

# Immun- störningar kan förklara kroniskt trötthetssyndrom

Biologiska fynd pekar på somatogenes



CARL-GERHARD GOTTFRIES, professor emeritus  
cgg@gottfries.se

MICHAEL MATOUSEK, med dr, PhD

OLOF ZACHRISSON, med dr, PhD; samtliga institutionen för neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet

Långdragen trötthet är ett vanligt sjukdomssymtom, som inte sällan förblir medicinskt oförklarad. De allvarligaste fallen har benämnts kroniskt trötthetssyndrom. Detta syndrom avgränsades för endast två decennier sedan men är sannolikt ett sjukdomstillstånd som alltid funnits. På 1800-talet användes diagnosen kloros flitigt, en annan var »lilla febern«, och på 1900-talet användes benämningen neurasteni för ett syndrom som har stora likheter med kroniskt trötthetssyndrom. Sjukdomen har uppfattats som psykosomatisk och även kallats kultursjukdom [1, 2]. Detta synsätt kan ibland mer belysa omgivningens syn på sjukdomar utan känd orsak.

För närvarande finns ingen vetenskaplig grund för att säkert uttala sig om vilken genes detta avgränsade syndrom har. Såväl somatogenes som psykogenes eller en kombination av dessa kan föreligga. När medicinsk kunskap inte räcker till är det frestande att ta till psykosociala förklaringar. Inte minst kunskapen om sjukdomen som orsakas av *Helicobacter pylori* bör påminna om detta.

För en historisk översikt hänvisas till Jörgen Malmquists artikel i Läkartidningen [3].

## Diagnos och kriterier

År 1934 beskrevs en epidemi som drabbade personal på ett sjukhus i Los Angeles [4], vilket kan vara den första beskrivningen av myalgisk encefalomyelit (ME). Namnet ME härstammar från en osignerad artikel i Lancet 1956 i vilken en epidemi beskrevs, som drabbade läkare och annan personal vid Royal Free Hospital i London. Författaren uppfattade den postinfektiösa tröttheten som ett nytt syndrom: »benign myalgisk encefalomyelit« [5].

Denna diagnos har återfunnits i den internationella sjukdomsklassifikationen ICD sedan 1969. Benämningen ME har använts mer i Europa än i USA.

Centers for Disease Control (CDC) i USA antog 1988 en forskningsdefinition för kroniskt trötthetssyndrom (chronic

## FAKTA 1. Fukuda-kriterierna

Kroniskt trötthetssyndrom definieras enligt de s k Fukuda-kriterierna (US Case definition of chronic fatigue syndrome) [7] som:

- Medicinskt oförklarad och funktionsnedsättande trötthet av minst sex månaders duration, där
  - tröttheten är ny eller har tydlig debut (har inte funnits hela livet)
  - tröttheten inte påverkas påtagligt av vila
  - tröttheten inte är orsakad av pågående ansträngning
  - tröttheten leder till kraftig reduktion av arbetsförmåga och sociala eller personliga aktiviteter.
- Samtidig förekomst av minst fyra av följande symptom, vilka ska vara kvarstående eller reciderande under minst sex månader

av sjukdomsförloppet och som inte funnits före debut av trötthetssyndromet:
 

- självrapporterad kvarstående eller reciderande störning av närminne eller koncentrationsförmåga (så allvarlig att den orsakar en väsentlig reduktion i tidigare arbetsförmåga, sociala eller personliga aktiviteter)
- halsont
- ömmande lymfkörtlar på hals eller i axiller
- muskelsmärter
- värk i flera leder utan svullnad eller rodnad
- huvudvärk av ny typ eller annan allvarlighetsgrad
- ej utvilad efter nattens sömn
- sjukdomskänsla som varar mer än 24 timmar efter ansträngning.

fatigue syndrome, CFS) [6], vilken ytterligare preciserades 1994 i de s k Fukuda-kriterierna [7] (Fakta 1).

Eftersom CFS och ME beskriver likartade syndrom har de förts samman till en diagnos: ME/CFS. Kritik har dock riktats mot att Fukuda-kriterierna är något vida (Fakta 1) och inkluderar ospecifik trötthet. Canadian Expert Consensus Panel publicerade mer strikta diagnostiska kriterier för kliniskt bruk: »Kanadas konsensusdokument« [8]. Dessa skiljer sig

»När medicinsk kunskap inte räcker till är det frestande att ta till psykosociala förklaringar.«

## SAMMANFATTAT

**Myalgisk encefalomyelit (ME)** och kroniskt trötthetssyndrom (CFS) är olika namn på ett sjukdomstillstånd, som är etablerat inom medicinen sedan 1994 (diagnosnummer G93.3).

**Vid ME/CFS** föreligger en rad av symptom; dominerande är långdragen sjuklig trötthet och utmattningsskänsla som inte går att vila bort. Sjukdomen kan debutera efter infektion och/eller stressande omgivningsfaktorer, men ibland finns ingen känd utlösande faktor.

**Förloppet** karakteriseras av kraftiga fluktuationer. För-sämringperioder kan utlös-

as av infektioner och andra typer av stressbelastning. Även lindrig ansträngning utlöser sjukdomskänsla och ökning av symptom.

**Syndromet** kan ge funktionsstörning av så allvarlig grad att deltidsarbete eller ibland hel sjukersättning måste övervägas.

**Diagnostiskt** är det viktigt att avgränsa utmattningstillstånd och depression från ME/CFS, eftersom behandlingen är olika.

**Etiologin** är okänd, och någon specifik behandling finns inte. Behandlingen riktar sig mot såväl somatisk som psykiatrisk samsjuklighet.

från Fukuda-kriterierna genom att nedanstående symtom också måste finnas:

- påtagligt påverkad av minimal ansträngning (sjukdomskänsla av influensakaraktär)
- sömnrutmruddning
- smärta.

I Kanada-kriterierna förtydligas neurologiska, neurokognitiva, neuroendokrina och autonoma symtom. Även symtom på störningar i immunsystemet poängteras.

ME/CFS ska föras till diagnosnummer G93.3. Klassificeringen innebär att ME/CFS kodas som neurologisk sjukdom. Diagnosen ME/CFS baseras på diagnoskriterier utifrån noggrann anamnes, somatiskt och psykiatriskt status samt laboratorieundersökningar för uteslutande av andra medicinska orsaker till trötthetssyndromet.

ME/CFS är en komplex sjukdom som ger ospecifika symtom från flera olika organsystem.

### Vård av patienter med ME/CFS i Västra Götaland

År 1998 bildades en öppen mottagning för patienter med ME/CFS och fibromyalgi (Gottfries Clinic AB) i samråd med sjukvården i Västra Götaland. Enligt nuvarande avtal ersätter sjukvårdshuvudmannen kostnad för 1 800 besök hos läkare samt 200 sjuksköterskebesök per år. Upptagningsområdet är Västra Götaland, men under senare år har patienter kommit även från andra landsting, och de flesta landsting kräver inte specialistremiss.

Vid sidan om sjukvård bedrivs vid enheten såväl uppdragsforskning som egen klinisk forskning. Inkomster från uppdragsforskning och forskningsanslag uppgår till ca 20 procent av den totala budgeten.

Tre läkare (samtliga disputerade) har under den gångna 10-årsperioden bedömt ca 7 500 nybesök och haft mer än 10 000 återbesök.

Den erfarenhet som gjorts vid mottagningen och information från vetenskapliga artiklar, däribland manualen till Kanada-kriterierna [8], ligger till grund för de aspekter på ME/CFS som presenteras nedan.

### Makroförlopp

ME/CFS kan debutera efter en belastning, vanligast en virus- eller bakterieinfektion. Andra uppfattade riskfaktorer för sjukdomens debut är omfattande kirurgiska ingrepp, svår förlösning, kraftig stress etc. Det är dock inte ovanligt att patienterna inte kan rapportera någon faktor som har samband med sjukdomens debut.

Efter en ibland smygande debut kan symtomen förvärras men när som regel efter månader, ibland år, en plåtå. Man ser sällan spontanläkning. Tröttheten uppfattas av patienten som sjuklig och går inte att vila bort.

### Mikroförlopp

Symtomens allvarlighetsgrad kan variera över dygnet. Patienter kan tala om »utmattningskänsla«, »mental dimma« etc. Under sommaren och vid vistelse i varma länder kan vissa patienter uppleva lättnad av symtomen, medan andra inte tåler värme och undviker solen under sommaren.

Efter minimal ansträngning kommer ofta värk, matthet och sjukdomskänsla av influensakaraktär, som kan finnas kvar i timmar, ibland flera dygn. Sjukdomsgraden varierar mycket, och karakteristiskt är att patienten kan få oväntade försämringsperioder då såväl fysisk som psykisk aktivitet är kraftigt reducerad. Försämringsperioder kan triggas av dålig

### »Vid depressionssjukdom finns inte de symtom på immunstörning som finns vid ME/CFS ...«

sömn, infektioner eller annan stress, men de kan också komma spontant.

### Sjukdomens omfattning

Få studier har undersökt dödsorsak hos patienter som före döden lidit av ME/CFS. I ett material om 166 patienter var de tre vanligaste dödsorsakerna hjärtsjukdom, suicid och cancer, vilka tillsammans svarade för 60 procent av dödsfallen. Medelåldern för dem som dött av suicid eller cancer var 48 respektive 39 år, vilket är yngre än för dem som avlidit av dessa sjukdomar och inte haft ME/CFS [9]. I en annan undersökning av 1 201 patienter med kronisk trötthet förelåg ökad mängd suicid, men ökningen återfanns endast bland de patienter som hade ospecifik trötthet och som inte uppfyllde kriterierna för ME/CFS. Någon överdödlighet bland patienter med ME/CFS fanns inte [10].

Många patienter klagar över minnesstörning och har även sökt minnesmottagning på grund av rädsla för demens. Någon överrepresentation av demenssjukdom har dock inte rapporterats hos patienter med ME/CFS.

Sömnrutmruddning med ytlig sömn och frekventa uppvaknanden under natten är ofta funktionsstörande.

Sjukdomstillståndet reducerar såväl fysisk som psykisk aktivitet, och graden av funktionsstörning kan variera påtagligt. Vissa patienter kan klara arbete, medan andra har svårt att klara ens enkla sysslor i hemmet. Trots fysisk träning kan patienterna inte återvinna den fysiska kondition de hade före debut. Intensiv träning kan ibland leda till temporär försämring.

Ibland reducerar syndromet patienternas arbetsförmåga i sådan grad att sjukersättning blir nödvändig. De ständigt återkommande, ofta kortvariga, försämringsperioder som patienterna erfar gör att de kan ha svårt att anpassa sig till en arbetsrutin. Framgångsrik rehabilitering kräver därför ofta en anställning med ett för individen anpassat arbete.

Klinisk erfarenhet pekar på att tidig diagnos kan innebära ett lindrigare sjukdomsförlopp. Detta kan bero på att patienterna med god information och omvårdnad bättre kan hantera sin sjukdom, men huruvida det genuina sjukdomsförloppet påverkas har inte säkert fastställts.

### Differentialdiagnos och samsjuklighet

ME/CFS förekommer ofta samtidigt med andra tillstånd, som inte ingår i de ursprungliga definitionerna. Det har diskuterats om ME/CFS är ett medicinskt avgränsat tillstånd med betydande samsjuklighet med andra sjukdomar eller om ME/CFS och andra syndrom ska föras till ett och samma sjukdomstillstånd. Namn som föreslagits för ett sådant sjukdomstillstånd är »dysregulation spectrum syndrome« eller »central sensitivity syndromes« [11].

Ett överlappande syndrom är fibromyalgi, där utbredd (generaliserad), kronisk smärta och onormal ömhet dominerar sjukdomsbilden. I inte mindre än 60–70 procent uppfyller patienter med fibromyalgi också kriterierna för diagnosen ME/CFS [12]. Ett i flera undersökningar konfirmerat fynd är att patienter som uppfyller kriterierna för såväl ME/CFS som fibromyalgi också i upp till 60 procent uppfyller kriterierna för irriterade tarmens syndrom (irritable bowel syndrome, IBS) [13].

Diagnostiskt kan det vara viktigt att identifiera depressionssjukdom. Patienter med ME/CFS kan utveckla depressi-

va symtom reaktivt till trötthetssjukdomen. En klinisk skillnad kan vara att patienter med ME/CFS alltjämt är mycket motiverade att utföra saker, medan patienter med primär depressionssjukdom saknar motivation. Vid depressionssjukdom finns inte de symtom på immunstörning som finns vid ME/CFS, och neuroendokrina avvikelser skiljer sig mellan de två syndromen [14]. Ibland kan depressiva symtom hos en patient med ME/CFS fördjupas så att antidepressiv farmakologisk behandling blir nödvändig. Antidepressiva läkemedel har då ofta effekt på depressionssymtom men vanligtvis inte på övriga symtom.

Borrelis är en allt vanligare sjukdom, som också bör uppmärksammas vid utredning av ME/CFS. Om patienter med tidig lokaliserad borrelis (erythema migrans) senare i sjukdomsförloppet (efter veckor till år) utöver trötthetssymtom också uppvisar atypiska neurologiska symtom, monoartriter, bröstsmärtor, hjärtrytmrubbningar och hudförändringar bör »sen« borrelis misstänkas och laboratorieprov tas. Det är viktigt att veta att 60 procent av serologierna kan vara falskt negativa [15]. Om sen borrelis misstänks ska antibiotikabehandling genomföras. Långtidsbehandling med antibiotika har diskuterats vid kvarstående symtom, men vetenskapliga belegg för effekt med långtidsbehandling saknas [16].

Ett svårt problem är att särskilja ME/CFS från den nu mycket använda diagnosen utmattningssyndrom. Som framgår av diagnostiska kriterier för utmattningssyndrom och stressrelaterad psykisk ohälsa publicerade 2003 av Socialstyrelsen, <http://www.socialstyrelsen.se/NR/rdonlyres/389587AF-9ECD-4338-B84F-8A94415F4D0C/1069/200312319.pdf>, (Fakta 2) är likheten mellan ME/CFS och utmattningssyndrom stor. Den väsentliga skillnaden mellan syndromen bör vara att vid utmattningssyndrom är omgivningsfaktorer den väsentliga orsaken till patientens funktionsstörning, medan vid ME/CFS är orsaken okänd. Om man gör antagandet att det vid ME/CFS föreligger en somatogen störning som ger patienten en sjuklig trötthet, är det ändå ganska troligt att patienten med ME/CFS i första hand blir insuffisient på sin arbetsplats. Att hålla isär psykosociala och somatogena orsaksfaktorer är svårt och kräver en mycket noggrann psykosocial anamnes. Differentialdiagnosen är viktig, eftersom behandlingen kan vara helt olika vid de två tillstånden.

## Prevalens

ME/CFS är en vanlig sjukdom, närmast en folksjukdom, med en prevalens på 0,2–2,6 procent bland vuxna [17], vanligast bland kvinnor. En bimodal debutålder är rapporterad med en topp mellan 15 och 20 år och en mellan 33 och 45 år. Orsaken till könsskillnaden är okänd. I en svensk undersökning där man avgränsade kroniskt trötthetssyndrom-liknande tillstånd var prevalensen 2,36 procent [18]. Ett rimligt antagande är att 0,5–1 procent av befolkningen lider av ME/CFS, dvs det finns i Sverige 45 000–90 000 patienter.

## Etiologi

Kunskapen om sjukdomens orsak är begränsad, och man kan på vetenskaplig grund inte säkert avgöra om orsaken är somato-, psyko- eller sociogen eller en samverkan mellan dessa faktorer. Man kan anta att det föreligger en multifaktoriell genes

**»Ett rimligt antagande är att 0,5–1 procent av befolkningen lider av ME/CFS, dvs det finns i Sverige 45 000–90 000 patienter.«**

## FAKTA 2. Socialstyrelsens diagnoskriterier

**Diagnostiska kriterier för utmattningssyndrom. Samtliga kriterier betecknade med stor bokstav måste vara uppfyllda för att diagnosen ska kunna ställas.**

- A. Fysiska och psykiska symtom på utmattning under minst två veckor. Symtomen har utvecklats till följd av en eller flera identifierbara stressfaktorer, vilka har förelegat under minst sex månader.
- B. Påtaglig brist på psykisk energi dominerar bilden, vilket visar sig i minskad företagsamhet, minskad uthållighet eller förlängd återhämtningstid i samband med psykisk belastning.
- C. Minst fyra av följande symtom har förelegat i stort sett varje dag under samma tvåveckorsperiod:
  - koncentrationssvårigheter eller minnesstörning
  - påtagligt nedsatt förmåga att hantera krav eller att göra saker under tidspress
- D. Symtomen orsakar ett kliniskt signifikant lidande eller försämrad funktion i arbete, socialt eller i andra viktiga avseenden.
- E. Symtomen är inte direkta fysiologiska effekter av någon substans (t ex missbruksdrog, medicinering) eller någon somatisk sjukdom/skada (t ex hypothyroidism, diabetes, infektionssjukdom).
- F. Om kriterierna för egentlig depression, dystymi eller generaliserat ångestsyndrom samtidigt är uppfyllda, anges utmattningssyndrom enbart som tilläggsbeskrivning till den aktuella diagnosen.

inkluderande en genetisk predisposition.

**Tidigt upplevd stress** kan vara en riskfaktor för ME/CFS hos genetiskt disponerade individer [19]. I denna studie användes en ganska vid definition av syndromet, som gör att mer specifika fall av trötthetssymtom kan vara inkluderade. Det är en klinisk verklighet att patienter med ME/CFS känner försämring vid stress. Det finns rapporter om ökad mängd trauma under tidig ålder hos patienter som senare utvecklat ME/CFS.

Även om barndomstrauman var en statistisk riskfaktor kan denna vara specifik, eftersom det rörde sig om retrospektiva undersökningar [20]. I en undersökning kunde konstateras att neuroendokrin dysfunktion hos patienterna kunde associeras till barndomstrauma [21].

**Flera fynd pekar** på att ME/CFS är kopplat till dysfunktion i centrala nervsystemet. SPECT- och PET-undersökningar visar på hypoperfusion [22], minskad hjärnvolym och störd funktion i hjärnans djupa strukturer. MR-undersökningar har rapporterat förändringar i vit substans. Patienter med ME/CFS har också neuroendokrina störningar i form av reducerad aktivitet i hypotalamus–hypofys–binjurebarkaxeln (HPA-axeln), hypotalamus–prolaktinaxeln och i hypotalamus–tillväxthormonaxeln [17, 23].

Autonoma störningar är vanliga. Patienterna kan få blodtrycksfall vid uppresning, hjärtklappning, andningsbesvär, torrhet i mun samt kalla händer och fötter [24].

**Störning i patienternas immunsystem** är en hypotes som

## »Sjukdomarna bör ges högre prioritet inom sjukvården än de för närvarande har.«

får stöd från flera håll. Sjukdomens debut sker ofta i samband med virus- eller bakterieinfektion. Den akuta infektionen synes läka ut, men tecken på subfebrilitet, ökad svettning och ofta lätta besvär från luftvägarna kvarstår. Så småningom utvecklas ME/CFS i full skala.

Forskningen kring virusinfektioners betydelse för ME/CFS har varit omfattande [25] men har gett kontroversiella resultat. Man är nu ganska enig om att alla patienter inte har en pågående virusinfektion men att det i stället kan finnas ett enteroviralt RNA i patienternas vävnad (mononukleära celler, muskelceller) [26]. Detta skulle kunna förklara de motstridiga fynden, dvs frånvaro av fullvärdiga virus men samtidig närvaro av viralt RNA, vilket kan kvarstå under lång tid i vävnaden enligt djurförsök.

Mykoplasmainfektion har i en undersökning konstaterats hos 50 procent av patienter med ME/CFS och/eller fibromyalgi, medan denna infektion fanns hos endast 10 procent i ett kontrollmaterial. Vid långtidsbehandling med antibiotika anges att patienter med mykoplasmainfektion förbättras samtidigt som blododling blir negativ [27].

**En teori om ME/CFS-patogenes** går under namnet »läckande tarm«. Som nämnts ovan finns en överlappning mellan ME/CFS och IBS, som kan peka på gemensam patogenes. Vid ME/CFS finns ökad transport av endotoxiner från gramnegativa bakterier genom tarmväggen, ett fenomen som kallas intestinal mukosal dysfunktion (IMD) [28].

Olbe har i en intressant artikel [29] presenterat mekanismer som kan leda till Crohns sjukdom och IBS och som omfattar fyra komponenter. Dessa är genetisk disposition, bakterier i munhåla och svalg som orsakar ökning av permeabiliteten i tunntarmens mukosa, Escherichia coli-penetrering av mukosan och sekundärt en invasion av bakterier som ger de karakteristiska kroniska inflammatoriska förändringarna vid Crohns sjukdom. Detta samsätt skulle kunna tillämpas även på fibromyalgi och ME/CFS.

Sannolikt har genetiska avvikelser också betydelse vid ME/CFS [30]. Genom identifiering av genetiska markörer har undergrupper av ME/CFS påvisats [31, 32]. Infektioner i munhåla och svalg är vanliga och kan trigga sjukdomen. Samsjuklighet finns mellan ME/CFS och IBS.

**I litteraturen finns ME/CFS-liknande** syndrom beskrivna hos hundar, katter och hästar [33, 34]. Djuren har tecken på försämrat immunförsvar, och spekulationer om förekomst av sjukdomsalstrande stafylokocker har förts fram. I en retrospektiv studie [35] visades ökad förekomst av en ME/CFS-liknande sjukdom hos husdjur hos patienter med ME/CFS.

**En av oss författare** var verksam inom psykiatrin 1958 då influensaepidemin asiaten härjade i Sverige. Det blev då uppenbart att ett stort antal patienter så småningom hamnade inom psykiatrin på grund av oförklarlig trötthet. Denna trötthet drabbade tidigare psykiskt friska människor, och den hade debuterat i tidssamband med asiaten.

Med den enkla hypotesen att influensan banat väg för bakteriella infektioner gjordes behandlingsförsök med vacciner. Gynnsam effekt vid behandling med ett stafylokockvaccin sågs vid pilotförsök genomförda på 1960-talet [36]. Senare gjorda kontrollerade behandlingsstudier ligger till grund för

vår egen behandlingshypotes, att en modulering av immunförsvaret genom injektion av stafylokockvaccin ger en gynnsam effekt på ME/CFS-syndromet [17].

**Oxidativ stress** har påvisats vara ökad vid CFS i flera studier [37-42]. En intressant teori om patogenesen vid ME/CFS är att dessa patienter har en abnormt ökad syntes av kväveoxid (NO). Kväveoxid hör till ett av kroppens mest potenta system för vasodilatation, vilket är grunden för adekvat blodförsörjning. I kärlväggen finns NO-syntetas som katalyserar produktion av NO.

Den ökade NO-syntesen leder till ökad mängd peroxinitrit (reaktiv syreförening), som startar en ond cirkel som benämns NO/ONOO (»no, oh no!«). Eftersom NO reglerar vasculär tonus i flera organsystem kan denna störning eventuellt förklara de skiftande symtomen vid ME/CFS-sjukdomen och kanske också den snabbt uppkommande träningsvärk och matthetskänsla (sjukdomskänsla av influensakaraktär) patienterna får vid muskelansträngning.

### Behandling

En viktig uppgift i omhändertagandet av patienterna är att säkerställa diagnosen och ge information om symtomatologi och sjukdomsförlopp. Information till anhöriga är också av stor betydelse, eftersom patienterna kan se friska ut och inte ha några patologiska fynd vid medicinsk undersökning. Viktigt är också att bedöma grad av funktionsnedsättning.

**Nästa steg i omhändertagandet** är att utvärdera medicinsk och psykiatrisk samsjuklighet. Behandlingen måste nämligen inriktas mot symtomlindring, eftersom någon botande behandling inte finns. KBT (kognitiv beteendeterapi) kan vara av terapeutiskt värde [43]. Denna psykoterapi försöker bl a få patienten att acceptera sin sjukdom och att förstå att komplicerade tekniska och laboratoriemässiga utredningar inte kan förväntas vara av värde. Patienterna måste lära sig att utnyttja den fysiska och psykiska energitillgång de har för att få optimal livskvalitet. Denna relativt enkla psykoterapi kan och bör ges redan i primärvården.

Fysisk träning är av värde, men alltför kraftig träning kan ge ökad värk och sjukdomskänsla, som kan finnas kvar flera dygn. Patienten måste själv finna rätt balans.

Någon bra farmakoterapi mot trötthet vid ME/CFS finns inte. Centralstimulerande medel har försökts, men evidens för terapeutiskt värde saknas. Eftersom psykiatrisk samsjuklighet kan finnas i form av depression, social fobi och ångest kan psykofarmaka ibland vara av värde för patienterna. Vid ME/CFS finns ofta värk i kroppen (inte minst efter fysisk ansträngning), vilken kan lindras med analgetika.

Patienternas sömnrhythmrubbning är ofta funktionsstörande. Man kan i första hand pröva en låg dos av amitriptylin (10 mg). Om effekten är otillräcklig kan kombination med vanliga sömnmedel prövas. Även om patienternas sömnbesvär är kroniska, ska det inte leda till att patienterna undanhålls hypnotika. ME/CFS-patienter har ingen större benägenhet för missbruk eller överdosering än andra individer. Det har framförts vid möten i patientföreningar att ME/CFS-patienter är mer känsliga för läkemedel och att de har mer biverkningar än vad som är normalt.

**Behandling med antivirala läkemedel** hos ME/CFS-patienter med samtidig cytomegalo- eller Epstein-Barr-virusinfektion har försökts under senare år. Resultat finns som pekar på att läkemedlen valaciclovir, valganciclovir och ganciclovir kan ha effekt [44, 45]. Dokumentationen är dock alltför

## »... varje universitetssjukhus och centralasarett bör ha en specialmottagning som kan tillvarata dessa patienters intressen.«

mycket sparsam, och effekt kan sannolikt förväntas enbart i undergrupper av patienter med ME/CFS.

Vid vår enhet har vi sedan flera år rutinmässigt mätt plasmanivåer av vitamin B<sub>12</sub>, folat och homocystein hos patienter med ME/CFS. Ett mindre antal av de undersökta patienterna har haft låga vitaminnivåer, ibland med samtidigt förhöjd homocysteinnivå [46, 47]. Fynden pekar på störd enkolsmetabolism. Vid undersökning av MTHFR-genen kan man se om någon mutation föreligger som är förenlig med ökad risk för funktionell folatbrist och förhöjda homocysteinnivåer.

Dessa patienter bör få folatsubstitution (5–10 mg) i kombination med vitamin B<sub>12</sub>. Vid låga vitamin B<sub>12</sub>-nivåer ges substitutionsbehandling med vitamin B<sub>12</sub> i injektion eller tablett (cyanokobalamin 1 mg/dag) och med folat (5 mg/dag). Någon systematisk uppföljning av denna behandling har vi inte gjort. Av intresse är att kobalamin uppfattats vara en NO-scavenger (binder reaktiva syreföreningar), varför behandling med vitamin B<sub>12</sub> eventuellt kan ha andra effekter än den på enkolsmetabolismen [48]. Bland patientföreningar har ett intresse för behandling med vitamin B<sub>12</sub> och folat funnits sedan länge. Några patienter har fått metylkobalamin (Mekobalamin 5 mg/ml) i stället för det gängse preparatet Behepan, och de hävdar att effekten med detta preparat är bättre. Den positiva effekt som rapporterats är ökad mental klarhet.

Vi har också rutinmässigt börjat mäta 25-hydroxi-D-vitamin för att utesluta hypovitaminos D, vilken synes vara frekvent förekommande [49]. Substitutionsbehandling ges i förekommande fall med klinisk uppföljning och monitorering. Någon systematisk utvärdering av substitutionsterapi har vi inte genomfört. Kliniskt kontrollerad utvärdering av effekten av vitamin B<sub>12</sub>, folat och D-vitaminbehandling vid ME/CFS är angelägen.

**En överlappning finns** mellan ME/CFS och IBS. Patienter kan ha buksmärter och avföringsrubbningsar som i sig ger både lidande och funktionsstörning. Dessa patienter kan ha hjälp av dietrådgivning, utnyttjande av probiotika och laxantia.

**Vi har följt upp tidigare gjorda pilotförsök** med två kontrollerade dubbelblindade undersökningar vid vilka stafylokokvaccin respektive placebo getts till patienter med ME/CFS och fibromyalgi [50, 51]. I inte mindre än 65 procent sågs gynnsam effekt. Effekten kunde relateras till serologiska förändringar i serum [52]. Behandlingen måste fortsätta med underhållsdos var 3:e–4:e vecka för att effekten skulle kvarstå [53]. I samarbete med Försäkringskassan kunde vi visa att vaccinbehandling reducerade antalet sjukdagar hos fibromyalgipatienter [54]. Vad som också kunde registreras vid skattningar av patienterna under långtidsbehandling var att de fick ökad resistens mot infektionssjukdomar.

Forskningen med stafylokokvaccin har inte kunnat fortsättas. Det preparat vi använde, Staphypan, var en gammal produkt tillverkad sedan 1950-talet. Tillverkningen uppfyllde inte moderna EU-krav för god tillverkningsmetod (good manufacturing practices, GMP), varför preparatet togs från marknaden 2005. Tyvärr tillverkas inte något Staphypan-liknande vaccin i västvärlden. För närvarande gör vi försök att få till

stånd en nyproduktion. Immunmodulation med vaccin av den typ vi använt var av värde vid ME/CFS, fibromyalgi och IBS, vilket visades genom kontinuerlig skattning av patienterna.

### Avslutande kommentar

ME/CFS och den närbesläktade sjukdomen fibromyalgi är vanliga och ofta överlappande. I Sverige finns ca 300 000 patienter med någon av eller båda dessa sjukdomar. Sjukdomarna är etablerade inom medicinen, vilket påpekats för flera år sedan [55], och de teorier om sjukdomarnas patogenes som är aktuella rör störningar i patienternas immunsystem.

Två av oss författare är specialister i psykiatri. Efter tio års erfarenhet vid en enhet för patienter med ME/CFS och fibromyalgi uppfattar vi inte dessa sjukdomar som psykiatriska. Namnet kroniskt trötthetssyndrom förväxlas med kronisk trötthet, vilket bidrar till att stigmatisera patienterna. På flera håll i världen pågår försök att komma ifrån namnet CFS, trots att detta namn från början föreslogs av en grupp vetenskapmän [56].

Patienterna flyter för närvarande runt i sjukvården på ett otillfredsställande sätt; det är inte preciserat vilken specialitet som har ansvaret för dessa patienter. Egentligen räknas fibromyalgi till de reumatiska och ME/CFS till de neurologiska sjukdomarna, men dessa specialiteter tar inte ansvaret för och erbjuder inte patienterna någon speciell vård. Följden är att patienterna hänvisas till primärvården, där kunskapen om dessa sjukdomar är otillräcklig. Sjukdomarna bör ges högre prioritet inom sjukvården än de för närvarande har. Forskning för att försöka finna biomedicinska markörer är angelägen. Samhällets kostnad för dessa patienter är mycket stor.

Vår uppfattning är att i första hand varje universitetssjukhus och centralasarett bör ha en specialmottagning som kan tillvarata dessa patienters intressen. Uppgifter för en specialistenhet för patienter med ME/CFS och fibromyalgi (och IBS) uppfattar vi vara följande:

- fastställa diagnos och ge information till patient och anhöriga
- utreda medicinsk och psykiatrisk samsjuklighet
- tillsammans med patient och primärvård utforma ett behandlingsprogram
- bistå primärvården vid bedömning av funktionsnivå
- samarbeta med patientföreningar
- bedriva forsknings- och utvecklingsarbete.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Carl-Gerhard Gottfries och Olof Zachrisson är delägare i Gottfries Clinic AB, som bedriver sjukvård enligt avtal med Västra Götalands sjukvård.*

**Kommentera denna artikel på lakartidningen.se**

### REFERENSER

6. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberger LB, Straus SE, et al. Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med.* 1988;108:387-9.
7. 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;121:953-9.
10. Smith WR, Noonan C, Buchwald D. Mortality in a cohort of chronically fatigued patients. *Psychol Med.* 2006;36:1301-6.
11. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37:339-52.
13. Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what

- are the causes and implications? *Gastroenterology*. 2002;122:1140-56.
14. Erdman KM. How biological abnormalities separate CFS/ME from depression. *JAAPA*. 2008;21(3):19-23.
  17. Zachrisson O. Fibromyalgia/chronic fatigue syndrome – aspects on biology, treatment and symptom evaluation [dissertation]. Göteborg: Göteborgs universitet;2002. ISBN 91-628-5386-4.
  18. Evengård B, Jacks A, Pedersen NL, Sullivan PF. The epidemiology of chronic fatigue in the Swedish twin registry. *Psychol Med*. 2005;35(9):1317-26.
  21. Heim C, Nater UM, Maloney E, Boneva R, Jones JF, Reeves VC. Childhood trauma and risk for chronic fatigue syndrome: association with neuroendocrine dysfunction. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(1):72-80.
  25. Klimas NG, O'Brien Koneru A. Chronic fatigue syndrome: inflammation, immune function, and neuroendocrine interactions. *Curr Rheumatol Rep*. 2007;9:482-7.
  28. Maes M, Mihaylova I, Leunis JC. Increased serum IgA and IgM against LPS of enterobacteria in chronic fatigue syndrome (CFS/ME) indication fore the involvement of gram-negative enterobacteria in the etiology of CFS/ME and for the presence of an increased gut intestinal permeability. *J Affect Disord*. 2007;99(1-3):237-40.
  29. Olbe L. Concepts of Crohn's disease being conditioned by four main components, and irritable bowel syndrome being an incomplete Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(2):234-41.
  30. Sullivan PF, Evengård B, Jacks A, Pedersen NL. Twin analyses of chronic fatigue in a Swedish national sample. *Psychol Med*. 2005;35(9):1327-36.
  37. Pall ML. Elevated peroxynitrite as the cause of chronic fatigue syndrome: Other inducers and mechanisms of symptom generation. *J Chronic Fatigue Syndr*. 2000;7(4):45-58.
  38. Kennedy G, Spence VA, McLaren M, Hill A, Underwood C, Belch JJ. Oxidative stress levels are raised in chronic fatigue syndrome and are associated with clinical symptoms. *Free Radic Biol Med*. 2005;39(5):584-9.
  43. d'Elia G. Kroniskt trötthetssyndrom i kognitivt perspektiv. En behandlingsmodell. *Läkartidningen*. 2004;101:358-64.
  50. Andersson M, Bagby JR, Dyrehag LE, Gottfries CG. Effects of staphylococcus toxoid vaccine on pain and fatigue in patients with fibromyalgia/chronic fatigue syndrome. *Eur J Pain*. 1998;2:133-42.
  51. Zachrisson O, Regland B, Jahreskog M, Jonsson M, Kron M, Gottfries CG. Treatment with staphylococcus toxoid in fibromyalgia/chronic fatigue syndrome – a randomised controlled trial. *Eur J Pain*. 2002;6:455-66.
  52. Zachrisson O, Colque-Navarro P, Gottfries CG, Regland B, Möllby R. Immune modulation with a staphylococcal preparation in fibromyalgia/chronic fatigue syndrome: relation between antibody levels and clinical improvement. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:98-105.
  55. Evengård B, Komaroff AL. Chronic fatigue syndrome does exist. Changes of biological parameters are measurable. *Läkartidningen*. 1999;96:3166-9.