

ILLUSTRASJONSFOTO: RADU RAZVAN



ALLMENNEMEDISINSKE UTFORDRINGER

Utposten publiserer for tiden en artikkelserie under denne fellesbetegnelsen. Vi ønsker å sette lys på felter av allmennmedisinen som kan virke vanskelige, uklare og diffuse, og som man kanskje ikke lærte så mye om på doktorskolen, men som vi stadig konfronteres med i vår arbeidshverdag. Redaksjonen ønsker også innspill fra leserne.

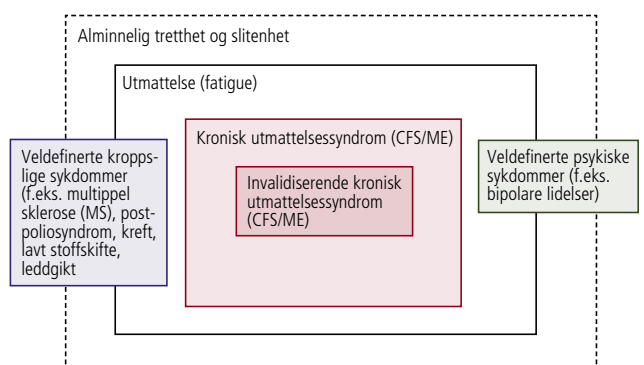
Kronisk utmattelsessyndrom – en gjennomgang av det vitenskapelige grunnlaget for behandling

AV

VEGARD BRUUN WYLLER, *Barneklirikken, Rikshospitalet–Radiumhospitalet, og Avdeling for fysiologi, Universitetet i Oslo*ARVID BJØRNEKLETT, *Medisinsk avdeling, Rikshospitalet–Radiumhospitalet*ODDBJØRN BRUBAKK, *Infeksjonsmedisinsk avdeling, Ullevål universitetssykehus*LILLIAN FESTVÅG, *Skolefald terr 13, Nesoddtangen*INGHILD FOLLESTAD, *Sosionomavdelingen, Haukeland universitetssykehus*LILLEBETH LARUN, *Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten*ULRIK MALT, *Neuroklirikken, Rikshospitalet–Radiumhospitalet og Institutt for psykiatri, Universitetet i Oslo*KIRSTI MALTERUD, *Institutt for samfunnsmedisinske fag, Universitetet i Bergen*ELIN STRØMME NILSEN, *Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten*HARALD NYLAND, *Neurologisk avdeling, Haukeland universitetssykehus*HARALD RAMBØL, *Skjetten legesenter*BJARTE STUBHAUG, *Avdeling for psykosomatisk medisin, Haukeland universitetssykehus*

Tretthet og slitenhet er alminnelig etter fysiske eller mentale anstrengelser. Økt trettbarhet forekommer også ved en rekke somatiske og psykiske sykdommer, som multipel sklerose, postpolio-syndromet, lavt stoffskifte, kreft, leddgikt og bipolare lidelser (fig. 1). Noen opplever en tretthet så kraftig og langvarig at man snakker om *utmattelse* (engelsk: fatigue) eller energisvikt. Et slikt symptom kan også forekomme uten at man med dagens undersøkelsesmetoder klarer å påvise en underliggende sykdomsmekanisme. I slike tilfeller bør man vurdere om pasienten lider av *kronisk utmattelsessyndrom* (engelsk: chronic fatigue syndrome, CFS).

Mange pasienter og enkelte fagfolk bruker betegnelsen *myalgisk encefalopati* (ME) om samme tilstand, eventuelt postviralt utmattelsessyndrom eller kronisk utmattelses- og immundysfunksjonssyndrom. Andre oppfatter *neurasten*



FIGUR 1. Modell for hvordan kronisk utmattelsessyndrom (CFS/ME) kan avgrenses i forhold til andre symptomer og sykdomsbetegnelser.

som et synonym. Vi benytter her den rent deskriptive betegnelsen kronisk utmattelsessyndrom, som også dominerer i den vitenskapelige litteraturen.

Høsten 2004 fikk Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten (heretter Kunnskapssenteret) i oppdrag å foreta en oppsummering av det vitenskapelige grunnlaget for diagnostikk og behandling av kronisk utmattelsessyndrom. En utredningsgruppe ble etablert høsten 2005, og avleverte sin rapport i juni 2006 (1). Denne artikkelen gir en sammenfatning av hovedfunnene når det gjelder effekt av behandling ved kronisk utmattelsessyndrom.

Diagnostiske kriterier og det kliniske bildet

De hyppigst brukte diagnostiske kriteriene for kronisk utmattelsessyndrom er utarbeidet av Center for Disease Control and Prevention (CDC) i USA, og ble sist revidert i 1994 (CDC-1994-kriteriene) (ramme 1) (2). De såkalte «Oxford-kriteriene» (3) har mange likhetstrekk, men krever tilstedeværelse av mental utmattelse og aksepterer ulike symptomer på psykisk lidelse, mens CDC-1994-kriteriene omfatter flere kroppslige symptomer.

Det kliniske bildet ved kronisk utmattelsessyndrom domineres av en uttalt energisvikt. Denne kroppslige opplevelsen avviker fra dagliglivets tretthet både i type og omfang, den er uforutsigbar, står ikke i noe rimelig forhold til anstrengelsene som utløser den, og bedres ikke uten videre av hvile (4). I tillegg rapporterer pasientene i varierende grad andre plager som smerter i ledd og/eller muskler, hodepine, sår hals, hovne lymfeknuter, nedsatt konsentrasjonsevne og hukommelse, søvnforstyrrelser, overfølsomhet for sanseinntrykk, svimmelhet, feberfølelse, vekslende varme- og kuldefølelse, blekhet, balanseproblemer, hjertebank, ortostatisk intoleranse og endret avføringsmønster (5). Hos enkelte er symptomintensiteten forholdsvis konstant, men hos mange svinger den, noe som kan føre til variasjoner i dagsformen.

Funksjonsnivået varierer, men de fleste pasienter opplever et betydelig funksjonstap (6,7). Stort frafall fra arbeidslivet er derfor et gjennomgående trekk; tilsvarende er unge pasienter sjelden i stand til å gjennomføre normal skolegang eller opprettholde normalt samvær med jevnaldrende. De aller sykeste er permanent sengeliggende, og kan ha problemer med å ta til seg føde og ivareta personlig hygiene. En rapport fra Storbritannia (4) deler pasientene inn i fire kategorier. Kategorien *mild* er mobile, kan ta vare på seg selv og utføre lett husarbeid, dog med noen vanskeligheter. Kategorien *moderat* har nedsatt mobilitet og er begrenset i alle typer daglige aktiviteter. Kategorien *alvorlig* kan bare utføre helt enkle dagligdags ting som å vaske ansiktet og pusse tenner, har alvorlige kognitive problemer og er ofte avhengig av rullestol. Kategorien *meget alvorlig* er ikke i stand til å utføre daglig hygiene og gjøremål og er oftest sengeliggende. De har ofte store problemer med å tolerere lyd og er generelt ekstremt lysømfintlige.

Diagnostiske kriterier for kronisk utmattelsessyndrom (CDC-1994)

- Hovedkriterier – alle skal være oppfylt
- Medisinsk uforklarlig gjennomgripende utmattelse
- Minst seks måneders varighet
- Nyoppstått i forhold til tidligere
- Ikke relatert til pågående belastning
- Bedres ikke av hvile
- Medfører uttalt funksjonstap

Tilleggs-kriterier (må ha tilkommet samtidig med utmattelsesfølelsen) – minst fire skal være oppfylt

- Sviktende hukommelse og/eller konsentrasjonsevne
- Sår hals
- Ømme lymfeknuter
- Muskelsmerter
- Smerter i flere ledd
- Nyoppstått hodepine
- Manglende følelse av å være uthvilt etter søvn
- Forverret sykdomsfølelse i minst 24 timer etter anstrengelser

Andre tilstander som kan forklare en tilsvarende form for utmattelse, men som skyldes andre bakenforliggende lidelser, skal være utelukket. Eksempler:

- Lavt stoffskifte
- Søvnapné
- Narkolepsi
- Medikamentbivirkninger
- Kreft
- Hepatitt eller andre virusinfeksjoner
- Alvorlig depresjon
- Schizofreni
- Demens
- Spiseforstyrrelser
- Rusmisbruk
- Alvorlig overvekt

RAMME 1. Diagnostiske kriterier for kronisk utmattelsessyndrom (2).

Årsaksmekanismer, prevalens og prognose

De underliggende årsakene til kronisk utmattelsessyndrom er uavklarte (6,7). Nyere forskning har dokumentert biologiske avvik som kan peke i retning av infeksjøs/immunologiske mekanismer, funksjonsforstyrrelser i det autonome nervesystemet (8,9) eller hormonelle forstyrrelser (10). I tillegg viser molekylærbiologiske studier at komplekse genetiske mekanismer kan ha betydning (11). Ingen av de påviste biologiske avvikene synes imidlertid å være spesifikke for kronisk utmattelsessyndrom. Dessuten kan psykologiske og sosiale forhold også spille en rolle for sykdoms-

utviklingen, og depresjoner kan opptre sekundært i forløpet (12). En biopsykososal sykdomsforståelse gir derfor bedre mening enn å ta stilling til om kronisk utmattelsessyndrom er enten en somatisk eller en psykisk sykdom.

En amerikansk rapport angir prevalensen til 1–3 prosent (13), mens en britisk rapport angir 0,2–0,4 prosent (14). Forskjellene kan skyldes forskjellige studiepopulasjoner og bruk av ulike diagnosekriterier. Legger man de britiske tallene til grunn, skulle man i den norske befolkningen forvente 9000–18000 pasienter med denne tilstanden.

Prognosen varierer betydelig i ulike studier, med 0–31 prosent tilfriskning og 8–63 prosent bedring (18). Forløpet ser ut til å være mindre alvorlig hos barn og ungdom enn hos voksne, med delvis eller fullstendig tilfriskning hos 60–80 prosent (15,16).

Materiale og metode

Vi søkte etter systematiske oversiktsartikler om behandling av kronisk utmattelsessyndrom i databasene CDSR, DARE, MEDLINE, EMBASE, PsycINFO og AHMED. For de tidsperiodene som oversiktsartiklene ikke dekket, søkte vi også etter primærstudier. To personer vurderte søkeresultatene uavhengig av hverandre, og ekstraherte data om behandlingseffekt fra artiklene med høyest kvalitet.

Resultater

Kunnskapsgrunnlag

I hovedsøket etter systematiske oversiktsartikler identifiserte vi 1161 referanser. 77 ble vurdert i fulltekst, og av disse inkluderte vi seks for videre analyser (13,18–22). Disse omfattet alle randomiserte, kontrollerte primærstudier (fra fem til 38). Totalt antall pasienter i oversiktsartiklene varierte fra 164 til 2984.

Søket etter primærstudier identifiserte 5569 referanser. Vi vurderte 66 i fulltekst, og inkluderte åtte for videre analyser, inkludert fem randomiserte, kontrollerte studier av høy metodisk kvalitet. De kvalitative studiene ble også kvalitetsvurdert, og inkluderte studier ble brukt til utdyping av kontekst og utfordringer knyttet til sykdomsopplevelse og helsehjelp.

Kognitiv atferdsterapi

Kognitiv atferdsterapi ved kronisk utmattelsessyndrom har til hensikt å påvirke funksjonsnivå og symptomer ved å endre tankemønster og atferd, kombinert med gradvis økende aktivitet (21). Denne behandlingsformen brukes som mestringsstrategi ved mange kroniske og alvorlige sykdommer, uavhengig av om den underliggende årsaken er somatisk eller psykisk.

Vår inkluderte oversiktsartikkel (22) bygget på fire randomiserte, kontrollerte forsøk av høy metodisk kvalitet (23–27).

De konkrete behandlingstiltakene varierte noe, men alle hadde en tilnærming som oppmuntret til en biopsykososal forståelse av sykdommen og en gradvis og jevn økning av aktivitetsnivået, tilpasset sykdomstilstanden. De sykeste, hjemmeliggende pasientene var ikke inkludert i noen av primærstudiene. Frafallet var ca 20 prosent i både tiltaks- og kontrollgruppene. Ingen bivirkninger ble rapportert. Behandlingen hadde positiv effekt på fysisk funksjon og livskvalitet, mens effekten var usikker når det gjaldt psykisk helse. Ingen studier hadde brukt utmattelse som utfallsmål. Dokumentasjonsstyrken var middels til lav.

Gradert treningsterapi

Gradert treningsterapi er strukturert og veiledet fysisk aktivitet med fokus på gradvis økning av utholdenheten (aerob kapasitet) (4). I denne sammenhengen er imidlertid begrepet brukt om ulike varianter av fysiske behandlingstiltak, fra «pacing», som er individuelt tilrettelagt, forsiktig aktivitet, til mer tradisjonell kondisjonsstyrkende trening.

Vår inkluderte oversiktsartikkel (19) bygger på fem primærstudier (28–32), med til sammen 336 pasienter (19). Både Oxford-kriteriene (28–30) og CDC-1994-kriteriene (31,32) er lagt til grunn for pasientinkludering. Gradert treningsterapi synes å redusere opplevelsen av utmattelse ved forsiktig, individuelt tilrettelagt aktivitet (40 prosent av maksimalt oksygenopptak) (19). Ved høyere treningsintensitet (75 prosent av maksimalt oksygenopptak) ble det ikke påvist effekt, og i tillegg var frafallet stort, fra 20–40 prosent. Gradert treningsterapi hadde ikke dokumentert effekt på psykisk helse og livskvalitet. Dokumentasjonsstyrken var middels til lav.

Immunmodulerende behandling

Hypotesen bak immunmodulerende behandling har vært at pasienter med kronisk utmattelsessyndrom kan ha en immunologisk dysfunksjon. For noen midler er det også postulert en direkte antiviral effekt. Fem primærstudier vurderte intravenøst immunglobulin G versus placebo. Den største viste ingen effekt, to viste positive virkninger på livskvalitet, én på psykisk helse og én på fysisk funksjon (22). Frafallet var rundt fire prosent, og alvorlige bivirkninger ble rapportert. Dokumentasjonsstyrken var gjennomgående lav.

To små primærstudier vurderte interferon versus placebo; én av disse viste effekt på fysisk helse, den andre ikke. Dokumentasjonsstyrken var meget lav. En primærstudie vur-

derte ampligen (et syntetisk medikament med antiviral og immunmodulerende effekt) og to andre vurderte vaksiner framstilt av toksoid fra stafylokokker (22,33). Ampligen syntes å ha effekt på fysiske utfall, mens stafylokokkvaksine hadde effekt på livskvalitet. Frafallet var åtte prosent, og alvorlige bivirkninger ble rapportert.

Annen farmakologisk behandling

To primærstudier som vurderte hydrokortison versus placebo fant positiv effekt på livskvalitet, men ikke på psykisk helse eller fysisk funksjon (22). Frafall, som kan skyldes bivirkninger, var rundt 10 prosent. To primærstudier som vurderte fludrokortison sammenlignet med placebo viste ingen forskjell på noen av utfallsmålene (22). Frafallet var 17–20 prosent. Fire studier av antidepressiver versus placebo viste ingen forskjell mellom tiltaks- og placebogruppene (22). Frafallet var 14–27 prosent; i tre av studiene var den høyere i tiltaksgruppen, i én var den lik i begge grupper. To studier vurderte antikolinerge preparater versus placebo og fant ingen effekt på noen av utfallsmålene (22). Dette samsvarer med resultatet fra en studie publisert i 2004 (34). En studie vurderte antiviral behandling (acyklovir) versus placebo (22). Denne undersøkelsen viste negativ effekt, og tre personer i tiltaksgruppen fikk reversibel nyresvikt. En studie vurderte veksthormon, men fant ingen effekt (22). Studien hadde 20 deltagere og meget lav metodisk kvalitet. En studie vurderte deksamfetamin (et sentralstimulerende medikament) versus placebo, og rapporterte signifikant bedring av utmattelsen, men viste ingen effekt på vitalitet og fysisk funksjon (35). Dokumentasjonsstyrken for medikamentstudiene var gjennomgående lav.

Kosttilskudd

Undersøkelser av kosttilskudd har hovedsakelig tatt for seg vitaminer eller mineraler, samt planteekstrakter, helsebringende bakterier (probiotika) og diverse fettsyrer (36). To primærstudier som vurderte essensielle fettsyrer versus placebo viste positiv effekt på livskvalitet (22). To primærstudier som vurderte generelle kosttilskudd viste ingen effekt (22). En liten undersøkelse konkluderte med at magnesium syntes å ha positiv effekt, men to deltakere forlot studien fordi de utviklet utslett. (22). En studie vurderte leverekstrakt versus placebo, men fant ingen effekt (22). En studie fokuserte på behandling med nikotinamidnukleotid (NADH) og konkluderte med økt livskvalitet, men hadde store metodologiske svakheter (37). Studiene av kosttilskudd har gjennomgående meget lav dokumentasjonsstyrke.

Alternativ behandling

To primærstudier vurderte homøopatibehandling versus placebo, og fant positiv effekt på generell utmattelse, men



ingen effekt på livskvalitet (22,38). Psykisk helse og fysisk funksjon ble ikke vurdert. En studie vurderte massasje, og konkluderte med positiv effekt på fysisk funksjon og psykisk helse etter fem uker, men dokumentasjonsstyrken var meget lav (22).

Behandling av barn og ungdom

En primærstudie av høy metodisk kvalitet vurderte kognitiv atferdsterapi versus venteliste for pasienter i aldersgruppen 10 til 17 år (39). Pasienter med invalidiserende kronisk utmattelsessyndrom ble ikke inkludert. Undersøkelsen konkluderte med positiv effekt på utmattelse, fysisk funksjon og skoledeltagelse, mens psykisk helse og livskvalitet ikke ble vurdert.

En primærstudie fant positiv effekt av et fire ukers intensivt treningsprogram tilpasset barn og unge (40). En annen primærstudie fant en viss effekt av intravenøs immunglobulin G hos pasienter i ungdomsalderen (41). Begge hadde imidlertid lav metodisk kvalitet.

Diskusjon

Kunnskapsgjennomgangen ga følgende hovedfunn for behandling av kronisk utmattelsessyndrom:

- Kognitiv atferdsterapi kan gi bedre fysisk funksjon og livskvalitet hos noen pasienter med kronisk utmattelsessyndrom, inkludert barn og unge
- Individuelt tilrettelagt gradert treningsterapi synes å redusere opplevelsen av utmattelsen hos noen, men har ingen dokumentert effekt på psykisk helse eller livskvalitet.
- Det er ingen sikre holdepunkter for effekt av immunmodulerende behandling, annen farmakologisk behandling, kosttilskudd eller alternativ behandling.

Den faglige usikkerheten omkring kronisk utmattelsessyndrom har vært stor, blant annet fordi det ikke finnes entydige biologiske markører for diagnosen og fordi man har begrenset kunnskap om årsaksforholdene. Gjennomgangen av den forskningsbaserte kunnskapen viser imidlertid sammenfallende beskrivelser av en tilstand som kan ha et alvorlig forløp og representere omfattende funksjonstap og lidelsestrykk. Med dette som utgangspunkt er det gjennomført en rekke behandlingsstudier. Det er altså ikke rett å si at vi mangler vitenskapelig kunnskap om tilstanden. Men årsakshypotesene peker fortsatt i mange ulike retninger, studiegruppene er heterogent sammensatte og ikke direkte sammenlignbare, og mange av undersøkelsene har begrenset vitenskapelig kvalitet. Mer forskning er derfor nødvendig for å kunne gi kunnskapsbaserte anbefalinger om behandling av enkeltindivider og undergrupper.

Begrensninger ved behandlingsstudiene

Invaliderende utmattelse, som er pasientenes hovedplage, er i liten grad brukt som utfallsmål i behandlingsstudiene, noe som kan svekke validiteten. Studiene har som hovedregel inkludert pasienter med et relativt godt funksjonsnivå, og det er derfor usikkert om resultatene kan overføres til pasienter med mer alvorlig funksjonsvikt. I flere undersøkelser av gradert treningsterapi var det et betydelig frafall. Samtidig finnes det holdepunkter for at fysiske belastninger kan være skadelig for enkelte pasienter (42). Dette understreker betydningen av individuelle tilpasninger ved praktisk, klinisk anvendelse av forskningsresultatene.

Begrensninger ved vår analysemetode

Denne kunnskapsgjennomgangen baserer seg i hovedsak på systematiske oversiktsartikler. Disse har ikke optimal kvalitet; for flere viktige utfallsmål mangler vi for eksempel informasjon om størrelse og varighet av behandlingseffekt. De ulike diagnostiske kriteriene for kronisk utmattelsessyndrom er overlappende, men ikke identiske. Man kan derfor diskutere gyldigheten av å sammenstille undersøkelser som baserer seg på ulike kriteriesystemer. Vi har imidlertid ikke funnet dokumentasjon for at pasienter diagnostisert etter ulike systemer er distinkt forskjellig fra hverandre.

Lege-pasient-forholdet

Å bli tatt på alvor og vist respekt er særlig viktig for pasienter med kronisk invaliderende sykdom i møte med leger og annet helsepersonell (43). Intervjustudier dokumenterer hvordan pasienter med kronisk utmattelsessyndrom kan oppleve slike møter konfliktfylte. Mange beretter for eksempel om stigmatisering og sosial marginalisering når ekspertene ikke kunne enes om hvilken plass denne tilstanden har i det medisinske kunnskapssystemet (44). Intervjuer med leger avdekker på sin side at tilstanden oppfattes som faglig uklart (45). Noen møter dette med å utvikle og fastholde en dikotom forståelse av at kronisk utmattelsessyndrom er en psykisk lidelse uten somatiske realiteter (46).

En annen respons er å karakterisere pasientgruppen med verdiladete betegnelser (45). En viktig utfordring for legen blir derfor å håndtere egen usikkerhet på en faglig forsvarlig måte, og på samme tid ivareta sin faglige integritet. Økt kunnskap om tilstanden hos både helsearbeidere, trykkesvesen og i samfunnet for øvrig kan bidra til å motvirke fordommer om at denne diagnosen helst ikke bør stilles.

Veier videre – helsetilbudet til norske pasienter med kronisk utmattelsessyndrom

Det norske helsetilbudet til pasienter med kronisk utmattelsessyndrom er utilstrekkelig. Dette henger sammen med at kunnskapen om sykdommen har vært begrenset, både i primær- og spesialisthelsetjenesten. Den foreliggende vitenskapelige dokumentasjonen om nytten av ulike behandlingstiltak danner imidlertid et grunnlag for å utvikle bedre helsetjenester. Det er samtidig et stort behov for videre forskning. At det fortsatt finnes kunnskapsmangler er imidlertid ikke noe argument for å unnlate å anvende den kunnskapen man allerede sitter inne med.

Vi takker bibliotekarene Siri Larsen og Sari Susanna Ormstad, statistiker Torbjørn Wisløff og Kjetil Olsen for teknisk hjelp.

Litteraturlisten er svært lang, og Utposten har valgt å ikke trykke denne. Den utleveres ved henvendelse til ansvarlig redaktør, Gunhild Felde. gunhild.felde@online.no

Hovedbudskap

- Kognitiv atferdsterapi og gradert treningsterapi er virksomme for noen pasienter med kronisk utmattelsessyndrom.
- Ulike typer farmakologisk behandling har ingen dokumentert nytteverdi ved kronisk utmattelsessyndrom
- Denne kunnskapen kan brukes til å bedre behandlingstilbudet – samtidig må fortsatt forskning prioriteres.

Evt. spørsmål og kommentarer kan rettes til:
vegard.bruun.wyller@rikshospitalet.no