

ME

Kunnskapsbasert praksis i møte med ME

Grete Lilledalen

psykologspesialist og pårørende til ME-pasient

Det er på høy tid å utvikle et differensiert behandlingstilbud for ME-syke, der innsikt i hvilke medisinske intervensjoner som kan lindre og bedre tilstanden, inngår i tilbudet.

Morten Græsli i Helsedirektoratet skriver i marsutgaven av Psykologtidsskriftet at det ikke er automatikk i at Norge vil endre retningslinjer for behandling av Myalgisk Encephalopati (ME), selv om National Institute for Health and Care Excellence (NICE) gjør det. I dag inngår gradert trening (graded exercise therapy, GET) og kognitiv atferdsterapi (cognitive behavioural therapy, CBT) i de norske anbefalingene. Det er flere år siden USA gikk bort fra å fremme GET og CBT som behandling for ME. NICE har antydnet at også UK vil gå bort anbefalinger om CBT og GET som behandling. Græsli begrunner eventuelle avvik fra NICE sine anbefalinger, med at ulike land kan vurdere kunnskapsgrunnlaget ulikt. Det blir interessant å se på hvilken kunnskap og hvilke forhold som legges til grunn for Helsedirektoratets anbefalinger.

Biopsykososial tilnærming

Nasjonal Kompetansetjeneste for CFS/ME (NKT) har siden opprettelsen i 2012 hatt en biopsykososial sykdomstilnærming. Alle alvorlige sykdommer bør ivaretas tverrfaglig. Psykososial støtte og tilrettelegging bør således selvsagt inngå i tilbudet som møter ME-pasienter og deres familier. Utfordringene ved dagens pasienttilbud er at biologisk tilnærming og forståelse i vesentlig grad er fraværende. Videre er det problematisk å antyde at psykososiale intervensjoner alene fører til tilfriskning for majoriteten av pasientene. Dette i er i utakt med siste års forskning der ME beskrives som en kronisk, multisystemisk sykdom (Blomberg, Gottfries, Elfaitouri, Rizwan & Rosén, 2018; Institute of Medicine, 2015; Komaroff, 2019; Maksoud et al., 2020; National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2020).

Kunnskapsformidling om ME må inkludere innsikt i kardinalsymptomet ved ME: anstrengelsesutløst symptomforverring også kjent som *post exertional malaise*.

Bakgrunn

Til tross for at ME har vært kategorisert som nevrologisk lidelse av Verdens helseorganisasjon (WHO) siden 1969, har en vesentlig del av helsevesenet henfaldt til en psykologisk tolkning av

Snarere viser studier at kognitiv terapi og gradert trening verken er trygg eller effektiv behandling

symptombildet. Få studier på fysiopatologiske mekanismer, manglende forståelse av årsak, og fravær av eksklusive biomarkører, antas å være viktige elementer bak tolkningstendensen. En artikkel

av McEvedy og Beard (1970) var toneangivende for den psykiatriske tilnærmingen. Artikkelen ble publisert etter et masseutbrudd i London. Konklusjonen var at tilstanden skyldes hysteri:

From a re-analysis of the case notes of patients with Royal Free disease, it is concluded that there is little evidence of an organic disease affecting the central nervous system and that epidemic hysteria is a much more likely explanation. The data which support this hypothesis are the high attack rate in females compared with males.

De to psykiaterne fattet konklusjonen uten å ha møtt noen av pasientene. Gjennom de neste 40 årene har ME-pasienter blitt behandlet med GET og CBT, uten at dette har redusert prevalens eller bedret prognosene. Snarere viser studier at kognitiv terapi og gradert trening verken er trygg eller effektiv behandling. Funnene samsvarer med mange av pasientenes erfaringer.

Paradigmeskifte

En sentral medvirkning til det paradigmeskiftet som nå foregår internasjonalt, var IoM-rapporten fra i 2015 som gjennomgikk 9000 fagfelleverderte artikler om ME (Institute of Medicine, 2015). Evidensgjennomgangen viste at ME er en somatisk, systemisk, kronisk sykdom. Psykiatrisk lidelse som kan forklare funksjonsfall, er et *eksklusjonskriterium*. NICE gjennomgikk i 2020 kunnskapsgrunnlaget for tidligere anbefalinger, og vurderte 236 studier av CBT og GET. Kvaliteten ble vurdert som *low* for henholdsvis 19 % og 11 %, og som *very low* for 81 % og 89 % av studiene. Ingen studier ble vurdert å ha en akseptabel kvalitet (NICE, 2020).

Gjennombrudd i forståelsen av fysiopatologiske prosesser, gir innsikt i hvorfor pasientene responderer med symptomforverring ved aktivitet. Norske Lien fant opphopning av laktat (melkesyre) i pasientpopulasjonens serum gjennom ergospirometri-testing (CPET) (Lien et al., 2019). Andre har funnet laktat og øvrige tegn på inflammasjon i sentralnervesystemet (Mueller, Lin, Sheriff, Maudsley & Younger, 2020), Konsistente funn er eksempelvis reduksjon av hvit substans (Finkelmeyer et al., 2018;), forstyrrelser i det autonome nervesystemet (Kemp et al., 2019) og forstyrret kognitiv informasjonsbearbeiding. Endringene i autonom fungering kan ha sammenheng med funn av redusert cerebral blodgjennomstrømning (CBF) (Campen, Verheugt, Rowe & Visser, 2020) og endring i endotelfunksjon - senest vist ved Haukeland i 2021 (Sørland et al., 2021). Videre finner man atypisk energimetabolisme (Fluge et al., 2016), flere avvikende immunomarkører (Chema et al., 2020; Germain, Levine, & Hanson, 2021) og avvik i blodserum (Loebel et al., 2016).

Hypoteser om symptomsammenheng

Komaroff (2019) og Wirth & Scheibenbogen (2020) er blant de som tilbyr hypoteser om årsaker til ME og sykdommens multisystemiske symptombylle. Både Sotzny et al. (2018) og Blomberg et al. (2018) mener å ha evidens for at ME er en autoimmun sykdom, og det kommer stadig nye studier med forslag til biomarkører). Biomarkører vil bli et nødvendig verktøy for å skille mellom pasientgrupper som trenger ulike, og noen ganger kontrære intervensjoner Aktivitet som behandling for mennesker med PEM, bedrer ikke funksjon. Nye medisinske intervensjoner synes å lykkes bedre (Crosby, et al., 2021; Haghhigh, et al., 2021; Toogood et al., 2021). Nancy Klimas, direktør ved Nevro-immunologisk Institutt ved Nova Universitet, påpeker nødvendigheten av behandlingstilnæringer som adresserer gjenstridig viruspåvirkning, immunaktivering, og som adresserer regulering av HPA-aksen. En norsk studie ved

Haukeland viste at 80 % av pasienter med et spesifikt genetisk avvik hadde effekt av cyklofosamid (Rekeland, 2020). Usikkerhet rundt *hva* som har effekt på *hvem*, understreker behovet for verktøy som skiller mellom fenotypiske varianter. Kun da kan vi utvikle en målrettet, individtilpasset tilnærming for lindring og behandling.

I mangel av generalisert, tverrfaglig behandlingstilbud har de fleste ME-syke forsøkt et mangfold av intervensjoner

Stråmannsargumentasjon

Det argumenteres tidvis med at ME-pasienter ikke ønsker tverrfaglig tilnærming. Dette stemmer ikke. I mangel av generalisert, tverrfaglig behandlingstilbud har de fleste ME-syke forsøkt et mangfold av intervensjoner. Motivasjon synes ikke å være mangelvare. At pasientpopulasjonen er ensporet opptatt av biologi, oppleves som stråmannsargumentasjon. Pasientene setter fokus på det som ofte mangler i dagens behandlingstilbud.

Likemannsstøtte

Likemannsstøtte er en beskyttende faktor i møte med sykdom. I Norge har vi en velfungerende angstring. Anonyme alkoholikere møter hverandre for støtte og veiledning. Brystkreftpasienter som deltar i samtalegrupper, opplever mindre smerte og stress. Pasientforeninger er sentrale kunnskapsspredere og møteplasser. På tross av generell konsensus om dette, mener noen at ME-pasienter er et unntak. Hypotesen er at ME-syke forsterker symptomer og forlenger sykdomsforløp gjennom å dele kunnskap og jobbe for et bedre behandlingstilbud. Negative skildringer bidrar til devaluerende karakteristikker og redusert tiltro til pasientpopulasjonen. Redusert tillit bereder grunnen for udokumenterte hypoteser om hysteri slik som Beard og McEvedys artikkel fra 1970.

Differensiering som nøkkel

Ingen betviler at det finnes mennesker som av ulike grunner har utviklet et alvorlig og invalidiserende symptomfokus. Flere av disse har fått hjelp til å komme ut av destruktive tankemønstre og blitt fri fra sine symptomer gjennom trening og et positivt fokus. Det ville vært kunnskapsløst og respektløst ikke å ha tillit til disse fortellingene, og derigjennom ikke kreditere de aktuelle pasientenes innsats. Mennesker som kjenner igjen slike tankemønstre bør få adekvat psykologisk hjelp. For denne pasientpopulasjonen kan vi som terapeuter spille en sentral rolle. De som *har* forsøkt aktivitet og ignorering av symptomer med forverring som konsekvens, trenger noe annet. Det er på høy tid å utvikle et differensiert behandlingstilbud for ME-syke, der innsikt i hvilke medisinske intervensjoner som kan lindre og bedre tilstanden, inngår i tilbudet (Toogood et al., 2021).

Referanser

Blomberg, J., Gottfries, C.-G., Elfaitouri, A., Rizwan, M., & Rosén, A. (2018, February 15). Infection Elicited Autoimmunity and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: An Explanatory Model. *Front Immunol.* 9:229. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00229>

- Campen, L. M. (2020, October 11;8(4):394). Reductions in Cerebral Blood Flow Can Be Provoked by Sitting in Severe Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Patients. *Healthcare (Basel)*. <https://doi.org/10.3390/healthcare8040394>
- Campen, L. M., Verheugt, F., Rowe, P., & Visser, F. (2020, February 8). Cerebral blood flow is reduced in ME/CFS during head-up tilt testing even in the absence of hypotension or tachycardia: A quantitative, controlled study using Doppler echography. *Clin Neurophysiol Pract*, 50–58. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2020.01.003>
- Cheema, A. K., Sarria, L., Bekheit, M., Collado, F., Almenar-Pérez, E., Martín- Matínez, E., . . . Nathanson, L. (2020, May 24(10)). Unravelling myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): Gender-specific changes in the microRNA expression profiling in ME/CFS. *J Cell Mol Med*, ss. 5865–5877. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15260>
- Crosby, L. B., Kalanidhi, S., Bonilla, A., Subramanian, A., Ballon, J., & Bonilla, H. (2021, February 3;19(1)). Off label use of Aripiprazole shows promise as a treatment for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): a retrospective study of 101 patients treated with a low dose of Aripiprazole. *J Transl Med*. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02721-9>
- Finkelmeyer, A., He, J., Maclachlan, L., Watson, S., Gallagher, P., Newton, J., & Blamire, A. (2018, Sept. 28). Grey and white matter differences in Chronic Fatigue Syndrome – A voxel-based morphometry study. *Neuroimage Clin.*, 24–30. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.09.024>
- Fluge, Ø., Mella, O., Bruland, O., Risa, K., Dyrstad, S., Alme, K., . . . Tronstad, K. (2016, December 22;1(21)). Metabolic profiling indicates impaired pyruvate dehydrogenase function in myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome. *JCI Insight*. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.89376>
- Germain, A., Levine, S., & Hanson, M. (2021, January 29;9(1)). In-Depth Analysis of the Plasma Proteome in ME/CFS Exposes Disrupted Ephrin-Eph and Immune System Signaling. *Proteomes*. <https://doi.org/10.3390/proteomes9010006>
- Goodwin, P. J., Leszcz, M., Ennis, M., Koopmans, J., Vincent, L., Guther, H., . . . Hunter, J. (2001, December 13;343(24)). The effect of group psychosocial support on survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med*, 11719–26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011871>
- Haghighi, S., Forsmark, S., Zachrisson, O., Carlsson, A., Nilsson, M. K., Carlsson, M. L., . . . & Gottfries, C. G. (2021). Open-label study with the monoamine stabilizer (-)-OSU6162 in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Brain and Behavior*, e02040. <https://doi.org/10.1002/brb3.2040>
- Institute of Medicine; Board on the Health of Select Populations; Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. (2015). *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/ Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness*. Washington: Institute of Medicine.
- Kemp, J., Sunnquist, M., Jason, L., & Newton, J. (2019, August 29(4)). Autonomic Dysfunction in Myalgic Encephalomyelitis and Chronic Fatigue Syndrome: Comparing Self-Report and Objective Measures. *Clin Auton Res.*, ss. 475–477. <https://doi.org/10.1007/s10286-019-00615-x>
- Klimas, N., & Koneru, A. (2007, Dec;9(6) 9). Chronic fatigue syndrome: inflammation, immune function, and neuroendocrine interactions. *Curr. Rheumatol Rep*, ss. 482–7. <https://doi.org/10.1007/s11926-007-0078-y>
- Komaroff, A. (2019, July 5). Advances in Understanding the Pathophysiology of Chronic Fatigue Syndrome. *JAMA*, 499–500. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.8312>

- Lien, K., Johansen, B., Veierød, M., Haslestad, A., Bøhn, S., Melsom, M., . . . Iversen, P. (2019, June 7(11)). Abnormal blood lactate accumulation during repeated exercise testing in myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome. *Physiol Rep*. <https://doi.org/10.14814/phy2.14138>
- Loebel, M., Grabowski, P., Heidecke, H., Bauer, S., Hanitsch, L., Wittke, K., . . . Scheibenbogen, C. (2016, Feb;52). Antibodies to β adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Brain Behav Immun*, 32–39. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.09.013>
- Maksoud, R., du Preez, S., Eaton-Fitch, N., Thapaliya, K., Barnden, L., Cabanas, H., . . . Marshall-Gradisnik, S. (2020, April 30;15(4)). A systematic review of neurological impairments in myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome using neuroimaging techniques. *PLoS One*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232475>
- McEvedy, C. P., & Beard, A. (1970, Januar 3). Concept of Benign Myalgic Encephalomyelitis. *Br. Med. J*, 11–15. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5687.11>
- Mueller, C., Lin, J., Sheriff, S., Maudsley, A., & Younger, J. (2020, April 14). Evidence of widespread metabolite abnormalities in Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: assessment with whole-brain magnetic resonance spectroscopy. *Brain Imaging Behav*, 562–572. <https://doi.org/10.1007/s11682-018-0029-4>
- National Guideline Center (2020). *Myalgic encephalomyelitis*. Hentet fra <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ng10091/documents/evidence-review-7>
- Rekeland, I. G., Fosså, A., Lande, A., Ktoridou-Valen, I., Sørland, K., Holsen, M., . . . Fluge, Ø. (2020, April 29). Intravenous Cyclophosphamide in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. An Open-Label Phase II Study. *Front Med*. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00162>
- Rowe, P. C. (2017, June 19). Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Diagnosis and Management in Young People: A Primer. *Front Pediatr*. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00121>
- Schei, T., Angelsen, A., & Myklebust, E. (2019). *Når nøden er størst er hjelpen nærmest borte*. Oslo: NORGES MYALGISK ENCEFALOPATI-FORENING.
- Sotzny, F., Blanco, J., Capelli, E., Castro- Marrero, J., Steiner, S., Murovska, M., & Scheibenbogen, C. (2018, June 17(6)). Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome – Evidence for an autoimmune disease. *Autoimmun Rev*. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.01.009>
- Sørland, K., Sandvik, M., Rekeland, I., Ribu, L., Småstuen, M., Mella, O., & Fluge, Ø. (2021, Mars 22). Reduced Endothelial Function in Myalgic Encephalomyelitis/ Chronic Fatigue Syndrome—Results From Open-Label Cyclophosphamide Intervention Study. *Front. Med*. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.642710>
- Toogood, P. L., Clauw, D., Phadke, S., & Hoffman, D. (2021, Mar). Myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome (ME/CFS): Where will the drugs come from? *Pharmacol Res*. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105465>
- Twisk, F., & Corsius, L. (2018, July 20). Cognitive-behavioural therapy for chronic fatigue syndrome: neither efficacious nor safe. *Cambridge University Press*. <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.136>
- Wirth, K., & Scheibenbogen, C. (2020, Jun 19(6)). A Unifying Hypothesis of the Pathophysiology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/ CFS): Recognitions from the finding of autoantibodies against β 2-adrenergic receptors. *Autoimmun Rev*. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102527>
- Wormgoor, M. E. (2021, January 4). The evidence base for physiotherapy in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome when considering post-exertional malaise: a systematic review and narrative synthesis. *Journal of Translational Medicine*. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02683-4>