af CFS ifølge ovenstående kriterier. Studier, hvor mindre end 90 % af deltagerne havde en primær CFS-diagnose, blev kun inkluderet, hvis data for deltagere med CFS blev rapporteret separat. Studier med deltagere med komorbide fysiske eller almindelige mentale lidelser blev kun inkluderet, hvis komorbiditeten ikke gav	1518 (71 %-84 % kvinder, når alle grupper blev inkluderet)	Gennemsnitsalder mellem 33 og 44,6 år	Eksperimentel intervention (12-26 uger) <u>Træningsteori:</u> • Gradueret træningsterapi (GET): Træning, hvor den gradvise øgning blev fastlagt i samråd med deltageren og terapeuten. • Pacing: Træning, hvor intensitetsøgningen blev styret udelukkende af deltageren. • Anaerob træning: Kortvarig, højintensiv træning, som gradvist blev intensiveret over tid. Interventioner til sammenligning: <u>Passiv kontrol:</u> • Sædvanlig behandling: Medicinske vurderinger og rådgivning givet naturligt uden specifik intervention. • Afspænding: Teknikker til muskelafspænding (fx autogen træning el. lytning til afslapningsmusik). • Fleksibilitet: Strækøvelser udført i en bestemt rutine. <u>Psykologiske terapier:</u> Kognitiv adfærdsterapi (CBT), kognitiv terapi, støtteterapi, adfærdsterapi, psykodynamisk terapi Adaptiv pacing-terapi Farmakologisk terapi	<u>Primære effektmål:</u> Fatigue (Chalder Fatigue Scale, CFS; Fatigue Severity Scale, FSS) Bivirkninger (ethvert rapporteringssystem (fx alvorlige bivirkninger)) <u>Sekundære effektmål:</u> Smerte (Brief Pain Inventory, BPI) Fysisk funktion (Short Form Health Survey, SF-36) Livskvalitet (The Quality of Life Scale, QOLS) Humørforstyrrelser (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS; Beck Anxiety Inventory, BAI) Søvnlængde og -kvalitet (selvrapporteret på valideret skala el. polysomnografi (fx Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)) Selv vurderet generelt helbred (Global Impression Scale, CGI) Brug af sundhedsydelser: (fx konsultationsrate i primærsektoren, henvisningsrate til sekundærsektoren, brug af alternative behandlere)	Træningsterapi sammenlignet med sædvanlig behandling <u>Primære:</u> Signifikant reduktion i forhold til fatigue ved behandlingens afslutning (efter 12-26 uger): (SMD: -0,66 (95 % CI: -1,01; -0,31) (7 studier). Ikke signifikant reduktion i fatigue ved langtidsopfølgning: (SMD: 0,62 (95 % CI: -1,32; 0,07) (4 studier). Ingen signifikant forskel mellem grupperne i forhold til bivirkninger: (RR: 0,99 (95 % CI: 0,14; 6,97) (1 studie). <u>Sekundære:</u> Ingen signifikante forskelle i forhold til smerte, livskvalitet, depression, angst og frafald. Signifikant forskel i forhold til fysisk funktion ved behandlingens afslutning: MD: -13,10 (95 % CI: -24,22; -1,98) (5 studier). Ingen signifikant forskel 52-70 uger efter behandling. Signifikant forskel i forhold til søvn ved behandlings afslutning: MD: -1,49 (95 % CI: -2,95; -0,02) og efter 52-70 uger: MD: -2,04 (95 % CI: -3,48; -0,23). Signifikant forskel i selv vurderet generelt helbred og brug af sundhedsydelser ved behandlingens afslutning.

Forfatter (årstal) Land	Studiedesign, (antal inkluderede studier og design)	Formål	Patientgruppe (casedef., sværhedsgrad o.a.) og rekrutteringsform.	Antal deltagere (% kvinder)	Aldersgruppe	Intervention: karakteristika, varighed og behandlere	Effekt mål (måleskala)	Resultater (fx effektstørrelse, SMD (95 % CI) og lign.)
			en alternativ forklaring på trætheden.				Frafald (af enhver årsag)	
Cognitive behavioral therapy (CBT) / Kognitive interventioner								
Bermppohl et al. (2024) Tyskland	Systematisk review (15 RCT-studier)	At evaluere resultaterne for fatigue, depression, angst og funktionsnedsættelse efter behandling og at undersøge, om disse effekter varer ved på lang sigt. Derudover at analysere frafaldsprocenter på forskellige stadier i forløbet.	<u>Inklusionskriterier:</u> • ≥ 18 år. • Diagnosticering med CFS på baggrund af anerkendte diagnostiske kriterier (fx Oxford kriterierne el. CDC 1994 / Fukuda-kriterierne). • RCT-studie, der sammenlignede CBT med inaktive eller ikke-specifikke kontrolgrupper. • Hver relevant gruppe til dette projekt havde $n \geq 10$ deltagere. • Studiet var offentliggjort på engelsk eller tysk.	2015 (ingen beskrivelse af deltagere)	(ingen beskrivelse af deltagere)	Individuel indsats ($k=12$), gruppebaseret indsats ($k=3$). Behandlingsvarighed: Varighed af behandlingen varierede fra 8 til 36 uger ($M = 18,85$, $SD = 8,52$), med 2-17 sessioner ($M = 10,71$, $SD = 4,83$) og en samlet direkte kontakttid på 2 til 28 timer ($M = 12,75$, $SD = 7,82$). Kontrolgrupper: Fem studier ($k = 5$) anvendte en inaktiv kontrolgruppe (venteliste), mens de resterende studier ($k = 10$) brugte uspecifikke kontrolgrupper.	<u>Primære effektmål:</u> Fatigue (Checklist Individual Strength, CIS; Chalder Fatigue Questionnaire, CFQ) <u>Sekundære effektmål:</u> Depression (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS; Beck Depression Inventory, BDI) Angst (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS; Beck Anxiety Inventory, BAI) Selvvrurderet helbred (Short Form Health Survey, SF-36)	Fatigue efter behandling (SMD: -0,52 (95 % CI: -0,69; -0,35), langtidsopfølgning (mean 31 uger) (SMD: -0,41 (95 % CI: -0,5; -0,18))), efter 2 år (SMD: -0,21 (95 % CI: -0,47; 0,05)) og efter 3,5 år (SMD: 0,12 (95 % CI: -0,23; 0,47))). Depression efter behandling (SMD: -0,36 (95 % CI: -0,55; -0,17)) og langtidsopfølgning (SMD: -0,15 (95 % CI: -0,31 to 0,00)). Angst efter behandling (SMD: -0,36 (95 % CI: -0,62; -0,07)) og langtidsopfølgning (SMD: -0,20 (95 % CI: -0,36; -0,03))). Selvvrurderet helbred efter behandling (SMD: 0,29 (95 % CI: 0,11; 0,47)) og langtidsopfølgning (SMD: 0,15 (95 % CI: -0,18; 0,47))).

Bilag 2. Kvalitetsvurderinger og forest plots.

Behandlingsstudier

RCT-studier (RoB2 skema) (21):

GET (gradueret træningsterapi)

Activity pacing

	Randomization process	Deviations from the intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall risk of bias
Bourke 2014	+	?	+	?	+	?
Clark 2017	?	?	+	?	+	?
Clark 2021	?	?	+	?	+	?

	Randomization process	Deviations from the intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall risk of bias
Friedberg 2016	+	?	+	-	+	-
Kos 2015	+	+	?	+	+	?
Pinxsterhuis 2017	+	+	?	+	+	?

Anden træning

CBT (kognitiv adfærdsterapi)

	Randomization process	Deviations from the intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall risk of bias
Serrat 2024	+	+	+	+	+	+
Vos-Vromans 2016	+	+	+	?	+	?
Windthorst 2017	+	-	-	-	?	-

	Randomization process	Deviations from the intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall risk of bias
Bourke 2014	+	?	+	?	+	?

	Randomization process	Deviations from the intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall risk of bias
Arnold 2015	+	+	-	+	+	-
Castro-Marrero 2021	?	+	-	+	+	-
Fluge 2019	+	+	+	+	+	+
Montoya 2018	+	+	?	+	+	?
Nilsson 2015	+	+	+	+	+	+

	Randomization process	Deviations from the intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall risk of bias
Castro-Marrero 2016	+	+	+	+	+	+
Castro-Marrero 2021	+	-	-	+	+	-
Ostojic 2016	?	?	-	+	+	-
Witham 2015	?	+	+	+	+	?

Systematiske reviews:

AMSTAR 2 Results

Larun et al. is a High quality review

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO? Yes

2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol? Yes

3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review? Yes

4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy? Partial Yes

5. Did the review authors perform study selection in duplicate? Yes

6. Did the review authors perform data extraction in duplicate? Yes

7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions? Yes

8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail? Yes

9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	
RCT	Yes
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	Yes
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	
RCT	Yes
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	Yes
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	Yes
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Yes
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	Yes
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Yes

AMSTAR 2 Results	
Bermpohl et al. is a High quality review	
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Yes
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Yes
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	Yes
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Yes
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	Yes
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Yes
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	Partiel Yes

8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Partiel Yes
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	
RCT	Yes
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the re- view?	No
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for sta- tistical combination of results?	
RCT	Yes
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	Yes
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discuss- ing the results of the review?	Yes
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any het- erogeneity observed in the results of the review?	Yes
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	Yes
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Yes

Risk of bias vurderinger af primærstudier i de to inkluderede reviews af Larun et al. (2019) og Bermpohl et al (2024) (23, 24). Disse vurderinger er medtaget direkte fra de systematiske reviews og benyttes i forbindelse med GRADE vurderinger i kombination med egne Risk of bias vurderinger (76).

Larun et al. (2019) (RoB1 skema) (77) – dette er studier som er inkluderet i det systematiske review af Larun et al. (2019):

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias): of participants and personnel?	Blinding (performance bias and detection bias): of outcome assessors?	Incomplete outcome data (attrition bias): All outcomes	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Fulcher 1997	+	+	+	+	+	?	+
Jason 2007	+	?	+	+	+	?	+
Moss-Morris 2005	+	+	+	+	+	?	+
Powell 2001	+	?	+	+	+	?	+
Wallman 2004	?	?	+	+	+	?	?
Wearden 1998	+	+	+	+	+	+	+
Wearden 2010	+	+	+	+	?	+	+
White 2011	+	+	+	+	+	+	+

Bermpohl et al. (2024) (24) (Rob2 skema - fatigue) - dette er studier som vurderer effekt-målet fatigue i det systematiske review af Bermpohl et al. (2024). I Bermpohl et al.'s meta-analyser indgår kun de studier hvor det er muligt at udtrække brugbare estimater fra studierne:

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Deale et al., 1997	+	+	+	+	-	-
Friedberg et al., 2013	+	+	+	+	-	-
Gotaas et al., 2021	+	+	+	×	-	×
Huibers et al., 2004	+	+	+	×	-	×
Janse et al., 2018	-	+	+	×	-	×
Jason et al., 2007	+	×	×	+	-	×
Knoop et al., 2008	+	+	+	×	-	×
Milrad et al., 2019	×	+	+	+	-	×
O'Dowd et al., 2020	+	+	+	×	-	×
Prins et al., 2001	+	+	+	×	-	×
Rimes & Wingrove, 2013	+	-	+	×	-	×
Sharpe et al., 1996	+	+	+	×	-	×
White et al., 2011	+	+	+	×	+	×
Wiborg et al., 2015	-	+	+	×	-	×

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
High
Some concerns
Low

Bermpohl et al. (2024) (24) (Rob2 skema – selvvrderet helbred) - dette er studier som vurderer effekt-målet selvvrderet helbred i det systematiske review af Bermpohl et al. (2024). I Bermpohl et al.'s metaanalyser indgår kun de studier hvor det er muligt at udtrække brugbare estimater fra studierne:

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Deale et al., 1997	+	+	+	+	-	-
Friedberg et al., 2013	+	+	+	+	-	-
Gotaas et al., 2021	+	+	+	×	-	×
Huibers et al., 2004	+	+	+	×	-	×
Janse et al., 2018	-	+	+	×	-	×
Jason et al., 2007	+	×	×	+	-	×
Knoop et al., 2008	+	+	+	×	-	×
O'Dowd et al., 2006	+	×	+	×	-	×
O'Dowd et al., 2020	+	+	+	×	-	×
Prins et al., 2001	+	+	+	×	-	×
Rimes & Wingrove, 2013	+	-	+	×	-	×
White et al., 2011	+	+	+	×	+	×
Wiborg et al., 2015	-	+	+	×	-	×

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
High
Some concerns
Low

Berpohl et al. (24) (Rob2 skema – depression) - dette er studier som vurderer effektmålet depression i det systematiske review af Berpohl et al. (2024). I Berpohl et al.'s metaanalyse indgår kun de studier hvor det er muligt at udtrække brugbare estimater fra studierne:

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Deale et al., 1997	+	+	+	+	-	-
Friedberg et al., 2013	+	+	+	+	-	-
Gotaas et al., 2021	+	+	+	✗	-	✗
Jason et al., 2007	+	✗	✗	+	-	✗
Mirad et al., 2019	✗	+	+	+	-	✗
O'Dowd et al., 2006	+	✗	+	✗	-	✗
O'Dowd et al., 2020	+	+	+	✗	-	✗
Rimes & Wingrove, 2013	+	-	+	✗	-	✗
Sharpe et al., 1996	+	+	+	✗	-	✗
White et al., 2011	+	+	+	✗	+	✗
Wiborg et al., 2015	-	+	+	✗	-	✗

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
✗ High
- Some concerns
+ Low

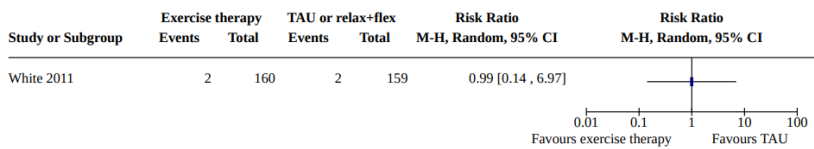
Berpohl et al. (24) (Rob2 skema – angst) - dette er studier som vurderer effektmålet angst i det systematiske review af Berpohl et al. (2024). I Berpohl et al.'s metaanalyse indgår kun de studier hvor det er muligt at udtrække brugbare estimater fra studierne:

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Friedberg et al., 2013	+	+	+	+	-	-
Gotaas et al., 2021	+	+	+	✗	-	✗
Jason et al., 2007	+	✗	✗	+	-	✗
O'Dowd et al., 2006	+	✗	+	✗	-	✗
O'Dowd et al., 2020	+	+	+	✗	-	✗
Rimes & Wingrove, 2013	+	-	+	✗	-	✗
Sharpe et al., 1996	+	+	+	✗	-	✗
White et al., 2011	+	+	+	✗	+	✗

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

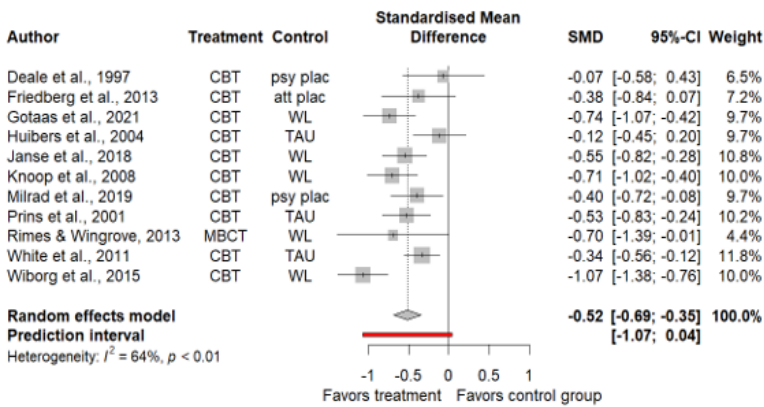
Judgement
✗ High
- Some concerns
+ Low

Forest plot fra det systematiske cochrane-review af Larun et al. (2019) (23) vedrørende uønskede hændelser:

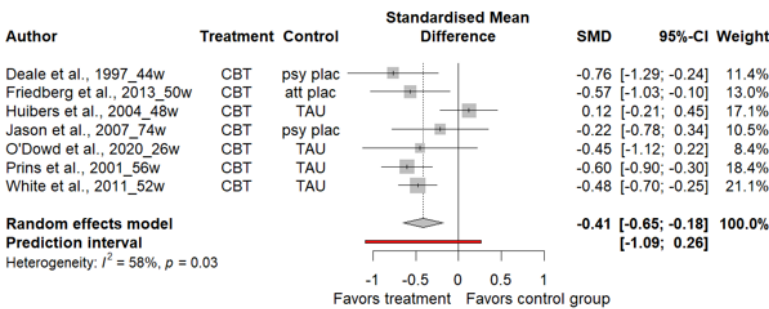


Forest plots fra det systematiske review af BERPPOH et al. (2024) (24), som benyttes i forbindelse med GRADE vurderinger på fatigue.

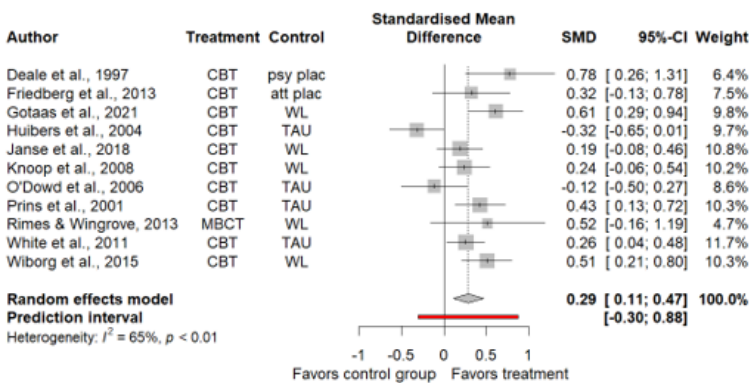
Effekt af behandling på fatigue efter behandling:



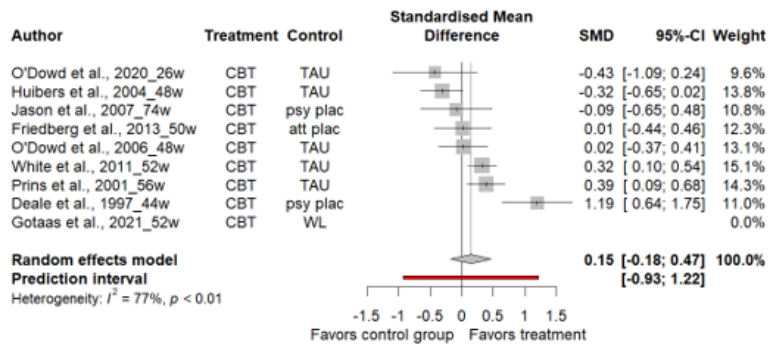
Effekt af behandling på fatigue langtidsopfølgning:



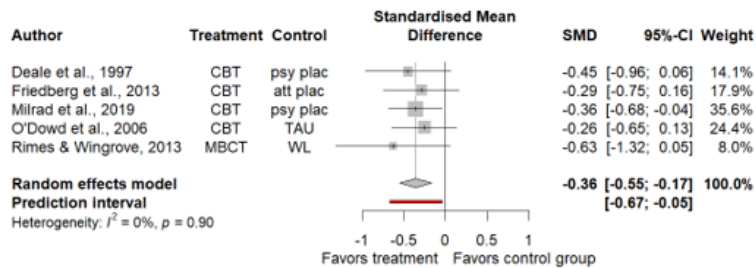
Effekt af behandling på selv vurderet helbred efter behandling:



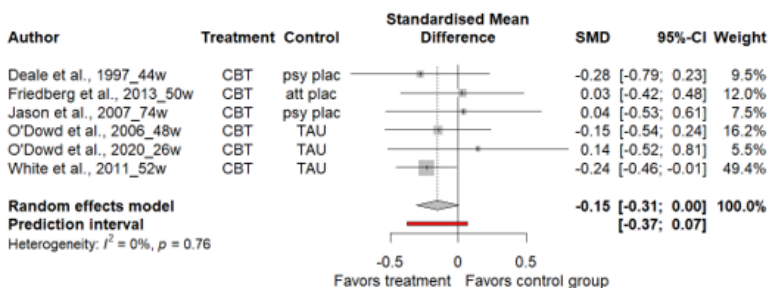
Effekt af behandling på selvvalderet helbred efter langtidsofølgning:



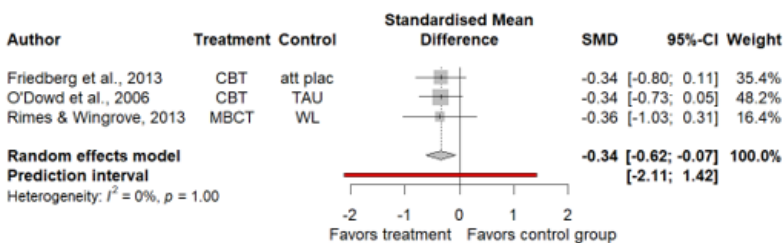
Effekt af behandling på depression efter behandling:



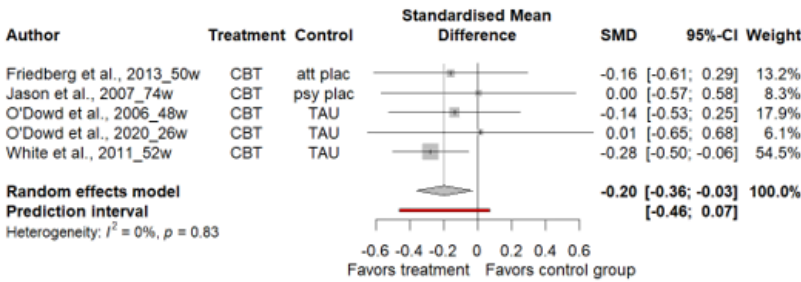
Effekt af behandling på depression efter langtidsofølgning:



Effekt af behandling på angst efter behandling:



Effekt af behandling på angst efter langtidsopfølgning:



Bilag 3. Overblik over anvendte måleskalaer i inkluderede studier.

Fatigue									
Chalder Fatigue Scale, CFQ	Fatigue Severity Scale, FSS	Checklist Individual Strength, CIS	Multidimensional Fatigue Inventory, MFI	Visual Analog Scale, VAS	Fatigue Impact Scale, FIS	Gentagne målinger af fatigue score	Response rate: fatigue score ≥4,5 i ≥8 på hinanden følgende uger)	Mental Fatigue Scale, MFS	Piper Fatigue Scale, PFS-12)
Clark et al. (2017) Clark et al. (2021)	Friedberg et al. (2016) Pinxterhuis et al. (2017) Fluge et al. (2019)	Kos et al. (2015) Vos-Vromans et al. (2016) Montoya et al. (2018)	Serrat et al. (2024) Windthorst et al. (2017) Arnold et al. (2015) Ostojic et al. (2016)	Serrat et al. (2024) Montoya et al. (2018)	Castro-Marrero et al. (2021) Castro-Marrero et al. (2016) Castro-Marrero et al. (2021)	Fluge et al. (2019)	Fluge et al. (2019)	Nilsson et al. (2018)	Witham et al. (2015)
Fysisk funktion									
Short Form General Health Survey – Physical Function, SF-36 PF)					Daglig aktivitetsudførelse og tilfredshed (Canadian Occupational Performance Measure, COPM)				
Clark et al. (2017) Clark et al. (2021) Friedberg et al. (2016) Kos et al. (2015) Pinxterhuis et al. (2017) Serrat et al. (2024) Arnold et al. (2015) Fluge et al. (2019)					Kos et al. (2015)				
Livskvalitet									
Livskvalitet (EQ-5D-3L)					Short Form General Health Survey, SF-36)				
Clark et al. (2021)					Kos et al. (2015) Vos-Vromans et al. (2016) Windthorst et al. (2017) Castro-Marrero et al. (2021) Castro-Marrero et al. (2021) Ostojic et al. (2016)				
Søvn									
Søvnforstyrrelser (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)									
Castro-Marrero et al. (2021) Castro-Marrero et al. (2016) Castro-Marrero et al. (2021)									
Smerte									
CDC checklist		Visual Analog Scale, VAS			Brief Pain Inventory, BPI		McGill Pain Questionnaire, MPQ		
Bourke et al. (2014)		Serrat et al. (2024) Nilsson et al. (2018) Ostojic et al. (2016)			Arnold et al. (2015)		Castro-Marrero et al. (2016)		
Selvvurderet helbred									
Clinical Global Impression, CGI-health					Fysisk helbredstilstand (den fysiske komponentopsummering fra Short Form-36) Mental helbredstilstand (den mentale komponentopsummering fra Short Form-36)				
Clark et al. (2017) Clark et al. (2021)					Pinxterhuis et al. (2017)				