

DELTE PRESENTASJONER CFS/ME FORSKNINGSKONFERANSE

Individuals and families affected by CFS/ME: Population characteristics, service use and needs	1
Anne Kielland, Fafo	
Genetic studies in CFS/ME to investigate the potential involvement of the immune system and reveal biomarkers	2
Marte K. Viken, Universitetet i Oslo	
Defective energy metabolism in ME/CFS	3
Karl Johan Tronstad, Universitetet i Bergen	
Fekal transplantasjon ved CFS/ME- en RCT. COMEBACK-studien	4
Rasmus Goll, Universitetssykehuset i Nord-Norge HF	
Studying HLA genes in Myalgic Encephalopathy (ME)	8
Asgeir Lande, Oslo universitetssykehus	
ME/CFS pasienter i Norge, omfang av sykdommen og effekt av behandling	9
Bjørn K Getz Wold, Statistisk sentralbyrå	
CFS/ME: Ny klinisk vurdering og forskning på potensielle immunologiske faktorer	12
Nikos Panagiotopoulos, Rehabiliteringssenteret Nord-Norges Kurbad	
ME-pasienters erfaring med rehabiliteringsopphold	14
Trude Schei, Norges ME-forening og Arild Angelsen, NMBU	
Helse og livskvalitet hos ungdom med CFS/ME	15
Wenche Ann Similä, St. Olavs Hospital	
Autoimmunitet og metabolisme ved ME/CFS	16
Olav Mella, Haukeland universitetssykehus	
Prosjektplan for systematisk litteratursøk med sortering av primærstudier om årsaker til kronisk utmattelsessyndrom CFS/ME	18
Lillebeth Larun, Folkehelseinstituttet	
Euromene – presentasjon av et Europeisk forskernettverk for ME	20
Elin B Strand, Nasjonal kompetansetjeneste for CFS/ME	
ME i Norge: Forekomst og årsaker	22
Per Magnus, Folkehelseinstituttet	
HPV vaksinasjon og risikoen for CFS/ME: en registerbasert undersøkelse	23
Berit Feiring, Folkehelseinstituttet	
Studiefunn utfordrer innholdsvaliditeten til Canada-kriteriene for kronisk utmattelsessyndrom hos ungdom	24
Tarjei Asprusten, Universitetet i Oslo / Akershus universitetssykehus	
Neurocognitive correlates of adolescent chronic fatigue syndrome	25
Laura Anne Wortinger, Diakonhjemmet Sykehus	



TJENESTEN OG MEG

- et forskningsprosjekt

ME/CFS-FORSKNINGSKONFERANSEN
20-21 NOVEMBER 2017
Folkehelseinstituttet

TEMATIKK

- Sosiodemografiske kjennetegn ved ME-befolkningen og deres pårørende. (WP#1)
- ME-syke og pårørendes erfaringer med og opplevelse av offentlige tjenester, som skole, helse og velferd. (WP#2)
- Forekomst: Hvem får ME-diagnosen, og hvem fyller DSQ's forskningskriterier for ME? (WP#3)

BAKGRUNN

- Utlysningen BEHOV-ME fra Forskningsrådet
 - Hvem er ME-pasientene?
 - Hvordan har de det?
 - Hvilke erfaringer har de med offentlige tjenester?
 - Hva mer kan vi lære om forekomst?
- Et samarbeid mellom Sintef og Fafo der vi kombinerer Sintef's omfattende erfaring fra forskning om offentlige helsetjenester med Fafo's spesialkompetanse fra arbeid med sårbare samfunnsgrupper.
- Andre partnere:
 - DePaul University, Myalgic Encephalomyelitis & Chronic Fatigue Syndrome Research Team, Center for Community Research (USA); Leonard Jason og Madison Sunnquist
 - London School of Hygiene & Tropical Medicine, The CURE-ME Group, Department of Clinical Research (UK); Luis Nacul
 - Folkehelseinstituttet; Inger Johanne Bakken and Kari Tveito
 - Brukergrupper

ARBEIDSPAKKE #1

- Hvem er de ME-syke og deres pårørende?
- Koble ulike registerdatabaser om:
 - Diagnosekode og sykdomsforhold
 - Sosiodemografiske faktorer
 - Utdanning og arbeid
 - Pårørende husstandsmedlemmers utdanning, helse og arbeid
- Ser på bla:
 - Utvikling over tid
 - Opphopninger (geografiske, familiære)
 - Familiepåvirkning
 - Sammenlikning med andre pasientgrupper; kreft og HIV

ARBEIDSPAKKE #2

- Hvilke erfaringer har pasienter og pårørende med offentlige tjenester som skole, helse og velferd, og samordningen mellom disse tjenestene?
 - 20-25 kvalitative intervjuer i et bredt sammensatt utvalg av hushold
 - Halvparten hushold der barn er pasienter
 - Geografisk spredt i landet, og mellom by/land
 - Variasjoner i sykdomsart
 - Oppfølging i 8-12 av disse husholdene over 3 år.
 - Fokusgrupper med pårørende til *de sykeste* i fire byer.
 - Lete etter *mulige variasjoner* i opplevelser og erfaringer for å lære om god og dårlig praksis.
 - Visuelle virkemidler; bilder. dokumenter

ARBEIDSPAKKE #3

- Hva er forekomsten av ME og hva mer kan vi lære om berørte husholds levekår?
Antagelse: stor variasjon i diagnostiseringspraksis, medførende både over-, under-, og feildiagnostisering. (Sintef 2011)
 - Survey, on-line RDS
 - Brede deltakerkriterier; ulike mulige differensialdiagnoser.
 - Bruk av DePaul's DSQ, og deres algoritmer for sannsynlighetsberegning av Canadakriteriene.
 - Koble resultater fra WP#1 til resultatene, f.eks. om geografiske opphopninger
- Vi vil ikke kunne gi nye gode forekomstanslag, men vi vil kunne si mer om mulig over- og under- og feildiagnostisering.
- Vi vil få ny kunnskap om levekår.

PROSJEKTETS MÅLGRUPPE

TJENESTEN OG MEG er et samfunnsfaglig, ikke et medisinsk prosjekt.

Forskningsrådet om diagnosekriterier i BEHOV-ME:

"Følgende krav og føringer gjelder for prosjekter det søkes støtte til:

Canada-kriteriene skal brukes (eventuelt Jason's kriterier for barn og unge)...

...For å få mer kunnskap om variasjonen i pasientpopulasjonen som har fått diagnosen CFS/ME, kan andre kriterier brukes i tillegg. Bruk av tilleggskriterier må begrunnes."

OPERASJONALISERING AV MÅLGRUPPE

- WP#1 Registerstudien: eksisterende satte diagnosekode G93.3.
- WP#2 Kvalitative intervjuer: sammensatt utvalg av folk med ulik sykdomsgrad, varighet og sykdomsutvikling, hovedvekt på deltakere med G93.3 diagnose.
 - Spesielt fokus på barn
 - Spesielt fokus på de sykeste
- WP#3 Survey: bred gruppe av folk med utmattelsessymptomer.
Derneft segregere på
 - Jason's De Paul Symptoms Questionnaire (DSQ)
 - Algoritmer brukt for å anslå sannsynlighet for Canadakriteriene.
(altså i stede for å segregere på diagnosekode)

BRUKERMEDVIRKNING

- Berørte ble konsultert i prosjektutviklingen
- Referansegruppe
- Innledende konsultasjonsmøte
 - Innspill fra sal
 - Overføring Fafo-tv: innspill på mail, facebook og telefon
- Mottakelige for fortsatte innspill per
 - E-mail, Facebook, telefon
- Tilbakemeldingsmøte etter WP#2
 - Berørte
 - Ansatte i relevante offentlige tjenester
- Brukervennlige kortversjoner av forskningsresultater
 - Prosjektets hjemmeside og Facebookside
 - På trykk

HJEMMESIDE: www.tjenestenogmeg.com



I forskningsprosjektet TJENESTEN OG MEG studerer vi ME-pasienter og deres familiers behov, samt deres bruk og opplevelse av helse- og velferdstjenester



MÅL OG METODE

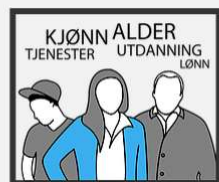
Prosjektet er delt i tre arbeidspakker med ulike delmål og metoder:



Illustrasjoner: SINTEF

MÅL OG METODE

Prosjektet er delt i tre arbeidspakker med ulike delmål og metoder:



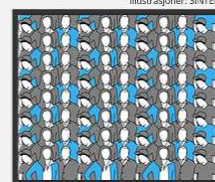
HVEM HAR ME?

Gjennom en registerstudie vil vi undersøke den demografiske og sosioøkonomiske bakgrunnen til ME-pasientene og deres familier, og bruk av helse- og velferdstjenester.



HVORDAN OPPLEVES TJENESTENE?

I dybdeintervjuer undersøker vi opplevelser og erfaringer hos personer med ME og deres familier, med særlig fokus på offentlige tjenester som helse, velferd og skole.



HVOR MANGE HAR ME?

Gjennom en spørreundersøkelse vil vi studere forekomsten av ME i Norge. Vi vil finne ut om det er flere som har ME enn de som har fått diagnosen.

FACEBOOKSIDE: TJENESTEN OG MEG

 Tjenesten og MEG

Anne

Home

20+









Page

Notifications 27

Insights

Publishing Tools

Settings

Help



Tjenesten og MEG

@TjenestenogMEg

Home

About

Posts

Notes

Reviews

Videos

Photos

Community

Promote

Manage Promotions

Liked

Following

Share

...

Posts

 **Tjenesten og MEG**

Published by Anne Kjelland

[?]

October 25 at 12:40pm

€

Vi har nå motatt nær 50 påmeldinger til kveldens møte mellom forskere og folk som er berørt av ME. Det er en kjempefin gruppe, men det er plasser til flere, dersom noen skulle ønske å melde seg på i siste liten. Vi har noen parkeringsplasser inne på området vårt, hvis du kommer med bil.

De som ønsker å følge møtet via streaming kan bruke følgende nettside: <http://www.fafo.no/index.php/nb/fafo-tv>

De som etter å ha vært på eller sett møtet har lyst til å dele tanker eller stille spørsmål kan bruke kommentarfeltet under denne posten. Vi skal følge så godt vi kan.



Fafo-Tv

Forskningsstiftelsen Fafo: Forskning * prosjekter * publisering * forskere * arrangementer.

FAFO.NO

2068 people reached

Boost Post

Like

Comment

Share

...

+ Add a Button

507 people like this and 578 people follow this

Arne Backer Grønningsæter and 3 other friends

Community

See All

Invite your friends to like this Page

507 people like this

578 people follow this

Arne Backer Grønningsæter and 3 other friends like this

Build community around your Page by linking a group

About

See All

Add Website

Promote Website

Community

Team Members

Mona Kirkeby Eidem

People Also Like

 Norges ME-forening - Rogaland f...
Nonprofit Organization

 Helseforskning i SINTEF
Medical & Health

 SINTEF

 Fafo

FAFO-TV



Genetiske studier av CFS/ME for å undersøke rollen til immunsystemet

Marte K. Viken på vegne av
Benedicte A. Lie, Oslo
Universitetssykehus

Prosjekt: **Genetiske studier av CFS/ME for å undersøke rollen til immunsystemet**

Pasienter og friske kontrollere

Universitetet i Oslo og Oslo Universitetssykehus

Avd for medisinsk genetikk

Benedicte A. Lie

Asgeir Lande

Siri T. Flåm

Avd for immunologi

Marte K. Viken

Torstein Egeland

Pediatrisk forskningsinstitutt

Ola Didrik Saugstad

**Haukeland Universitetssykehus,
Universitetet i Bergen**

RituxME-studien v/ Øystein Fluge

**Aker CFS/ME senter,
Oslo Universitetssykehus**

v/ Elin Bolle Strand

University of Cambridge

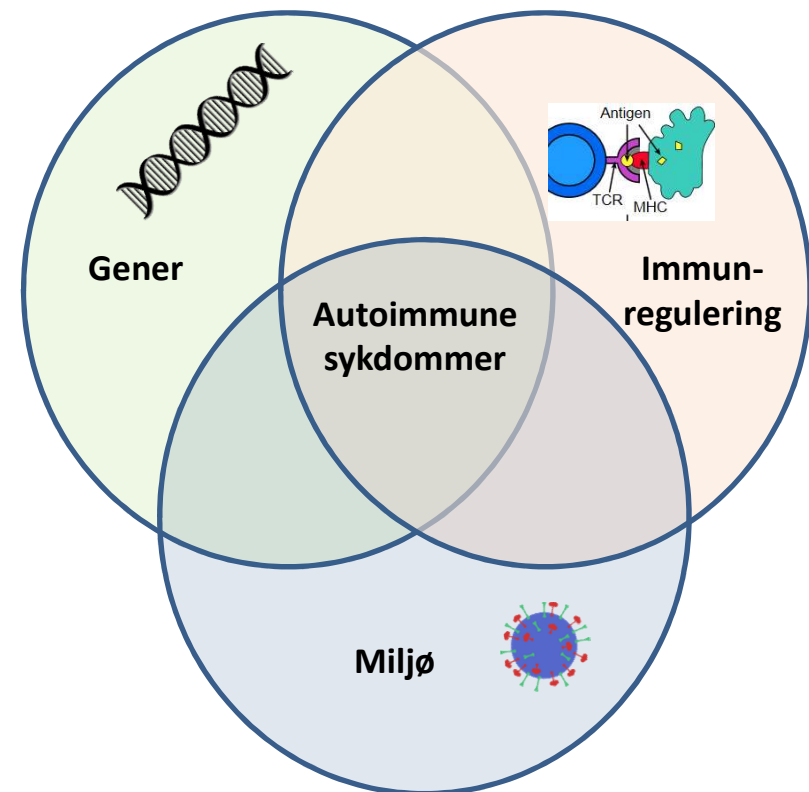
v/ John Trowsdale

Charité – Universitätsmedizin Berlin

v/ Carmen Scheibenbogen

Er ME en autoimmun sykdom?

- Kjennetegn for autoimmune sykdommer
 - Immunsystemet går til angrep på kroppens egen celler
 - Arvelig og miljømessig sårbarhet
 - Immungener
 - Overlappende genetisk sårbarhet



Hvordan vil vi gå frem?

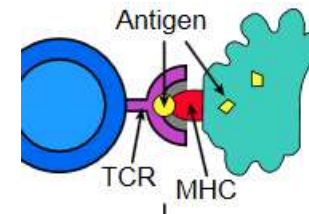
Blodprøver fra flere
hundre ME pasienter



Sammenliknes med
blodprøver fra friske
kontrollpersoner

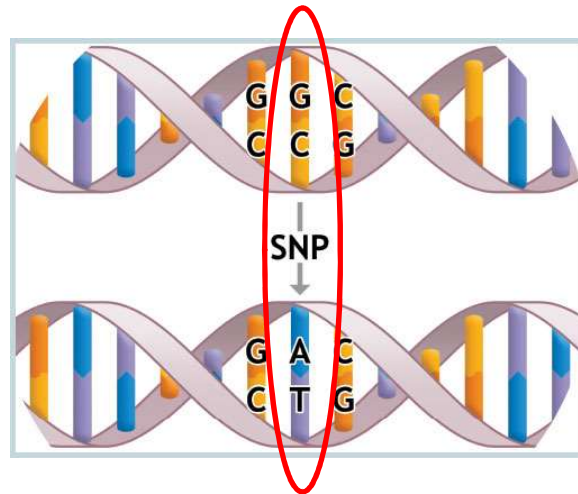


Kartlegge variasjon i
immungener for å
avdekke hvilke som
bidrar til ME



Assosiasjonsstudier, hva er det?

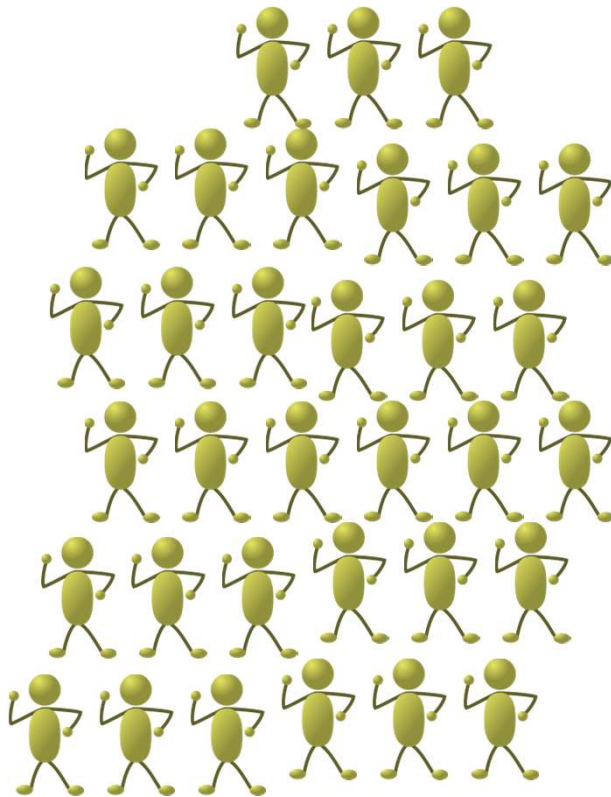
- Undersøker genetiske markører på populasjonsnivå



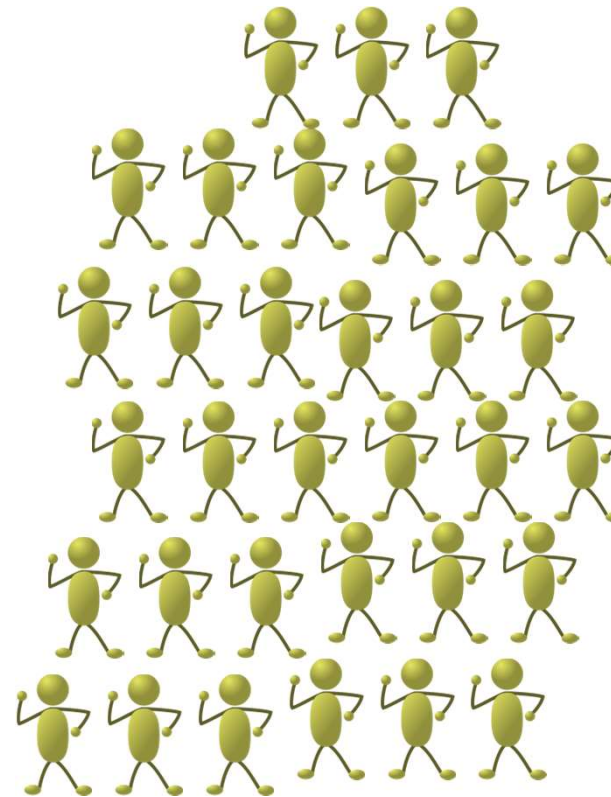
Bilde hentet fra <http://www.ibbl.lu/personalised-medicine/what-is-personalised-medicine/dna-genes-snps/>

Assosiasjonsstudier, hva er det?

Syke

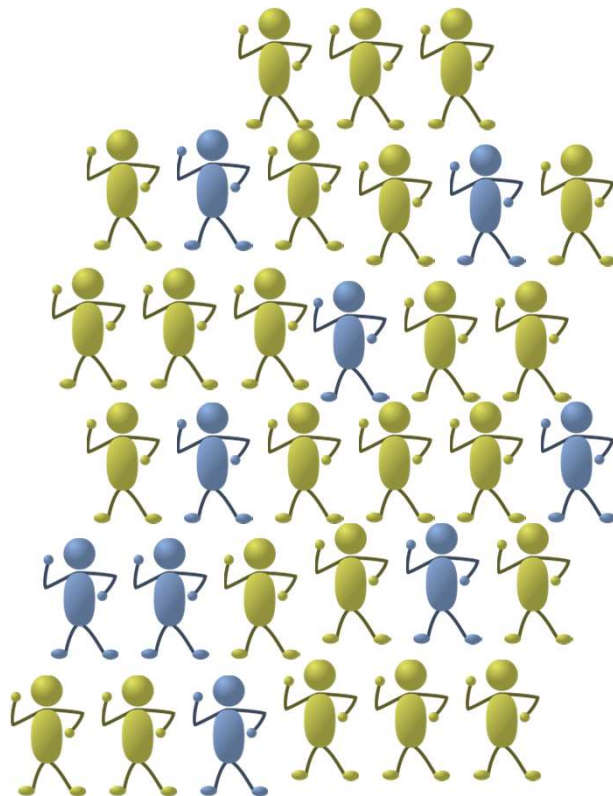


Friske

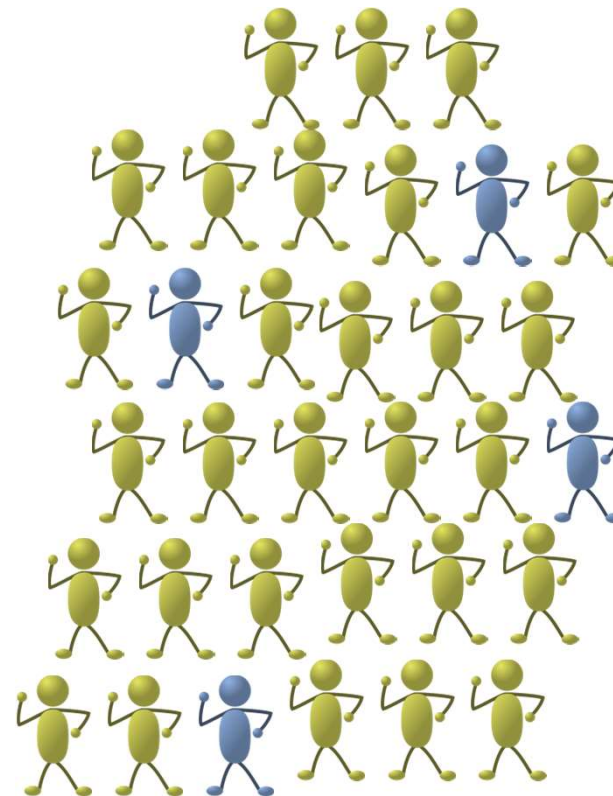


Assosiasjonsstudier, hva er det?

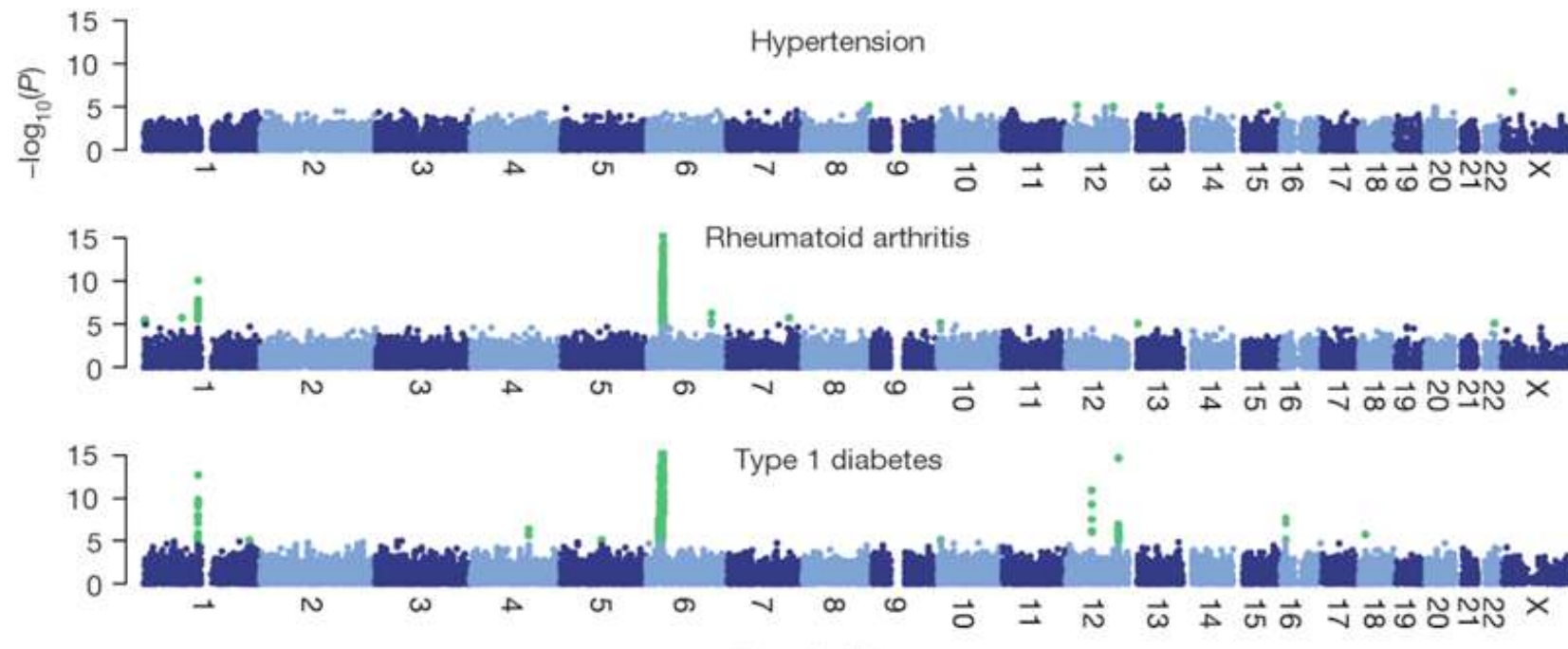
Syke



Friske



Hel-genom assosiasjonsstudier



The Wellcome trust Case Control Consortium, Nature, 2007

Hvordan vil vi gå frem?

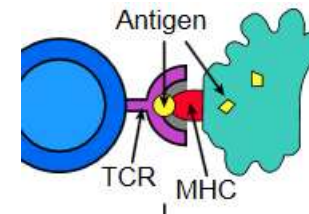
Blodprøver fra flere
hundre ME pasienter



Sammenliknes med
blodprøver fra friske
kontrollpersoner



Kartlegge variasjon i
immungener for å
avdekke hvilke som
bidrar til ME



Studere immungener

- Undersøke flere hundre regioner som har vist seg å være assosiert med en eller flere etablerte autoimmune sykdommer
- Over 200 000 genvarianter

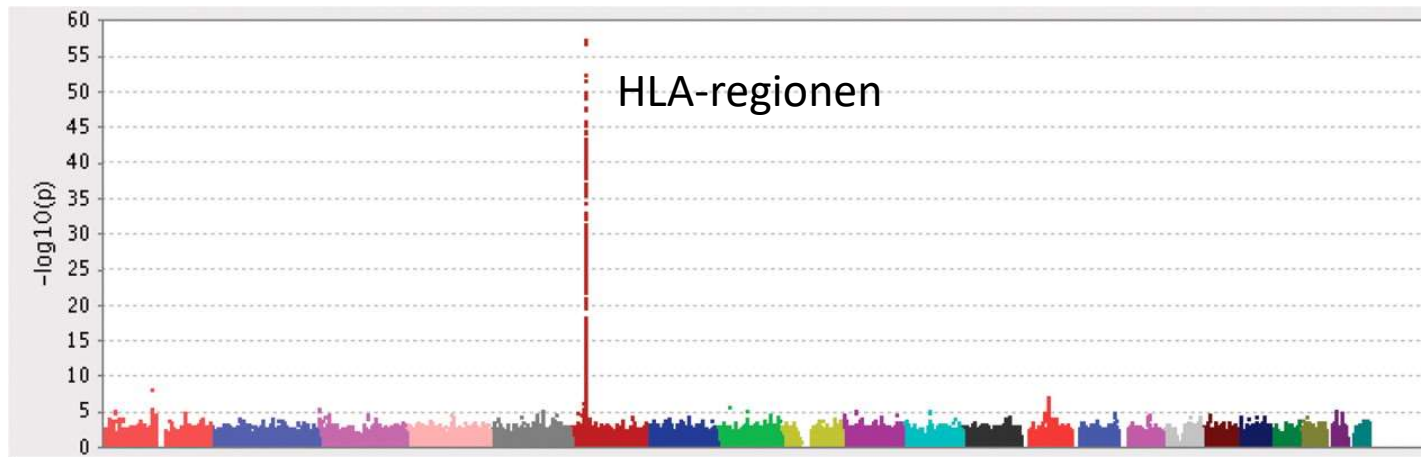
KIR og HLA

- Reseptoren for HLA-molekylene på NK-celler kalles KIR (killer immunoglobulin like receptor)
- Det genetiske området som koder for disse molekylene er variert både på gen innhold og allelisk nivå
- Vi ønsker å studere disse KIR genene i sammenheng med HLA genene

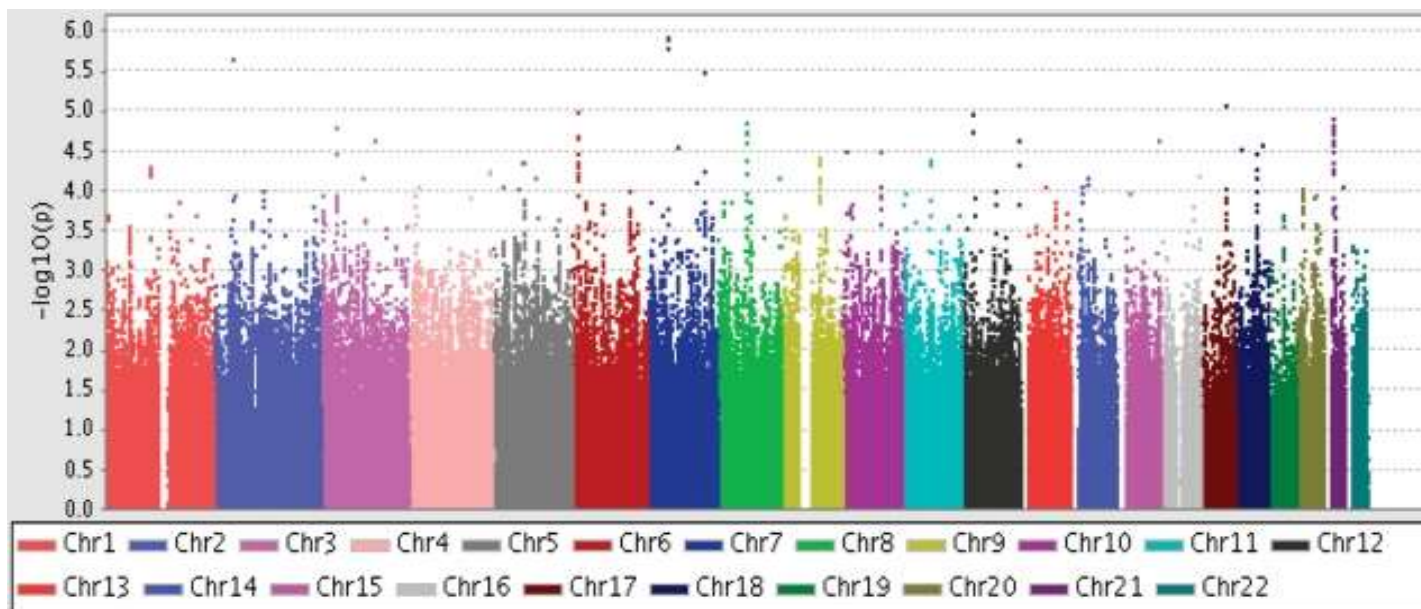
Lærdom fra autoimmune sykdommer?

- Nyttig å samle ulike autoimmune sykdommer og studere de samme genetiske risikofaktorene på tvers av sykdommer

Subgruppering av revmatoid artritt (RA) pasienter



Antistoff + RA
(ACPA+RA)

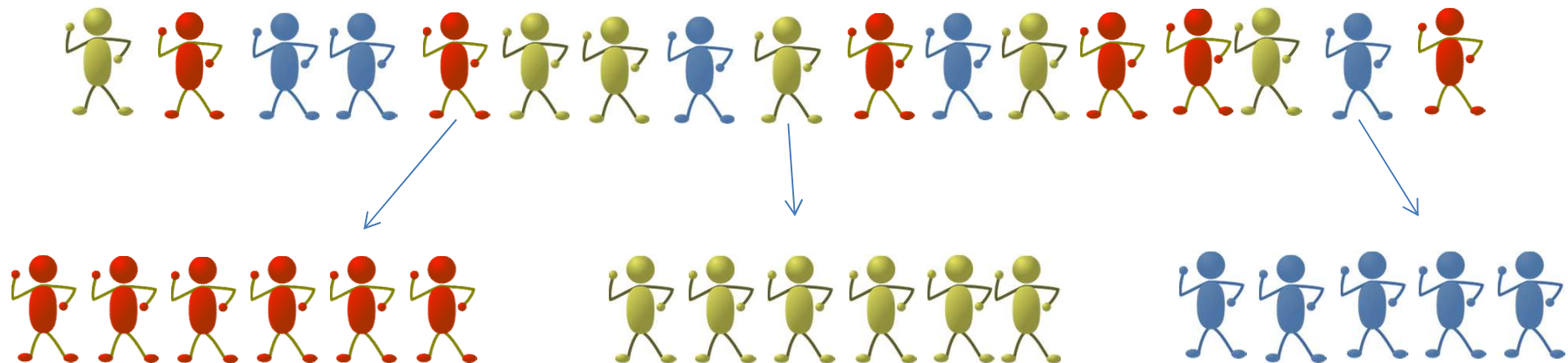


Antistoff - RA
(ACPA- RA)

Padyukov et al 2011

ME - en sammensatt pasientgruppe?

- Veien til sykdom er ikke nødvendigvis lik for alle
- Å forstå hvilke faktorer som medvirker hos den enkelte åpner for pasienttilpasset behandling



Takk for oppmerksomheten!

ME/CFS Forskningskonferanse
20.-21. Nov 2017, Oslo

Defective energy metabolism in ME/CFS

(NFR, BehovME, 2017-2020)

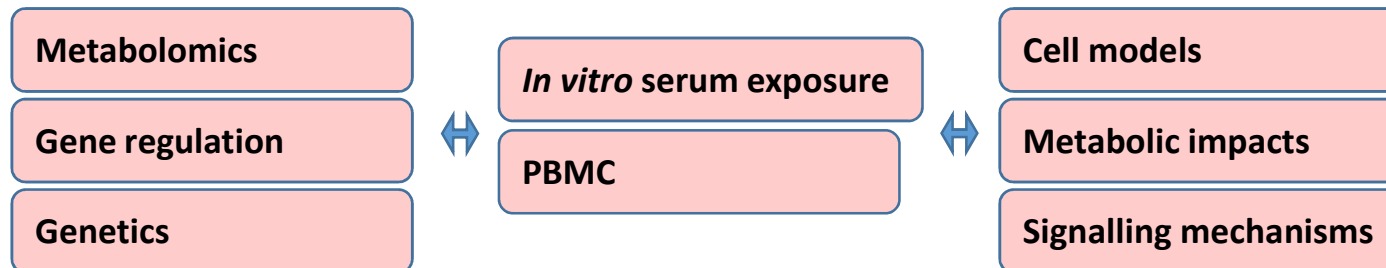
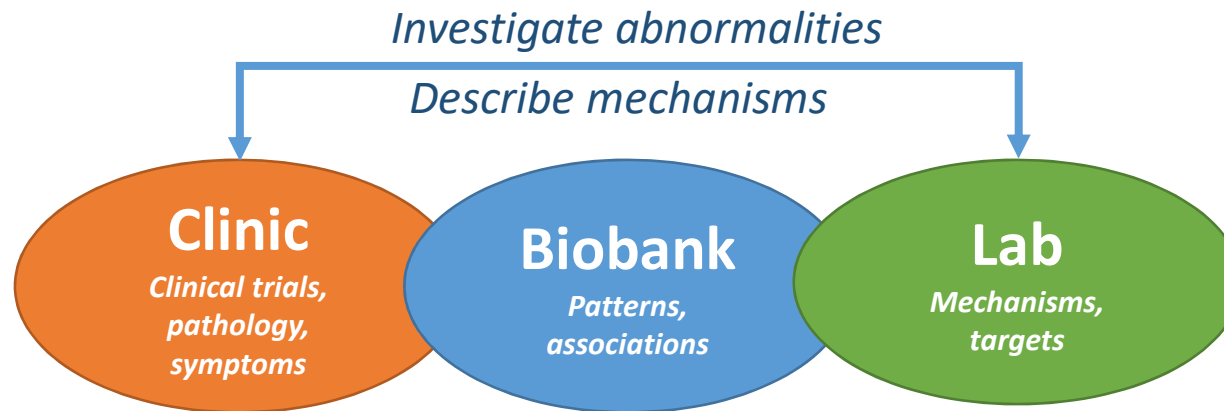


UNIVERSITY OF BERGEN

Research strategy

Main focus: Mechanisms that can explain

- *immuno-metabolic interactions*
- *fatigue and post-exertional malaise (PEM)*



BACKGROUND



[JCI Insight](#). 2016 Dec 22; 1(21): e89376.

PMCID: PMC5161229

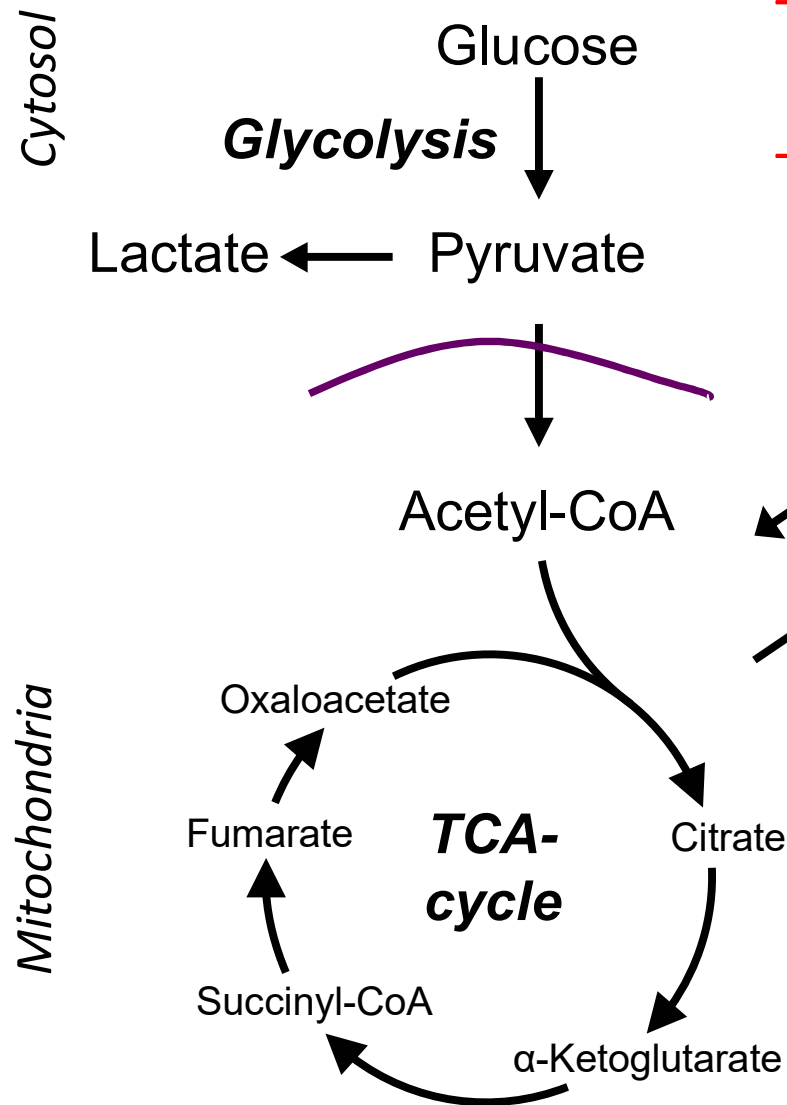
Published online 2016 Dec 22. doi: [10.1172/jci.insight.89376](https://doi.org/10.1172/jci.insight.89376)

Metabolic profiling indicates impaired pyruvate dehydrogenase function in myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome

[Øystein Fluge](#),¹ [Olav Mella](#),^{1,2} [Ove Bruland](#),^{1,3} [Kristin Risa](#),¹ [Sissel E. Dyrstad](#),⁴ [Kine Alme](#),¹ [Ingrid G. Rekeland](#),¹ [Dipak Sapkota](#),¹ [Gro V. Røsland](#),⁴ [Alexander Fosså](#),⁵ [Irin Ktoridou-Valen](#),¹ [Sigrid Lunde](#),¹ [Kari Sørland](#),¹ [Katarina Lien](#),⁶ [Ingrid Herder](#),⁶ [Hanne Thürmer](#),⁷ [Merete E. Gotaas](#),⁸ [Katarzyna A. Baranowska](#),⁸ [Louis M.L.J. Bohnen](#),⁹ [Christoph Schäfer](#),⁹ [Adrian McCann](#),¹⁰ [Kristian Sommerfelt](#),¹¹ [Lars Helgeland](#),¹² [Per M. Ueland](#),^{2,10} [Olav Dahl](#),^{1,2} and [Karl J. Tronstad](#)⁴

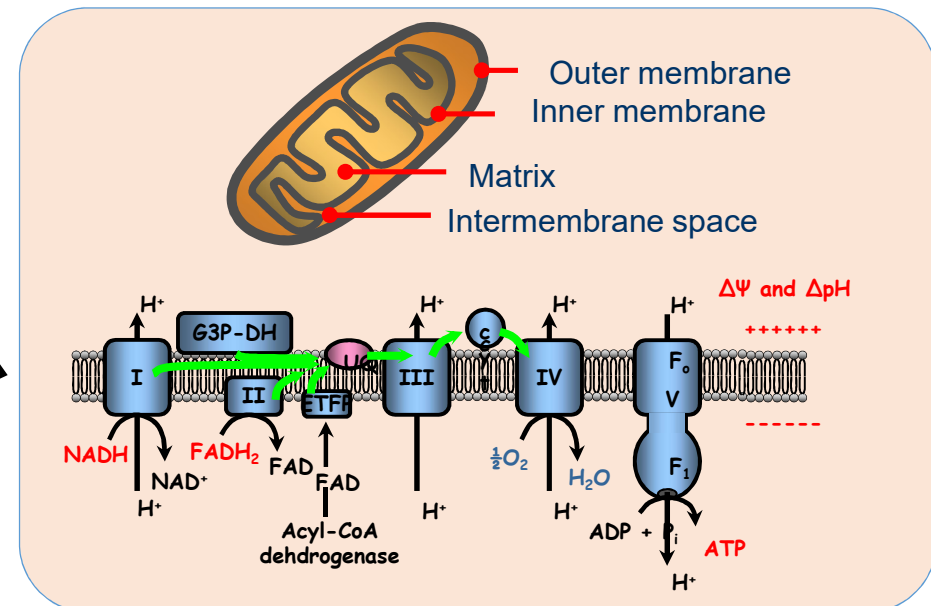
ME/CFS:

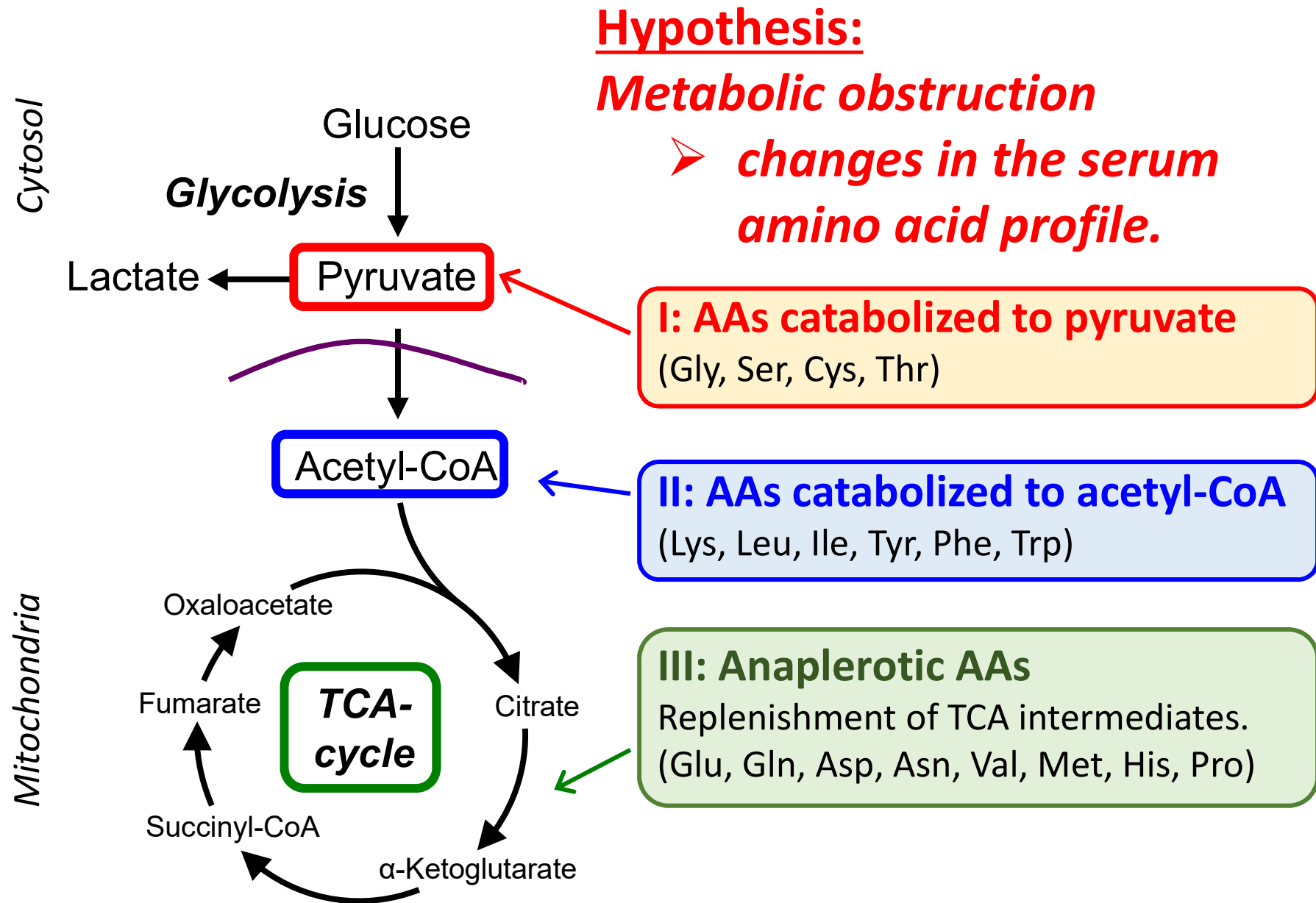
- DEFECT IN THE CENTRAL ENERGY PATHWAY?
- CONSEQUENCES?

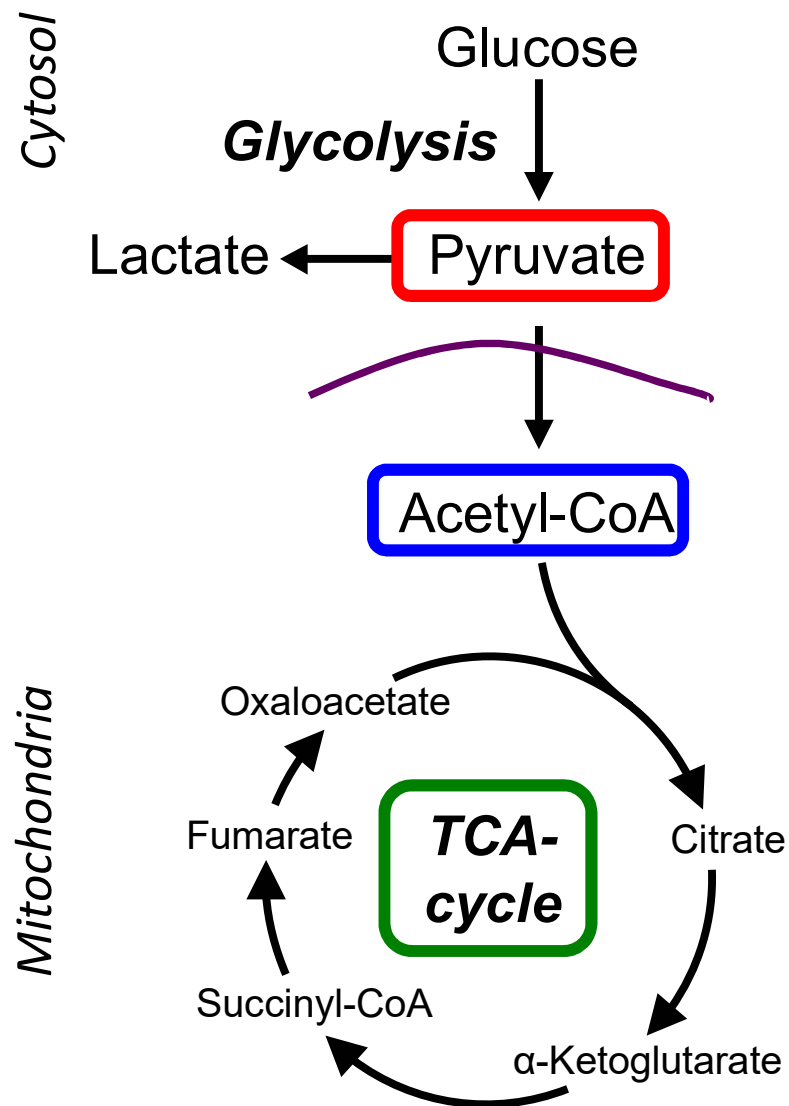


*Catabolism of fatty acids,
amino acids and ketone bodies.*

*Biosynthesis of fatty acids,
amino acids, nucleotides and more.*







Hypothesis:

Metabolic obstruction

- *changes in the serum amino acid profile.*

Strategy:

Analysis of the **20 standard amino acids** and derivatives in ME and CTR serum

Biobank samples:

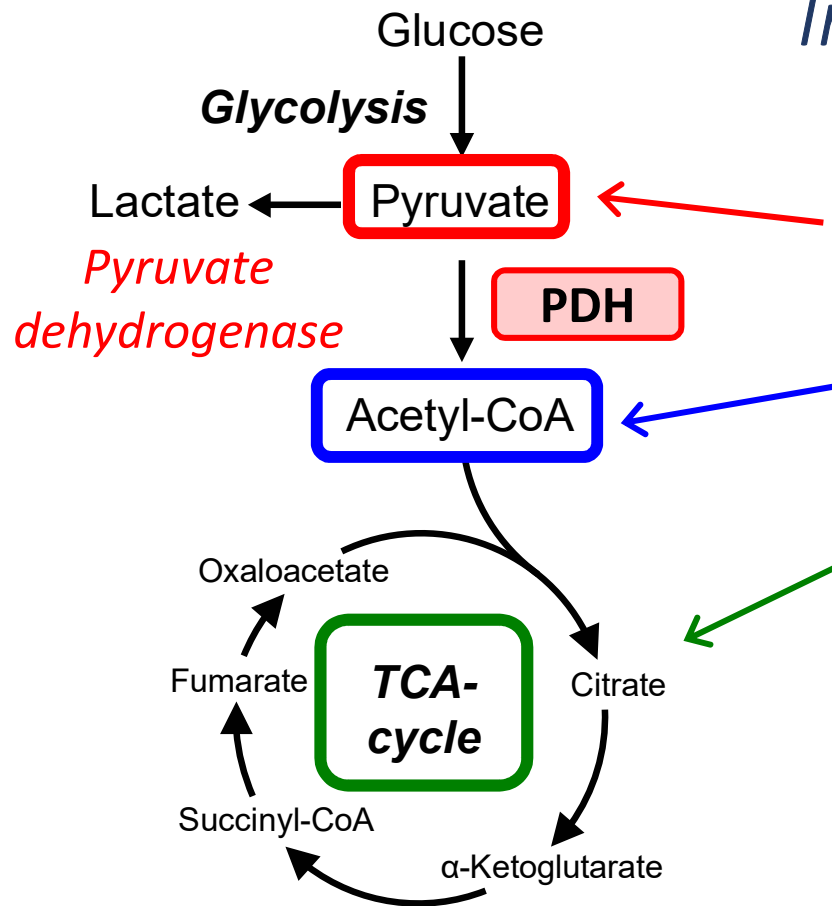
- **153 ME/CFS and 102 healthy controls**
- **non-fasting**

Clinical data:

Body mass index
Disease severity
Disease duration
Physical activity (steps per 24h)
Quality of life (SF-36)

Reduced levels of amino acids that are catabolized independently of PDH

In female ME/CFS patients:



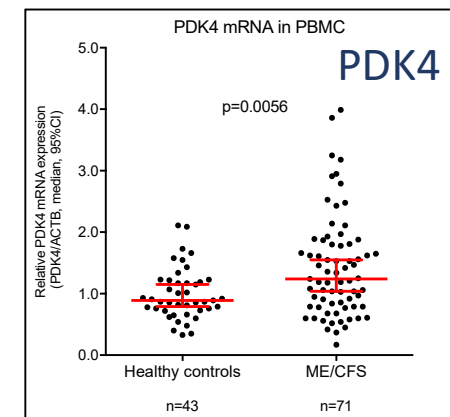
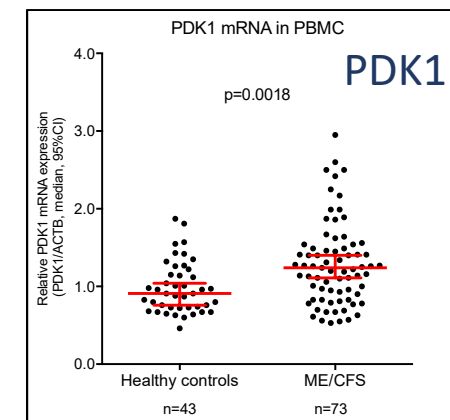
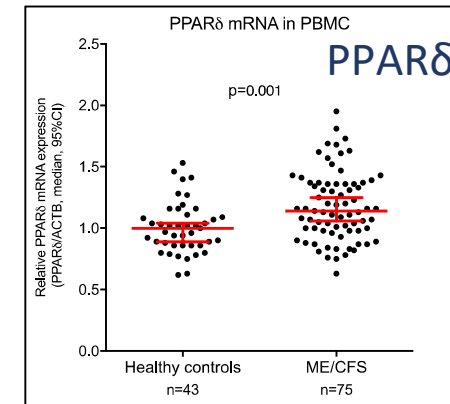
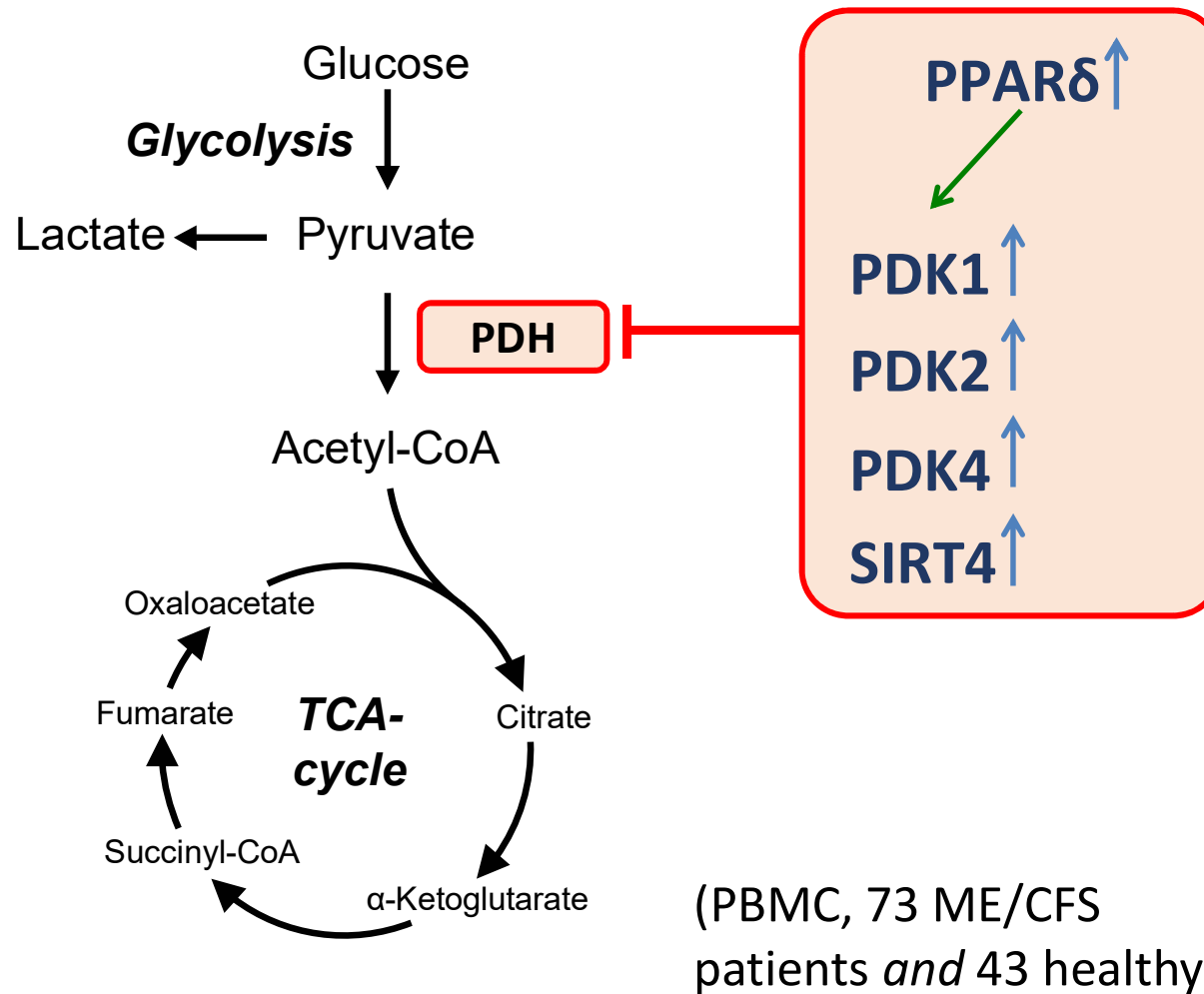
Category I AAs: No change

Category II AAs: Reduced

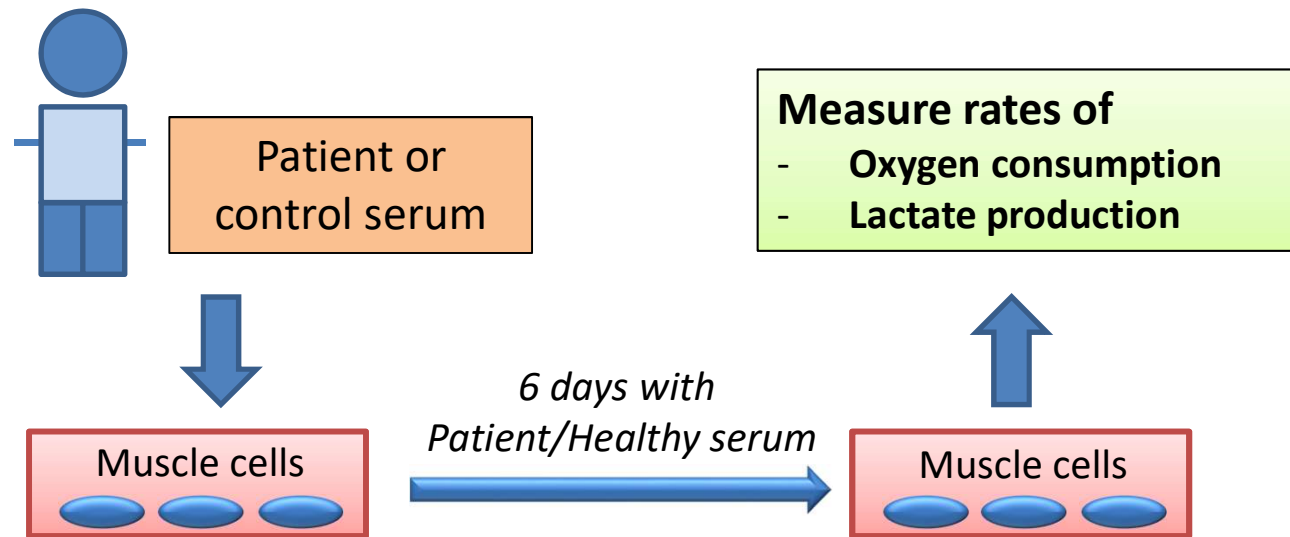
Category III AAs: Reduced

Is there an inhibition of PDH that leads to increased consumption of amino acids downstream of PDH?

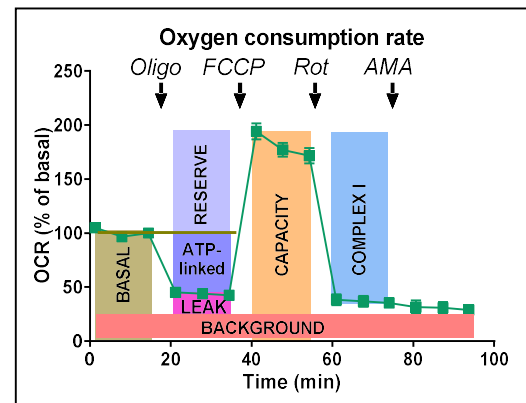
Increased expression of inhibitory regulators of PDH



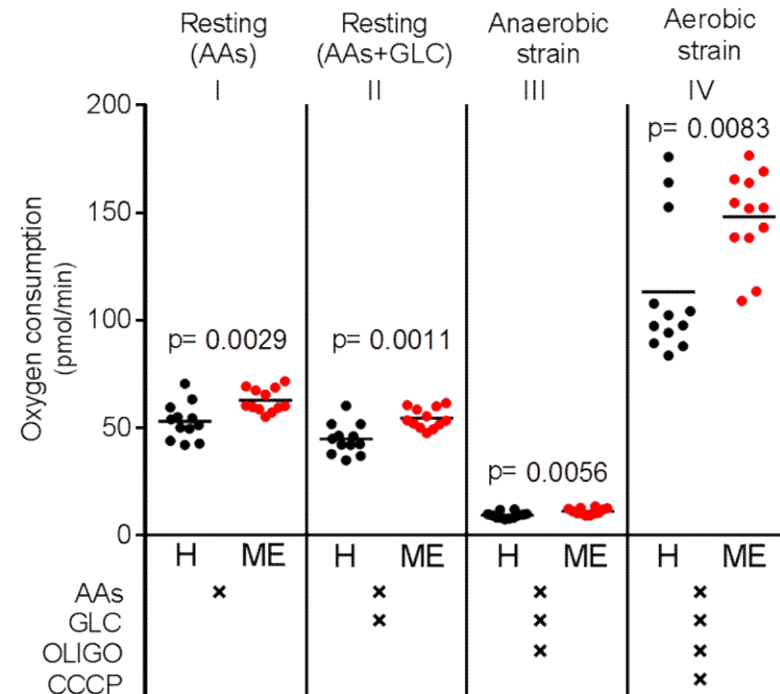
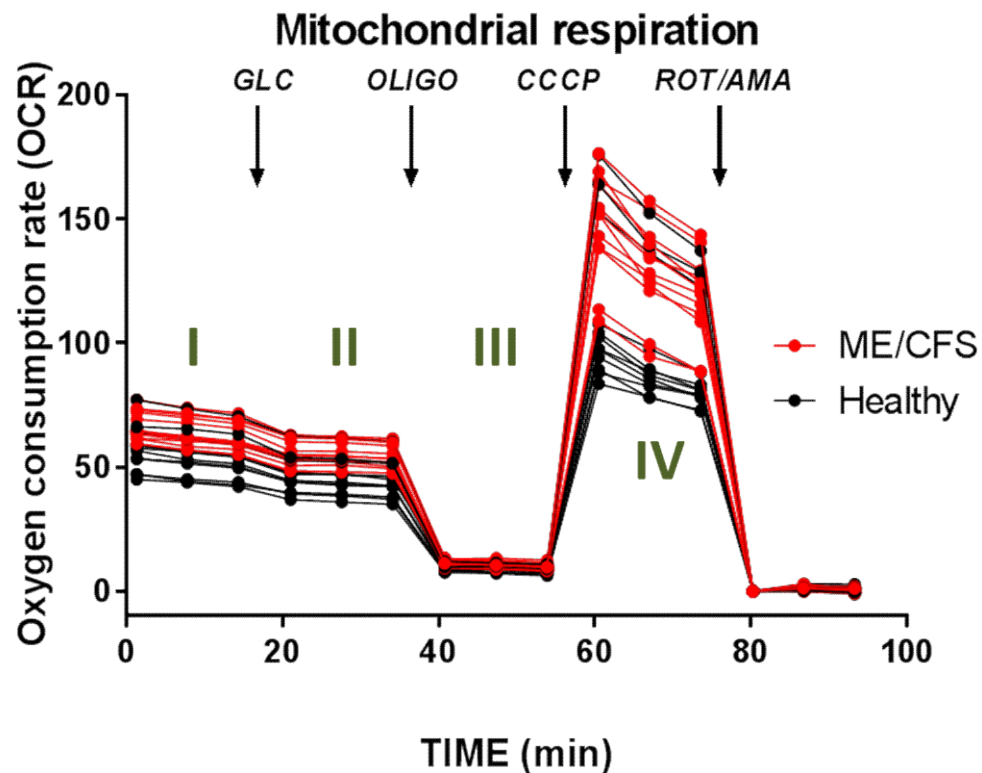
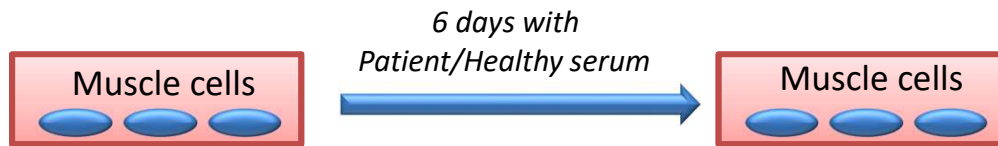
Human muscle cells cultured with serum from ME/CFS patients or healthy controls



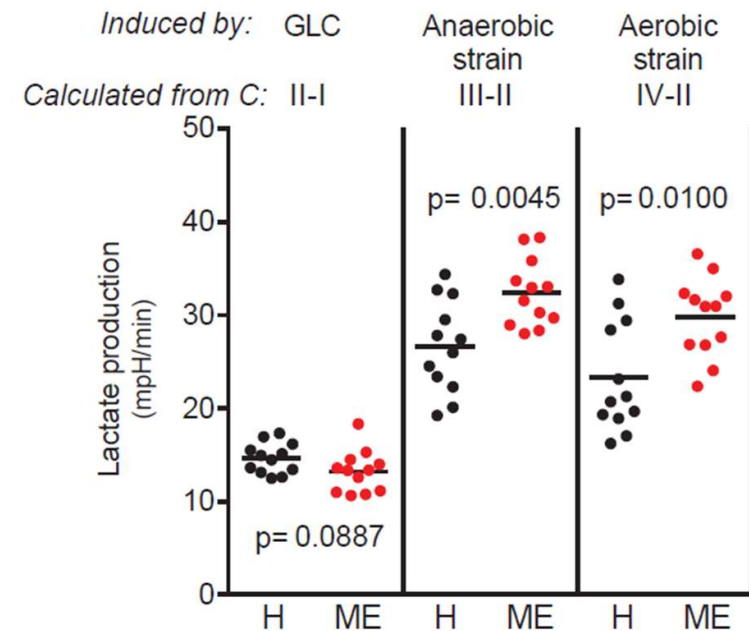
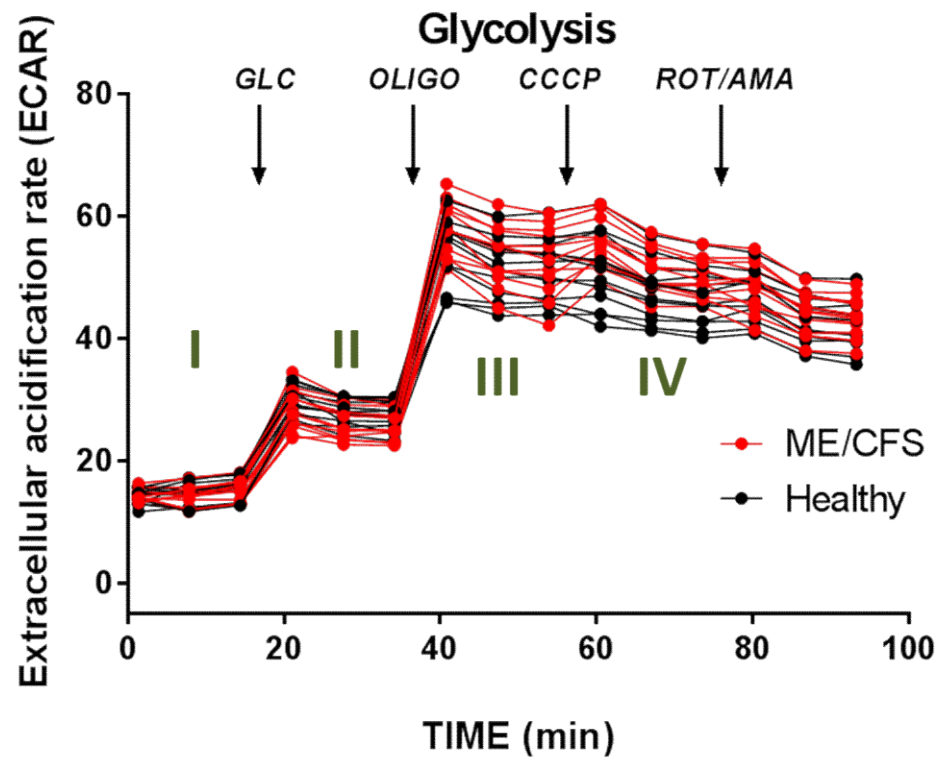
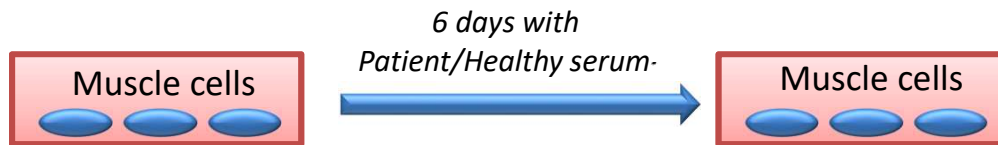
Glycolysis and mitochondrial respiration



ME/CFS patient serum leads to increased muscle cell oxygen consumption

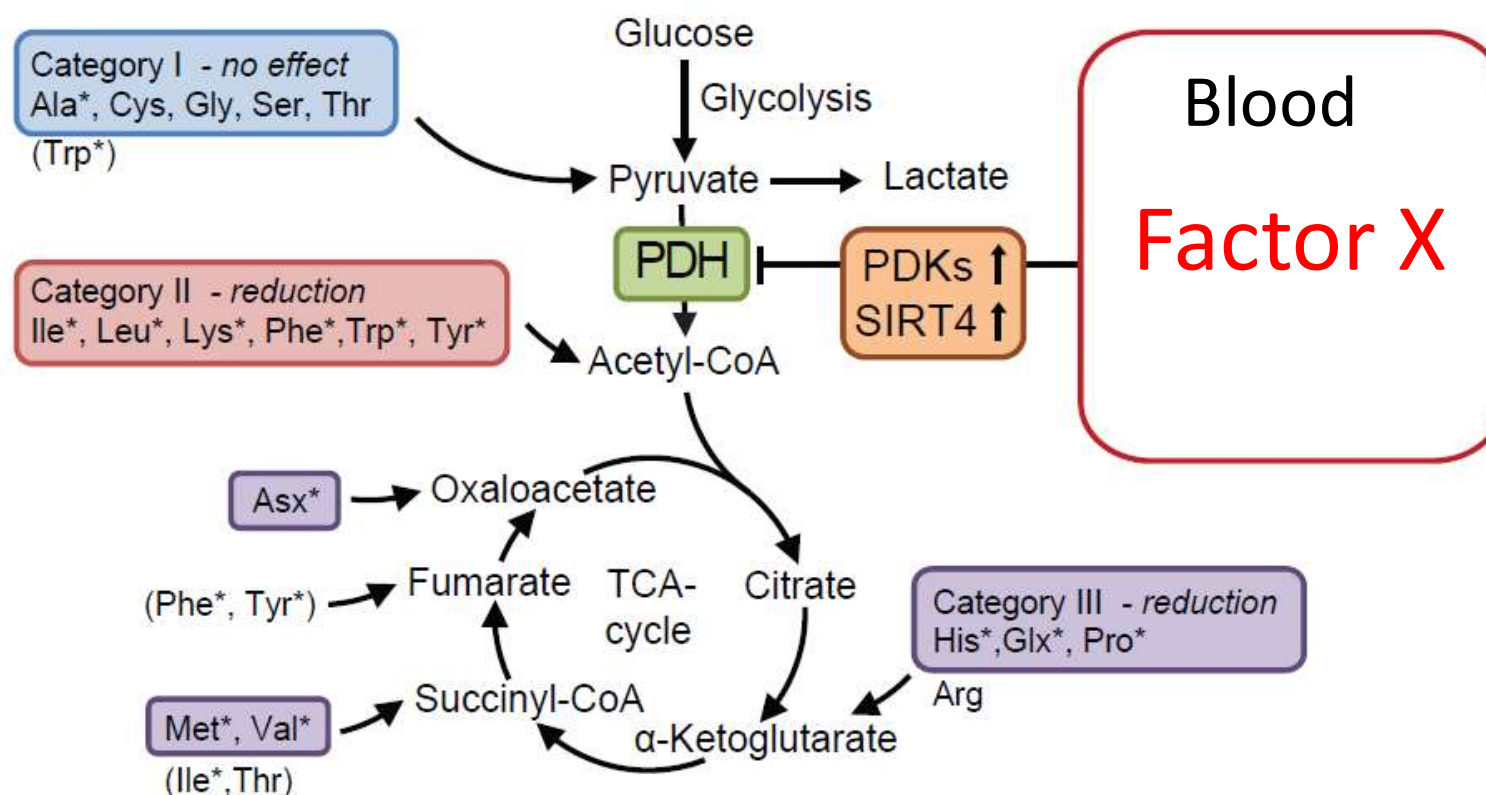


ME/CFS patient serum leads to excessive strain-induced lactate production



First step:

Dysregulated/impaired PDH function in ME/CFS patients



NEXT STEP: NFR project (BEHOV-ME)

Defective energy metabolism in ME/CFS

Project period: 01.09.2017-31.12.2020

Hypothesis: ME/CFS is triggered by an abnormal immune response that ultimately leads to defective energy metabolism.

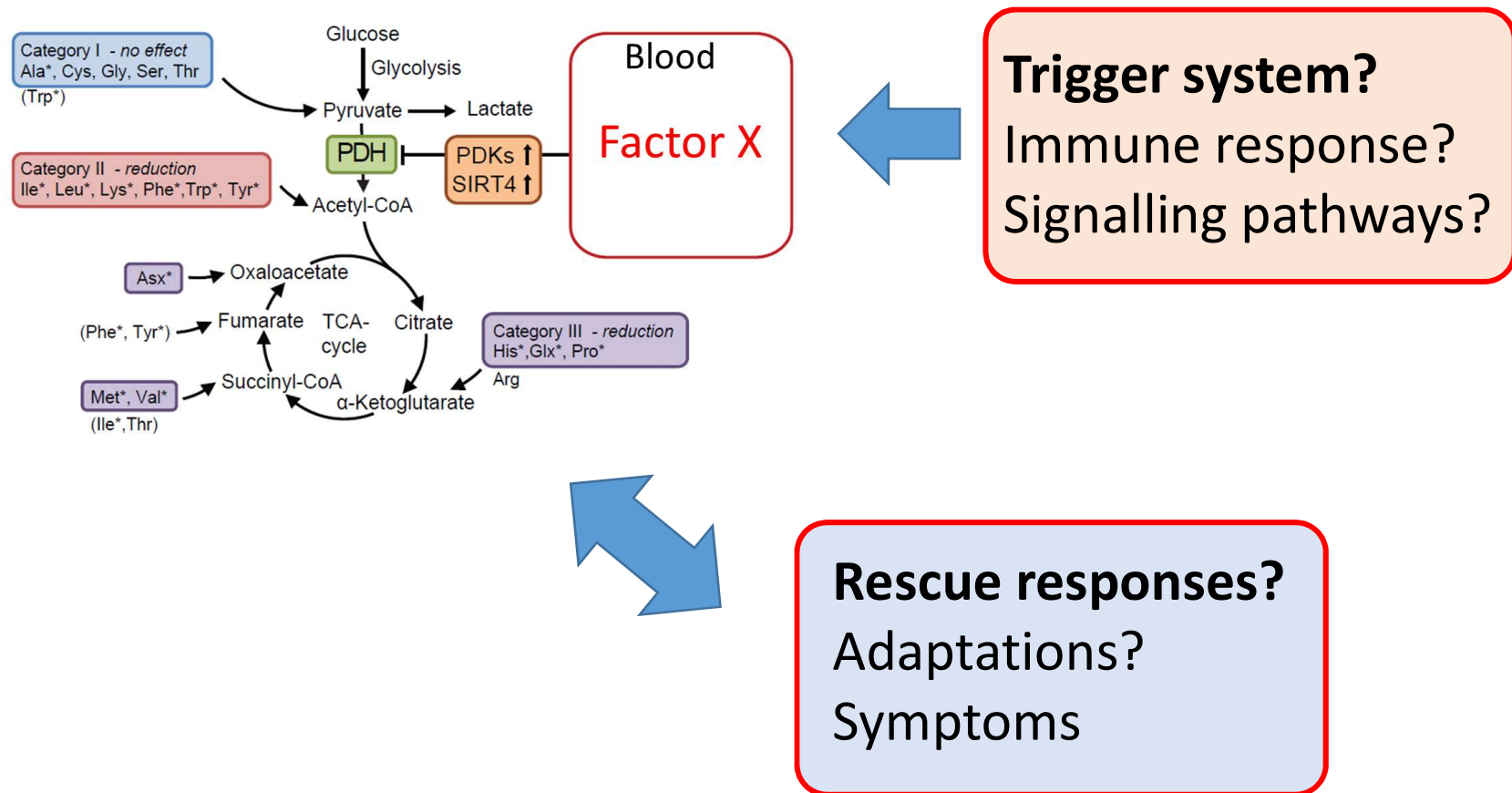
WP 1 Strengthen and develop the ME/CFS biobank

WP 2 Metabolic profiling in patient samples

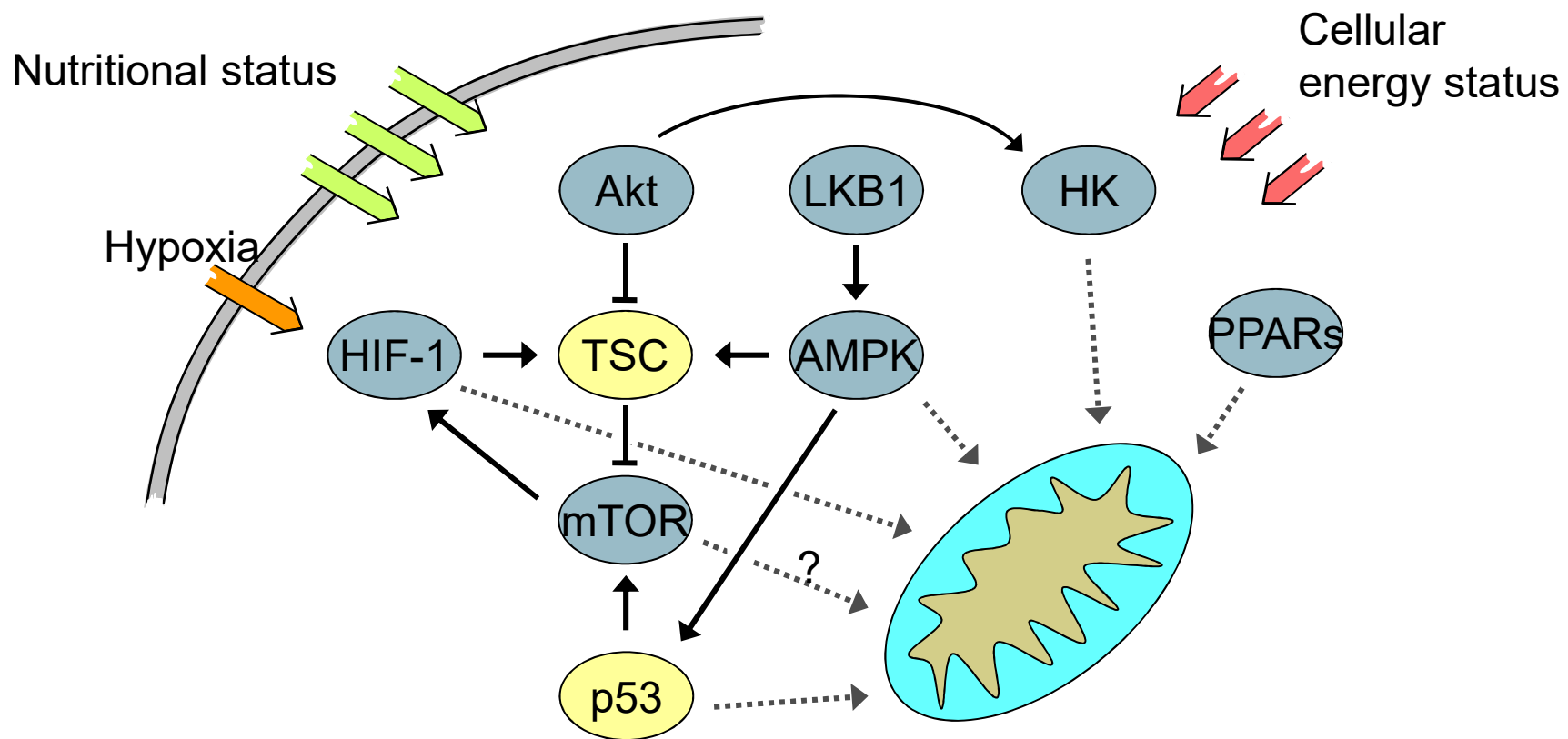
WP 3 Identify risk genes (exome sequencing)

WP 4 Characterize mechanisms

Triggers and rescue responses



Energy sensor/signaling systems



Conclusions so far...

Our hypothesis:

ME/CFS leads to a **cellular struggle for energy** due to dysregulation of central parts of the energy metabolism - *reversible*.

ME/CFS patients seem **unable to fully utilize the energy fuels** that are available, causing **increased consumption of alternative fuels** for oxidative energy metabolism.

The PDK-PDH-Lactate axis is involved in mechanisms for:

- Post-exertional malaise
- Endothelial dysfunction
- Pain
- Cognitive dysfunction

Fekal transplantasjon ved CFS/ME- en RCT. COMEBACK-studien

Rasmus Goll, Universitetssykehuset i Nord-
Norge HF

Lenke til presentasjon:

http://prezi.com/vbblcm16ozz3/?utm_campaign=share&utm_medium=copy

Studying HLA-genes in ME

Asgeir Lande, PhD-kandidat
Avd for medisinsk genetikk, OUS

Benedicte Lie, Marte Viken, Siri T Flåm, Ola Didrik Saugstad, Torstein Egeland

Avd for medisinsk genetikk, OUS
Pediatriisk forskningsinstitutt, OUS
Avd for immunologi og transfusjonsmedisin, OUS

Samarbeidspartnere:
RituxME studiene, Haukeland
CFS/ME-senteret, OUS

Status

ME/CFS fremstår som en kompleks og heterogen tilstand

Immun-dysregulering er foreslått å være en del av etiologien

Spørsmål

Er autoimmune mekanismer i spill ved ME?

Strategi

Å utføre høyoppløselig genetisk HLA-typing
(Human Leukocyte Antigen)

Undersøke potensielle HLA-assosiasjoner nærmere

Immun-dysregulering ved ME?

Eksempler på immun-dysregulering rapportert blant ME pasienter:

- Endring i NK-celler, antall og funksjon
 - Endrede serum-nivåer av cytokiner
 - Endringer i B-celle subgrupper
 - Påvisning av auto-antistoffer
-
- Kliniske studier med forskjellige immun-modulerende behandlinger, f.eks Rituximab

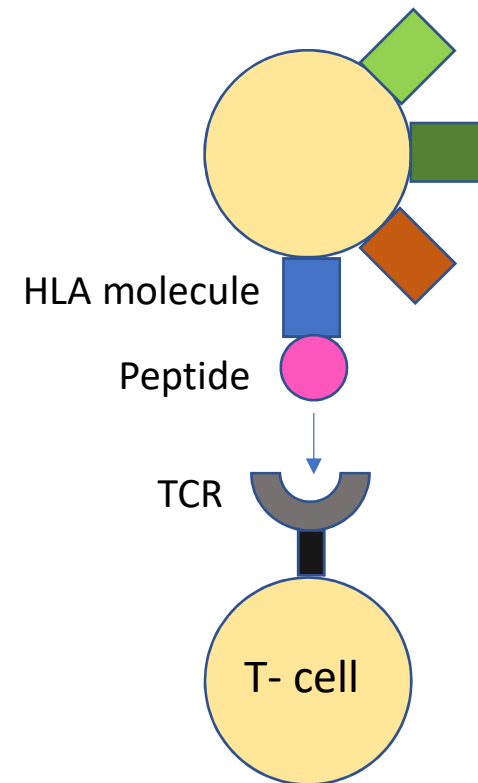
Hvorfor studere HLA? (Human Leukocyte Antigen)

HLA-regionen og immunforsvaret

HLA-molekylene presenterer peptider
til T-celler

For mange autoimmune sykdommer er
spesifikke HLA-alleler assosiert med økt
(OR 2 - >170) eller redusert risiko for
sykdommen

➡ HLA-assosiasjoner



Eksempler på HLA-assosiasjoner for etablerte autoimmune sykdommer

Disease	HLA	Pts ^a	Ctrls ^a	RR ^b
Ankylosing spondylitis	B27	> 95	9	> 150
Subacute thyroiditis	B35	70	14	14
Psoriasis vulgaris	Cw6	87	33	7
Graves disease	DR3	65	27	4
Myasthenia gravis	DR3	50	27	2
Addisons disease	DR3	69	27	5
Rheumatoid arthritis	DR4(some)	81	33	9
Juvenile idiopathic arthiritis	DR8	38	7	8
Celiac disease	DQ2 (+DQ8)	92	28	30
Narcolepsy	DQ6(02)	> 95	33	> 40
Multiple sclerosis	DQ6(02)	86	33	12
Type 1 diabetes	DQ8(+)	81	23	14
Type 1 diabetes	DQ6(02)	< 0.01	33	0.02

^a The figures show antigen frequencies in a Norwegian population.

^b RR: relative risk; i.e. how many times more frequent the disease is in those having the corresponding HLA molecule compared to those lacking it.

CFS/ME og HLA-assosiasjoner. Tidligere studier.

Author	Year	Disease	HLA-genes studied	# patients HLA-typed	# controls
Middleton et al*	1991	CFS	?	?	?
Keller et al	1994	CFIDS	HLA-DR og -DQ	110	616
Fitzgibbon et al	1996	Post-Viral Fatigue Syndrome	HLA-DRB1	48	
Underhill et al	2001	CFS	HLA-A, -B- DRB1, -DQB1, -DPB1	58	134
Helbig et al	2003	post-Q-fever fatigue syndrome	DRB1, HLA-B	23	163
Smith et al	2005	CFS	DRB1, DQB1 og DQA1	49	102
Ledina et al	2007	CFS (Q-fever)	DRB1	3	
Spitzer et al	2009	CFS and Fibromyalgia	HLA-DQB1*0602	74	
Carlo-Stella et al	2009	CFS	DRB1	46	186
Ortega-Hernandez et al	2009	CFS	HLA-DRB1 (dotblot)	44	
Pasi et al	2011	CFS	KIR-ligand typing + HLA-C, -B and -A	44	50
Smith et al	2011	CFS	GWAS	40	40

Materiale

> 400
ME-pasienter
Diagnostisert m/
Canada 2003
eller ICC 2010

vs

> 4500 friske
kontroller

Metode

HLA-typing ved HTS / NGS

Vi vil sammenlikne:

- Allelfrekvenser
- Haplotyper
- Genotyper

HLA-A
HLA-B
HLA-C
HLA-DRB1
HLA-DQB1
HLA-DPB1

Kliniske data

Systematisk innsamlet i pasientgruppen
Sub-gruppering ved:
alvorlighet, sykdomsdebut, komorbiditet etc.

Prosjekt-status

- Analyser av kontroll-materialet er ferdigstilt
- HLA-typingen av ME-pasientene er under arbeid
- > 80% styrke for å detektere $OR \geq 2$ (i hele materialet)

Utfordringer

- Korreksjon for multippel testing
- Sub-gruppering
- Tolkning

Øvrig arbeid

- Analyser av data fra (auto)-antistoff profilering i serum (100 - 200 pasienter)
- RNA-analyser (100 pasienter)

ME/CFS pasienter i Norge, prevalens, insidens, rapportert effekt av behandling – elektronisk spørreskjema

Bjørn K Getz Wold
November 2017



Statistisk sentralbyrå
Statistics Norway

Brukerundersøkelser

Pasientundersøkelse utført av både pasientorganisasjoner og uavhengige forskningsmiljøer har tre hovedfunn:

- Alle behandlinger er uten effekt for en stor andel
 - Mestring og pacing har positiv effekt for den høyeste andelen
 - CBT/GET/LP har en viss positiv effekt for en mindre andel, men en negativ og til dels betydelig negativ effekt for en like stor eller større andel
-
- Bringsli, Gilje & Wold, 2013: ME-syke i Norge – Fortsatt bortgjemt?
 - Geraghty, Hann & Kurtev, 2017: Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients' reports of symptom changes following cognitive behavioural therapy, graded exercise therapy and pacing treatments: Analysis of a primary survey compared with secondary surveys

Økende insidens

- Helsedirektoratets anbefaler to diagnosesett og viser til utenlandske studier som anslår en prevalens på 0,2 til 0,4 prosent
 - Tall fra Norsk Pasientregister viser en økning i insidens spesielt blant ungdom/unge voksne
-
- Bakken et al, 2014: Two age peaks in the incidence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a population-based registry study from Norway 2008-2012.

Amerikansk metastudie viser betydningen av diagnosekriterier

- En støtte amerikansk metastudie fra AHRQ kunne i 2016 dokumentere betydningen av å skille mellom ulike undergrupper av ME/CFS. Pasienter som oppfylte de vide Oxford-kriteriene men ikke strengere kriterier som Fukuda kunne vise til en signifikant bedring med CBT
- Norske enkeltstudier har så langt ikke funnet biologiske forskjeller.
- Smith et al (AHRQ), 2016: Diagnosis and Treatment of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome - Addendum.

I 2011 to typer behandlingstilbud i Norge

- CBT/GET
- Mestring/Pacing
- +reduksjon av symptomer:
saltvannsinfusjon, B12, kostholds-, vitamin-
og mineralbalanse, LDN, immunglobulin,
ergoterapi, tilpasset rehab

Ytterligere behandlingstilbud i Norge etter 2011

- Immunmodulerende behandling med Rituximab og Cyclofosamid på Haukeland
- Norsk Kompetansetjeneste, seminar april 2016: Tilpasset CBT/GET: Brukertilpasset. Aksept for at trappetrinns-skalen må ligge innenfor 70%, holde igjen pasienten, stoppe halvveis
- 2017: Rehab på PEM-premisser
- Fluge et al, 2011: Benefit from B-lymphocyte depletion using the anti-CD20 antibody Rituximab in chronic fatigue syndrome. A double-blind and placebo-controlled study.
- Fluge et al, 2015: B-Lymphocyte Depletion in Myalgic Encephalopathy/ Chronic Fatigue Syndrome. An Open-Label Phase II Study with Rituximab Maintenance Treatment

Uoversiktlig situasjon

Uoversiktlig langs flere dimensjoner:

- Diagnose
- Somatisk eksperimentell behandling
- Psykosomatisk behandling som ikke er evidensbasert
- Glidende skala fra CBT/GET til Mestring/pacing
- En rekke tilbud for behandling av symptomer

Epidemiologisk tilnærming

- En større landsrepresentativ utvalgsundersøkelse kan peke på statistisk samvariasjon mellom bakgrunnsfaktorer, diagnose, behandlingsformer av sykdom og symptomer, rapporterte effekter.
- Spørreskjema-undersøkelser basert på brukerundersøkelser, SF-36 (DePaul University Fatigue Questionnaire) og samarbeid med ulike behandlingsmiljøer
- Fokusgruppe-test
- Be om tillatelse til verifisering med Norsk Pasientregister
- ME-pasienter og/eller deres pårørende er på nett i åpne og lukkede grupper
- Nettbasert spørreskjema «Survey solutions»

Hvordan trekke landsrepresentativt utvalg

- Nye statistiske metoder - respondentdrevet utvalgstreking er nå så vel etablert innen helseforskning at det er mulig å komme fram til landsrepresentative utvalg.
- Utvalgstreking i to trinn: Start-cluster og respondentdrevet utvidelse til trinn to.
- Krever samarbeid med de viktigste diagnose- og behandlingsmiljø i Norge
- Triangulering mot NPR gjør det mulig å verifisere representativiteten og korrigere for eventuelle skjevheter.
- Metoden gir forventingsrette estimat, men fortsatt relativt stor varians for enkeltvariable. Statistiske sammenhenger har mindre varians og er dermed mer nøyaktige.

Videre arbeid

- Avklaring mot BehovME studien i regi av Sintef og FAFO – Smalere fokus i denne undersøkelsen
- Samarbeid ønskes med miljøer som bruker CBT/GET < - > Mestring/Pacing og miljøer med coaching
- Søknad Extrastiftelsen

References

- Bakken IJ, Tveito K, Gunnes N, Ghaderi S, Stoltenberg C, Trogstad L, Håberg SE, Magnus P: Two age peaks in the incidence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a population-based registry study from Norway 2008-2012. *BMC Med.* 2014 Oct 1; 12:167. Link: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25274261>
- Bringsli G J, Gilje A, Wold B K G: ME-syke i Norge – Fortsatt bortgjemt? Norges ME forening. 2013. Link: http://me-foreningen.com/meforeningen/?page_id=5870
- Fluge Ø, Bruland O, Risa K, Storstein A, Kristoffersen EK, Sapkota D, Næss H, Dahl O, Nyland H, Mella O: Benefit from B-lymphocyte depletion using the anti-CD20 antibody Rituximab in chronic fatigue syndrome. A double-blind and placebo-controlled study. *Plos One.* 2011;6:e26358. Link: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22039471>
- Félix-Medina M H & S K Thompson: Combining Link-Tracing Sampling and Cluster Sampling to Estimate the Size of Hidden Populations, *Journal of Official Statistics*, 20(1):19–38, 2004
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1572312709000239>
- Geraghty K, M Hann & S Kurtev (2017): Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients' reports of symptom changes following cognitive behavioural therapy, graded exercise therapy and pacing treatments: Analysis of a primary survey compared with secondary surveys, *Journal of Health Psychology* 1 – 16, Sage
<http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1359105317726152>
- Smith MEB, Nelson HD, Haney E, Pappas M, Daeges M, Wasson N, McDonagh M, Pharm D: Diagnosis and Treatment of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome - Addendum. Evidence Report no 219 prepared for Agency for Healthcare Research and Quality, US Department of Health and Human Services, July 2016. Link: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK379582/>
- Zhang, L C: Developing methods for determining the number of unauthorized foreigners in Norway, Documents 2008/11, Statistics Norway https://www.ssb.no/a/english/publikasjoner/pdf/doc_200811_en/doc_200811_en.pdf

CFS/ME:

NY KLINISK VURDERING OG FORSKNING
PÅ POTENSIELLE IMMUNOLOGISKE
FAKTORER

NIKOS PANAGIOTOPOULOS

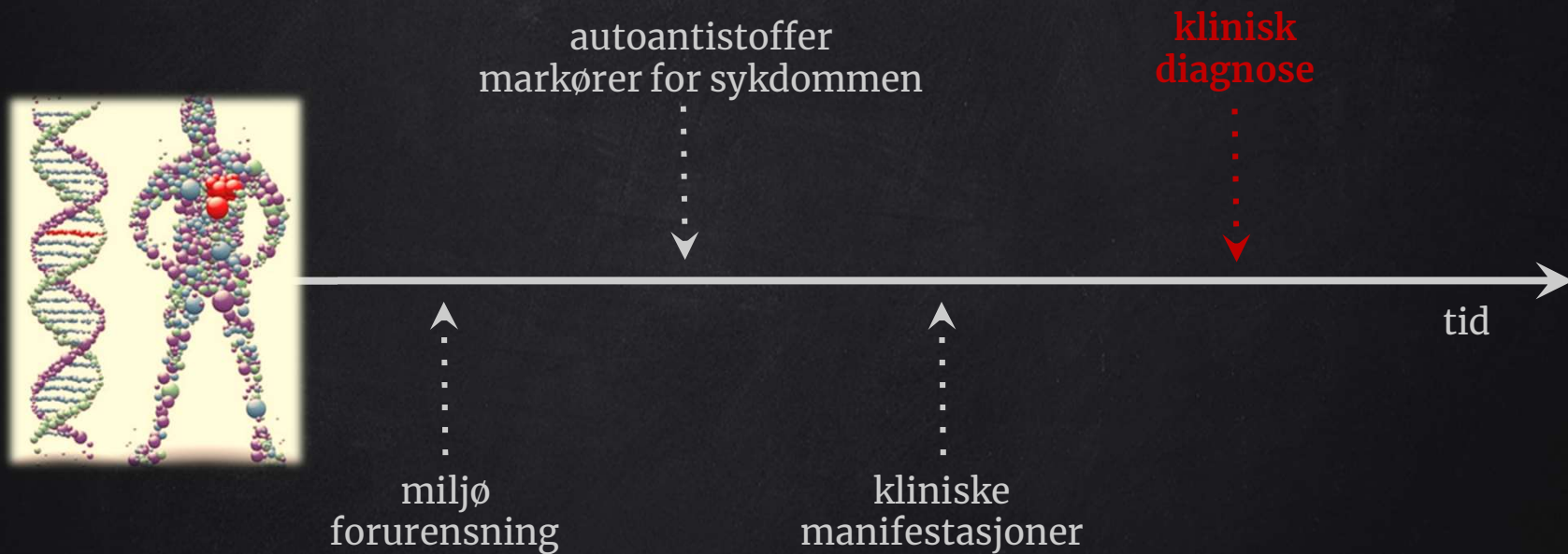
- Forskningsgruppe: Molekylær og inflammatorisk forskningsgruppe (MIRG), UiT Norges arktiske universitet
- Prosjektleder: Nikos Panagiotopoulos MD
- Prosjektansvarlig: Gro Østli Eilertsen MD, PhD
- UiT, Norges Arktiske Universitet (IKM)
- Rehabiliteringssenteret Nord-Norges Kurbad (RNNK)

BAKGRUNN

- kronisk fatigue er et av kjennetegnene hos pasienter med CFS/ME
- fatigue rammer mange pasienter med autoimmune sykdommer
- nærmere 80% av pasientene med systemisk lupus erythematosus (SLE) er plaget med kronisk fatigue

- ved SLE kan anti-fosfolipidantistoffer (aPL) bindes til endotelceller og føre til dysfunksjon av blod-hjernebarrieren
- dette kan føre til:
 - passiv diffusjon av auto-reaktive antistoffer og cytokiner
 - pro-inflammatorisk miljø i hjernen
 - påvirkning av kognitiv funksjon, hvor et av symptomene kan være fatigue

UTVIKLING AV INFLAMMATORISK REVMATISK SYKDOM ER EN PROSESS



ER CFS/ME EN AUTOIMMUN SYKDOM?

- flere studier har rapportert immunologiske endringer
- serumsnivået til enkelte cytokiner bl.a. TGF- β og BAFF, er assosiert med sykdomsaktivitet både ved CFS/ME og SLE
- behandlingseffekt med medikamentet Rituximab som fjerner av B-celler
 - Rituximab er godkjent for SLE

MÅL

1. sammenligne serumsnivået av aPL mellom SLE pasienter med fatigue og friske kontroller

2. sammenligne serumsnivået av aPL mellom:

- CFS/ME pasienter med diagnosetidspunkt ≤ 3 år og > 3 år og SLE pasienter med fatigue
- CFS/ME pasienter med diagnosetidspunkt ≤ 3 år og > 3 år og friske kontroller

3. kartlegge risikofaktorer, kliniske symptomer og komorbiditet

- viktig for å redusere komorbiditet og behandlingsvalg

ANTIPHOSPHOLIPID ANTISTOFF

- Anticardiolipin (aCL)
 - IgG, IgM, and IgA
- Anti-beta2 glycoprotein 1 (anti- β 2 GPI)
- Lupus Anticoagulant (LA) (ikke testet)

METODE

- prosjektet er innovativt
 - én studie fra 2008 fant anti-Cardiolipin antistoff i serum hos 24 av 26 pasienter med CFS/ME
- case-control studie med pasienter med CFS/ME diagnostisert etter Canada-kriteria som enten er innlagt ved RNNK eller som vurderes ved FMR poliklinikk, UNN

- kontroller er friske personer som er gruppematchet på alder og kjønn
- SLE pasienter diagnostisert etter ACR-kriteriene som følges opp ved UNN Tromsø og som har fatigue
- eksklusjonskriterier for alle er kronisk alvorlig psykisk sykdom og/eller alvorlige somatiske sykdommer

PROSJEKTPLAN

CFS/ME n=100	Kontroll n=100	SLE n=100	Undersøke	Spørreskjema/metode
x	x	-	Risikofaktorer CFS/ME	CFS/ME registreringsskjema ACE
x	x	-	Symptomer/komorbiditet CFS/ME	fVAS COOP-WONKA HSCL-25 BAI BDI SOC-13 Rosenberg Self-Esteem Scale
x	x	x	aPL IL6, IL8, IL17, BAFF, APRIL, TGF- β , IFN γ	Serum – ELISA Evt. først dyrkning av lymfocytter og deretter ELISA.

BLODPRØVER

- RNNK: Hb, SR, s-CRP, ALP, Cr og vit-D
 - 4 ekstra blodprøveglass som fryses og lagres ved Revmatologisk laboratorium, UiT for senere analyser
- serums-konsentrasjon av IL-6, IL-8, IL-17, APRIL, IFN- γ og TGF- β
- aPL analyse etter standardiserte metoder (immunologisk lab. UNN)
- revmatologisk biobank har nedfrosset serum, fullblod og lymfocytter fra SLE pasienter

SPØRRESKJEMA

- CFS/ME registreringsskjema.
- fVAS (fatigue Visual analoge scale)
- Rosenberg Self-Esteem Scale
- Adverse childhood events (ACE)
- COOP-Wonca
- Hopkins symptom checklist (HSCL-25)
- Beck Anxiety Inventory (BAI)
- Beck Depression Inventory (BDI)
- Sense of coherence (SOC-13)

FORVENTET NYTTE

- ny kunnskap om aktiviteten i immunsystemet hos pasienter med CFS/ME
- bidra til nytenkning omkring diagnostisering og behandlingsstrategi
- biomarkører for CFS/ME?
 - kan tas hos fastlege
- medikamentell behandling?

ME-pasienters erfaring med rehabiliteringsopphold

En brukerundersøkelse i regi av
Norges Myalgisk Encefalopati forening

Trude Schei, ass.generalsekretær Norges ME-forening

trude.schei@hotmail.com &

Arild Angelsen, professor NMBU arild.angelsen@nmbu.no

CFS/ME forskningskonferanse 20.-21. november 2017, FHI, Oslo



Bakgrunn

- Mestring av ME svært viktig, og rehabiliteringssentrene spiller en viktig rolle
- Tilbakemeldinger til ME foreningen tyder på svært stor variasjon i:
 - Hva som formidles om sykdommen og mestring
 - Utbytte av oppholdet

⇒ En mer systematisk brukerundersøkelse

⇒ Hva er erfaringene?

⇒ Hvordan varierer de?

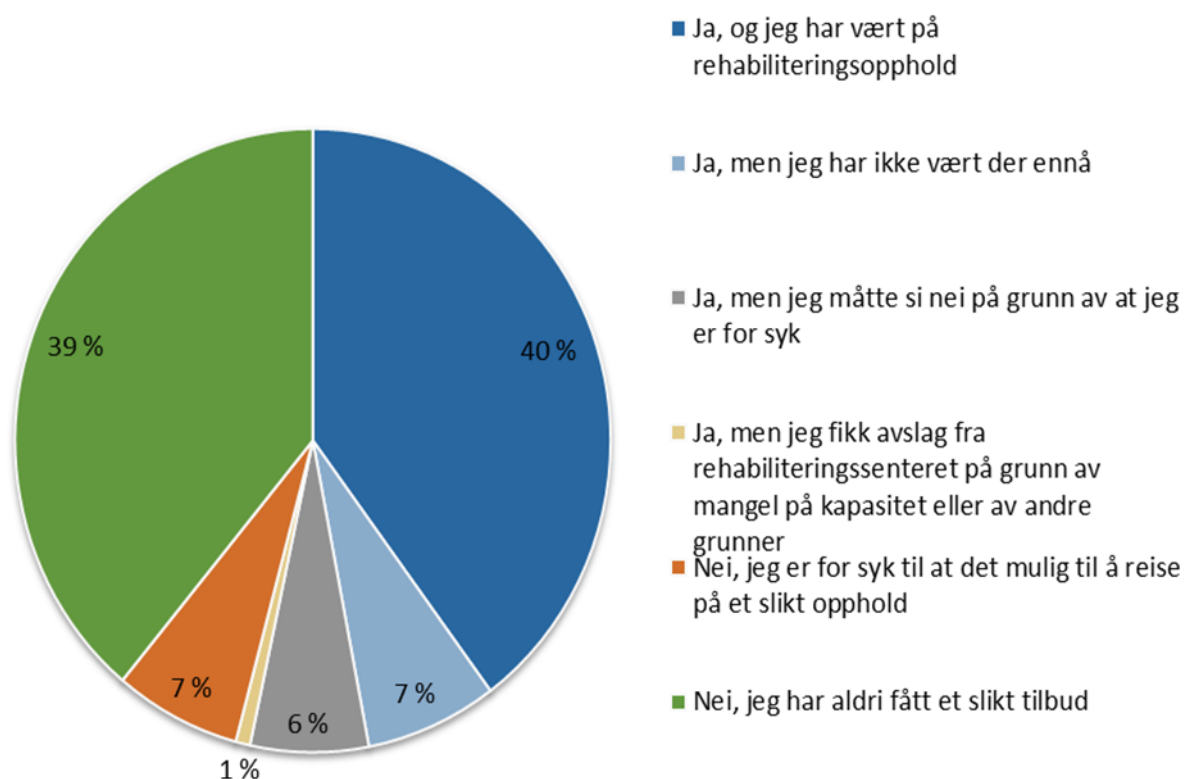
⇒ Hvilke aspekter er ME syke mest/minst fornøyd med?

Metode og data

- Åpen invitasjon til å delta
 - ME foreningens nett- og facebooksider
 - Andre likepersonsgrupper på Facebook
 - Helsedir. -> rehab-sentra, Nasjonal komp.tjeneste
- Undersøkelsen åpen 04.09 - 15.10.2017
- Ett svar per IP-adresse
- 16 strukturerte spm + fritekst i Surveymonkey
- 2 316 svar
 - Anslagsvis 12-23% av alle ME syke i Norge
 - 90 % var ME syk med G93.3/A04, resten pårørende

Rehab opphold

Har du på grunnlag din ME-diagnose fått tilbud om opphold på rehabiliteringssenter? n=2182

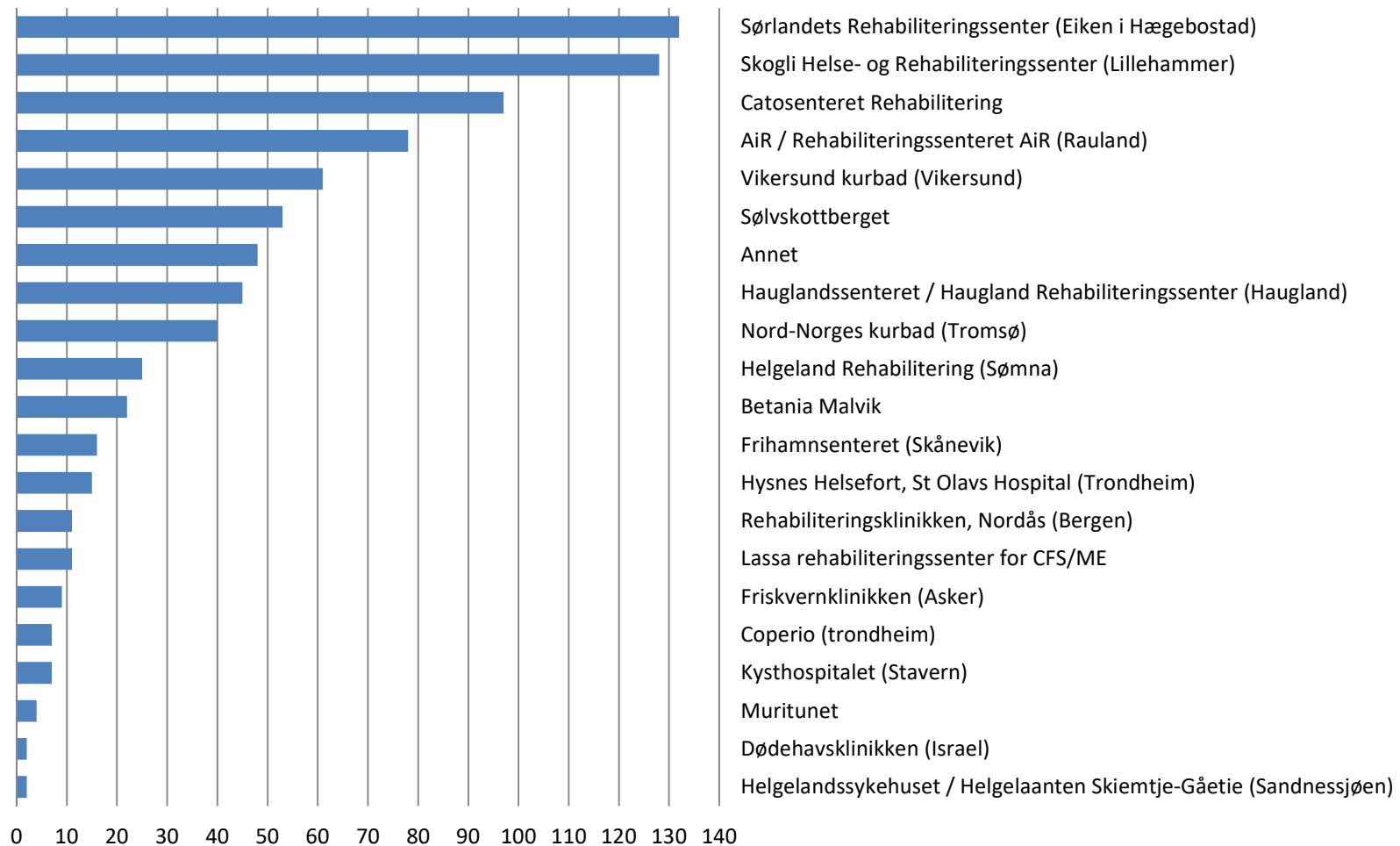


- 869 (knappt 40%) har vært på rehab opphold

Hvor?

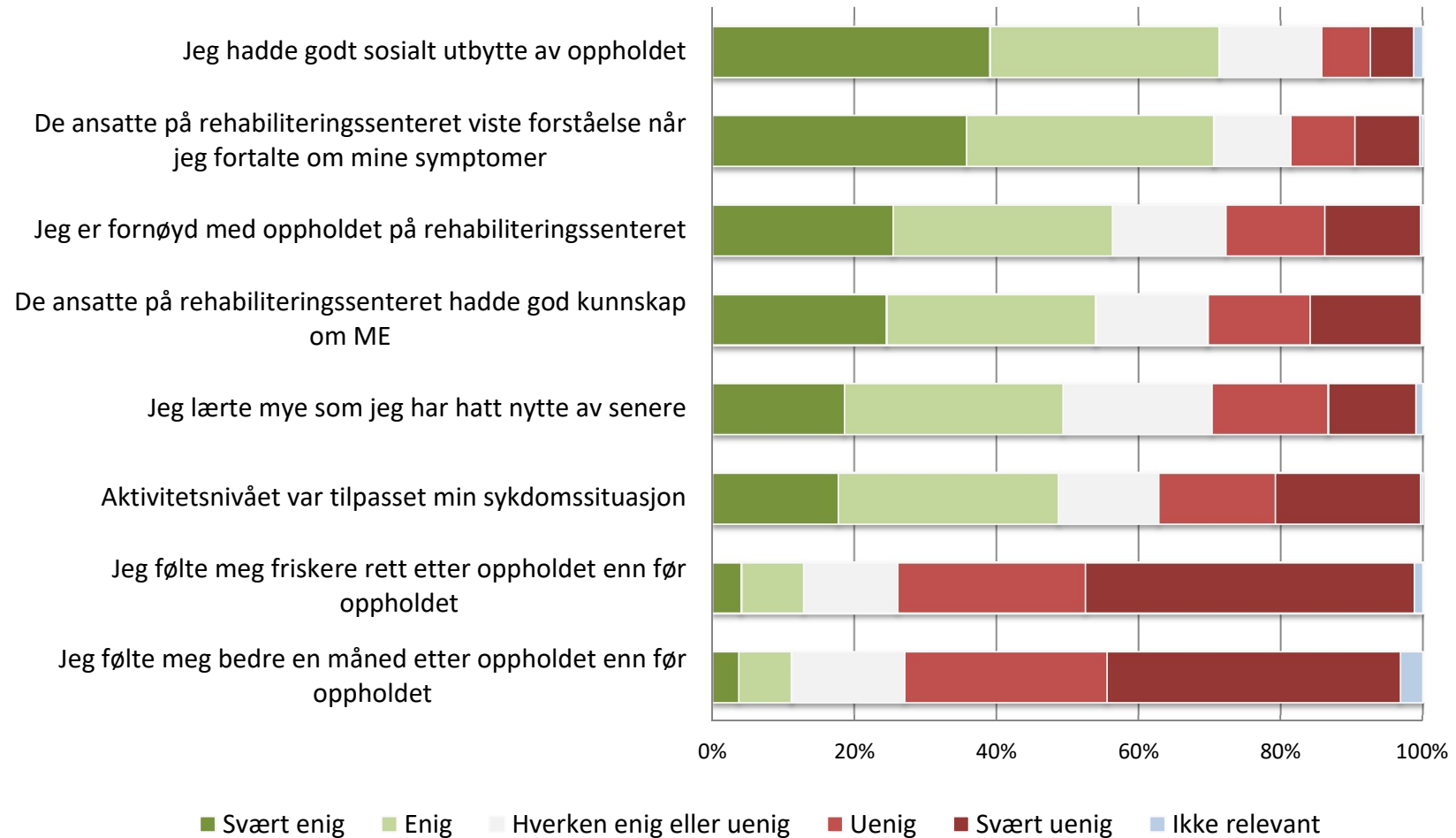
Hvilket rehabiliteringssenter var du på?

n=813



Vurdering av opphold

Opplevelse av oppholdet - alle rehabiliteringssentre
n=812



Hvorfor ikke friskere?

Typiske fritekstsvar:

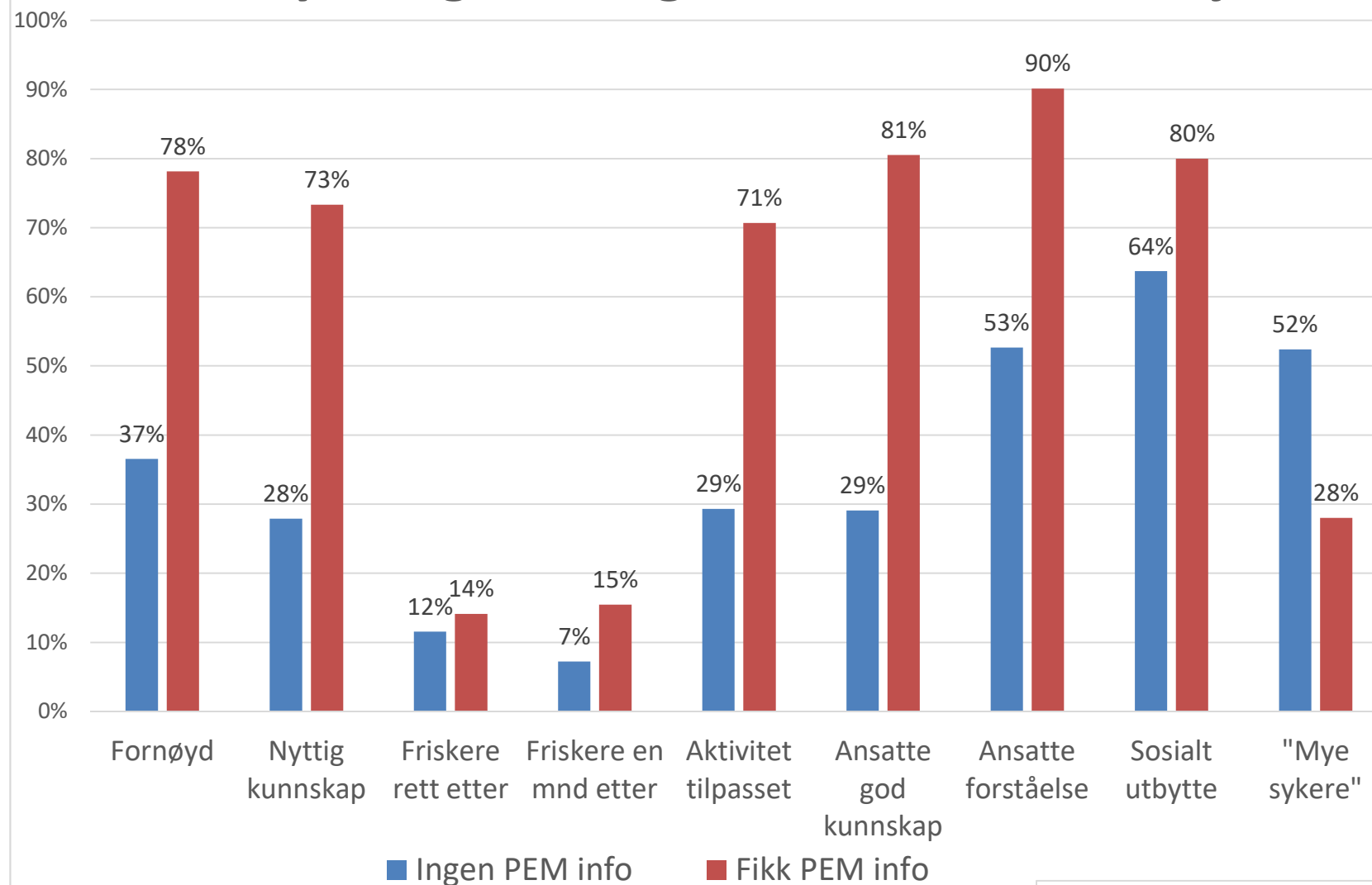
- Slitsom reise til og fra
- Liten tid til å komme seg etter reise
- For høyt aktivitetsnivå
- Langt å gå mellom rom, trening, undervisning, mat osv.
- Støyende kantine

PEM



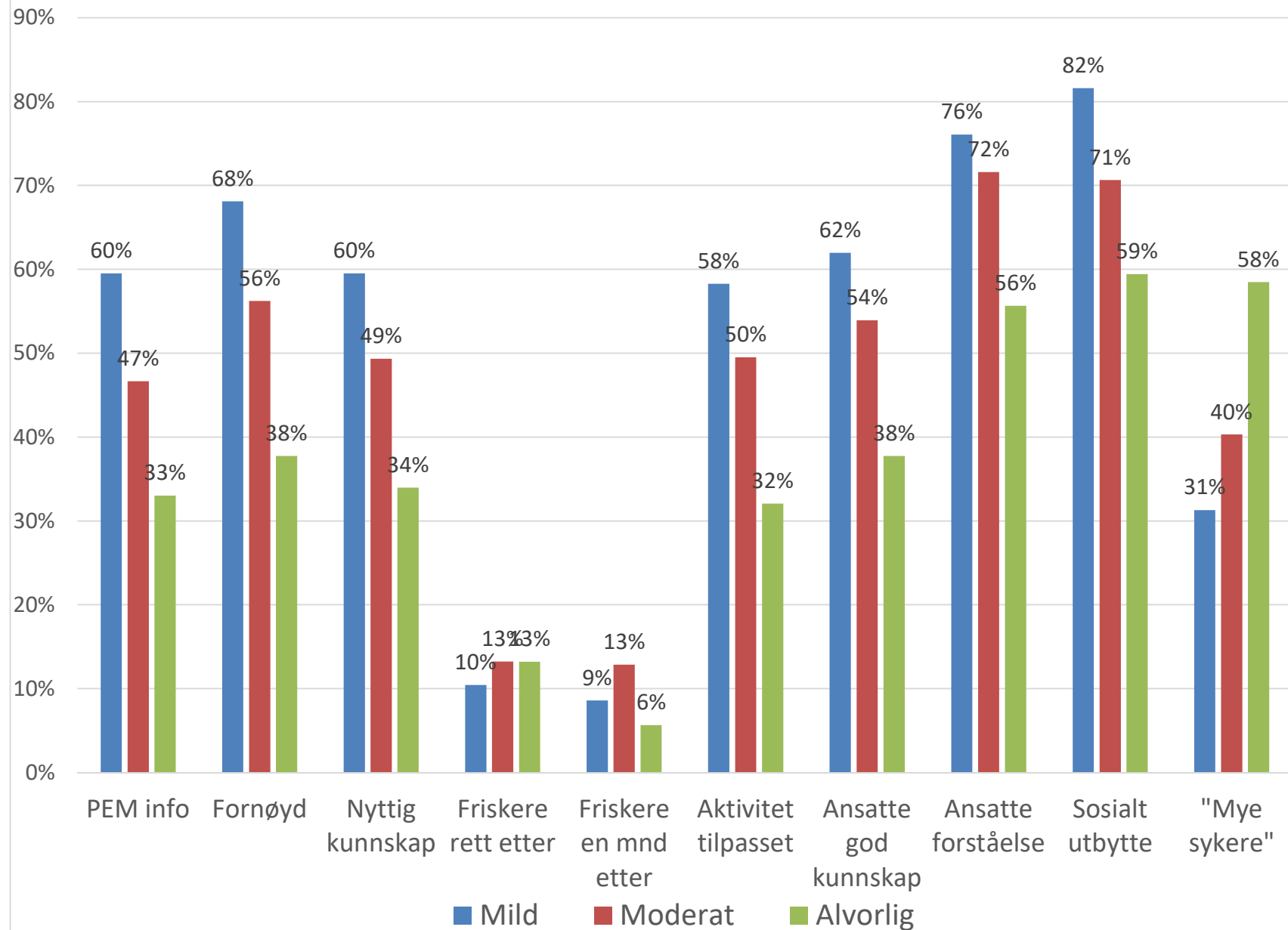
- Post Exertional Malaise (PEM, anstrengelsesutløst symptomforverring) er objektivt målbar, og er godt vitenskapelig dokumentert (IOM, 2015)
- Utløses av fysisk og mental påkjenning og sansestimulering
- Reaksjonen ofte forsinket (dager, uker, måneder), og kan være langvarig og alvorlig
- «Langvarig forverring av utmattelsen etter fysisk eller mental anstrengelse anses som et kardinalsymptom» (Nasjonal Veileder for CFS/ME, Helsedir. 2015)
- Spørsmål: «**Ble PEM forklart i løpet av oppholdet?**»
 - Ja: 47%; Nei 53%
 - Indikator på sentrets/helsepersonellets tilnærming til ME

Utbytte og erfaring, etter PEM informasjon



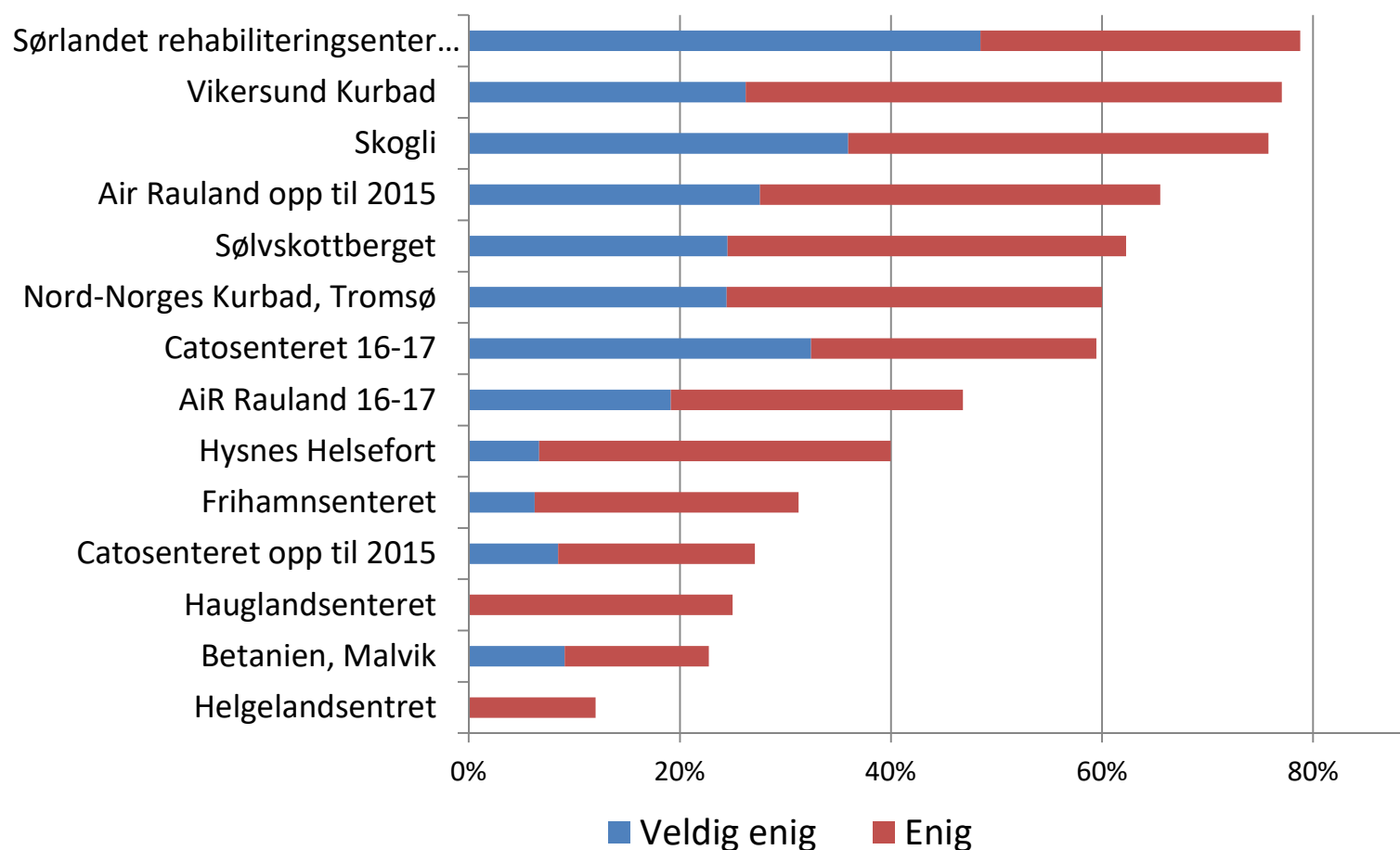
Alle forskjellene
stat. signifikante (1%),
unntatt «Friskere rett etter»

Utbytte og erfaring, etter alvorlighetsgrad av ME



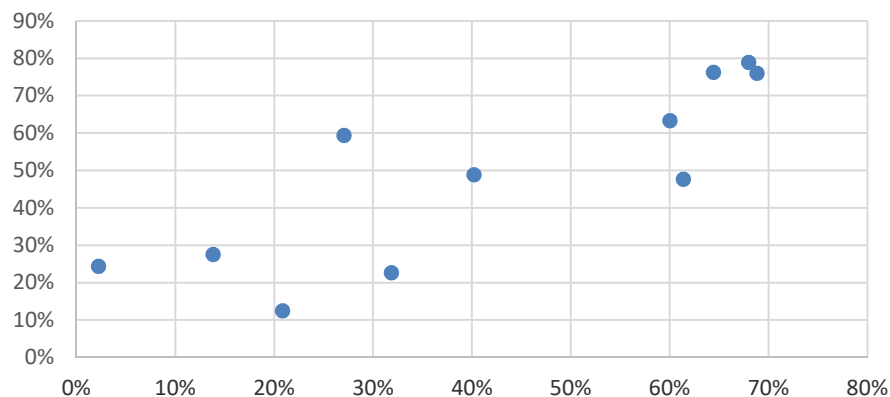
Store forskjeller mellom sentra

«Jeg er fornøyd med rehabiliteringsoppholdet»

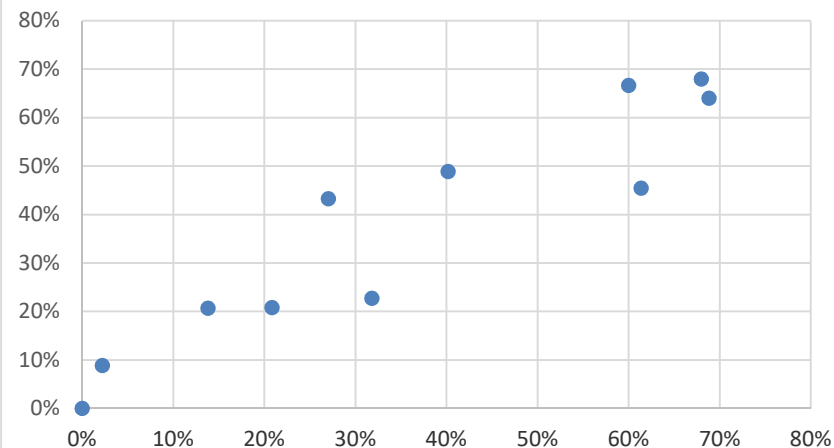


Utbytte vs. PEM-info på senter-nivå

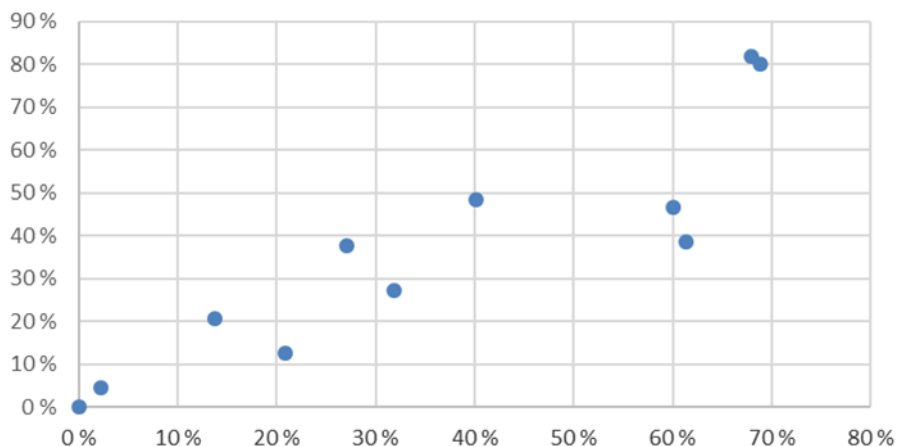
Sammenheng "fornøyd med opphold" (y-akse)
og "PEM info" (x-akse)



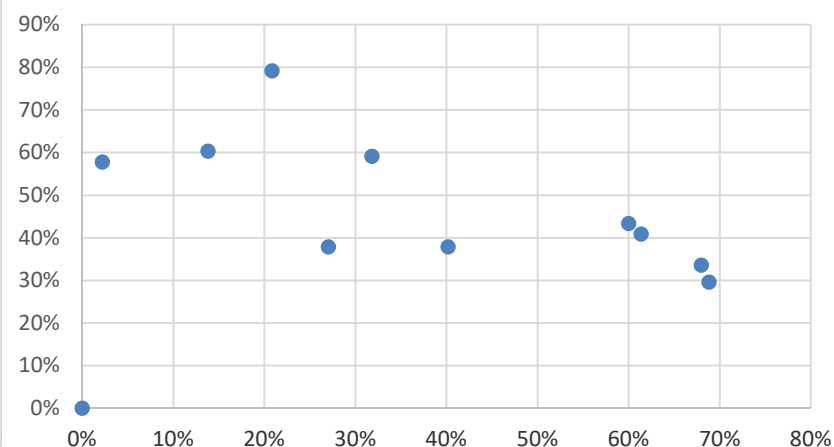
Nyttig kunnskap



Ansatte god kunnskap



"Mye sykere"



Andre funn

- 1 av 5 fullfører ikke oppholdet etter planen
- 40% fikk tilbud om opphold innen 1 år etter diagnose; 64% innen 2 år
- Svak bedring over tid for noen variabler
 - PEM info; Fornøyd; Nyttig/ansattes kunnskap
- Flere rehabiliteringssentre med en biopsykososial tilnærming fraråder kontakt med ME-foreningen

Konklusjoner

- Om lag halvparten fornøyd med oppholdet
 - Bare ca. $\frac{1}{2}$ er fornøyd, sier ansatte har god kunnskap, at de lære noe nyttig, eller at aktivitetsnivået var tilpasset
 - $\frac{3}{4}$ (sterkt) uenige i at de ble friskere
 - Tallene enda dårligere for de med alvorlig grad av ME
- Stor variasjon mellom sentra
 - Nær 80% fornøyd: Sørlandet, Skogli og Vikersund
 - 20 % for andre
- Sterk korrelasjon mellom PEM info (ME-tilnærming) og utbytte
 - Behov for bedre kunnskap blant helsepersonell, og tilbud tilpasset ME sykes kapasitet og ikke medfører forverring av symptomer (PEM)

Infektionsutlöst autoimmunitet och Myalgisk Encefalomyelit/ Kroniskt trötthetssyndrom. En förklaringsmodell.

Jonas Blomberg¹,
Carl-Gerhard Gottfries²,
Amal Elfaitouri³,
Muhammad Rizwan¹,
Anders Rosén⁴



ME/CFS

Finns det en enkel förklaringsmodell?

PEM

PEM + flare

Hjärndimma

Dysautonomi (POTS etc)

IBS

ME/CFS

Finns det en enkel förklaringsmodell?

PEM

Ökad uttröttbarhet

PEM + flare

Ansträngningsutlöst cytokin-
utsvämning?

Hjärndimma

Ökad uttröttbarhet

Dysautonomi (POTS etc)

Hormonell/neural reglering?

IBS

Ändrad tarmflora?

ME/CFS

Finns det en enkel förklaringsmodell? **ME/CFS är heterogent**

PEM

Ökad uttröttbarhet
Energimetabolism

PEM + flare

Ansträngningsutlöst cytokin-
utsvämning? **Immunometabol
störning**

Hjärndimma

Ökad uttröttbarhet
Energimetabolism

Dysautonomi (POTS etc)

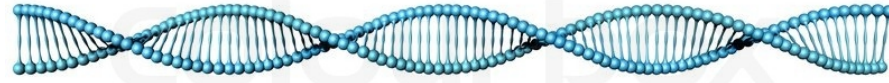
Hormonell/neural reglering?
Dysautonomi

IBS

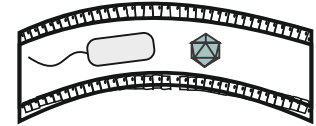
Ändrad tarmflora?
"Tarmdybios"

Kort resumé av förklaringsmodellen

1. Genetisk predisposition



2. Onormal "upplärning" av B cell kloner och toleransutveckling berende på tarm-dysbios



3. Gradvis utveckling av pre-autoimmuna B cell kloner



4. Infektioner utlöser en kritisk typ av autoimmunitet som påverkar energiproduktion och/eller hormonreglering



5. Autoimmuniteten blockerar den aeroba energiproduktionen, ledande till defekt muskel- och hjärnfunktion

Genetisk predisposition

Samspel mellan B cells evolution med tarm mikrober

B

Mindre händelser med autoimmunisering och partiell tolerans

(C,D) E E E



E

IBS, med ändrad intestinal bakteriell och viral flora, kanske kombinerat med mikroläckage

Tid

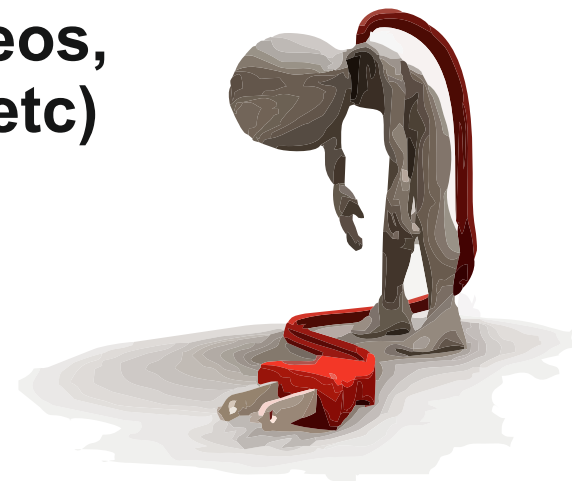
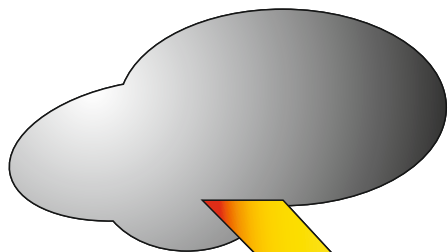
Pre-ME

ME/CFS (PEM, CNS symtom)

Komorbiditeter
OH/POTS
TH FM

Avgörande autoimmuniseringar

Utlösande händelse(mononukleos, annan infektion, etc)



Långvarig trötthet, eller uttröttbarhet, efter en infektion.

Mikrob	Infektion	Diagnostisk term	Ungefärlig% som får post-infektiös trötthet	Referens
EBV	Infektiös mononukleos	Postviral trötthet	11% (6 månader) 4% (12 månader)	[79, 131]
<i>Coxiella burnetii</i>	Q feber	Post Q feber trötthet	10-20% (6-12 månader)	[130, 131, 142]
<i>Giardia lamblia</i>	Giardiasis	Post Giardia trötthet	<1% (troligen;12 månader)	[80, 81]
Ross River virus	Ross River virus infektion	Post Ross River trötthet	11% (6 månader), 9% (12 månader)	[91, 131]
Chikungunya virus	Chikungunya virus infektion	Post Chikungunya trötthet (ofta tillsammans med ledvärk)	20% över frekvensen hos kontroller (≥ 12 månader)	[143]
West Nile virus	West Nile virus infektion	Post West Nile trötthet	31% (6 månader)	[93, 95, 96]
Dengue virus	Dengue feber	Post Dengue trötthet	8% (2 månader)	[144, 145]
Ebola virus	Ebola hemorragisk feber	Post Ebola trötthet	Oklart, åtminstone 10% (6 månader)	[92, 146]
SARS coronavirus	Severe Acute Respiratory Syndrome	Post SARS syndrom	Ungefärligen $22/400=6\%$ (≥ 12 månader)	[83]

Långvarig trötthet, eller **uttröttbarhet**, efter en infektion.

Är det
PEM?

Mikrob	Infektion	Diagnostisk term	Ungefärlig% som får post-infektiös trötthet	Referens
EBV	Infektiös mononukleos	Postviral trötthet	11% (6 månader) 4% (12 månader)	[79, 131]
<i>Coxiella burnetii</i>	Q feber	Post Q feber trötthet	10-20% (6-12 månader)	[130, 131, 142]
<i>Giardia lamblia</i>	Giardiasis	Post Giardia trötthet	<1% (troligen;12 månader)	[80, 81]
Ross River virus	Ross River virus infektion	Post Ross River trötthet	11% (6 månader), 9% (12 månader)	[91, 131]
Chikungunya virus	Chikungunya virus infektion	Post Chikungunya trötthet (ofta tillsammans med ledvärk)	20% över frekvensen hos kontroller (≥ 12 månader)	[143]
West Nile virus	West Nile virus infektion	Post West Nile trötthet	31% (6 månader)	[93, 95, 96]
Dengue virus	Dengue feber	Post Dengue trötthet	8% (2 månader)	[144, 145]
Ebola virus	Ebola hemorragisk feber	Post Ebola trötthet	Oklart, åtminstone 10% (6 månader)	[92, 146]
SARS coronavirus	Severe Acute Respiratory Syndrome	Post SARS syndrom	Ungefärligen $22/400=6\%$ (≥ 12 månader)	[83]

Långvarig trötthet, eller uttröttbarhet, efter en infektion.

Finns det en gemensam mekanism?

Mikrob	Infektion	Diagnostisk term	Ungefärlig% som får post-infektiös trötthet	Referens
EBV	Infektiös mononukleos	Postviral trötthet	11% (6 månader) 4% (12 månader)	[79, 131]
<i>Coxiella burnetii</i>	Q feber	Post Q feber trötthet	10-20% (6-12 månader)	[130, 131, 142]
<i>Giardia lamblia</i>	Giardiasis	Post Giardia trötthet	<1% (troligen;12 månader)	[80, 81]
Ross River virus	Ross River virus infektion	Post Ross River trötthet	11% (6 månader), 9% (12 månader)	[91, 131]
Chikungunya virus	Chikungunya virus infektion	Post Chikungunya trötthet (ofta tillsammans med ledvärk)	20% över frekvensen hos kontroller (≥ 12 månader)	[143]
West Nile virus	West Nile virus infektion	Post West Nile trötthet	31% (6 månader)	[93, 95, 96]
Dengue virus	Dengue feber	Post Dengue trötthet	8% (2 månader)	[144, 145]
Ebola virus	Ebola hemorragisk feber	Post Ebola trötthet	Oklart, åtminstone 10% (6 månader)	[92, 146]
SARS coronavirus	Severe Acute Respiratory Syndrome	Post SARS syndrom	Ungefärligen $22/400=6\%$ (≥ 12 månader)	[83]

DNA virus

Bakterie

Protozo

RNA virus

RNA virus

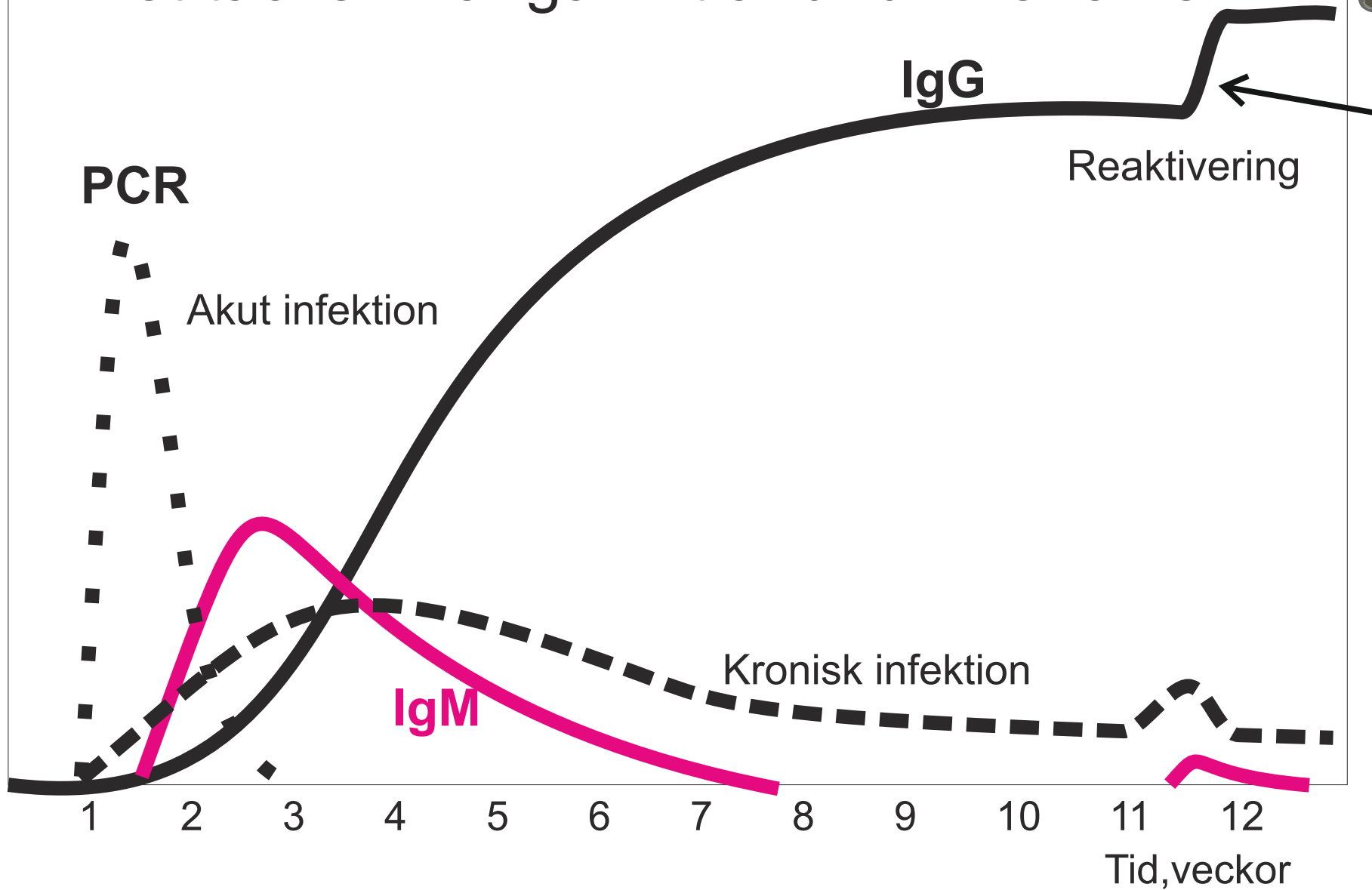
RNA virus

RNA virus

RNA virus

RNA virus

Vår strategi medger retrospektion, vilket täcker många "hit and run" fenomen



Vi har **inte** funnit signifikanta skillnader i antikroppsreaktivitet mellan prover från ME-patienter och kontroller, för

Virus

EBV (>90% av befolkningen är dock sero+)

CMV (50% av befolkningen är sero+)

HHV6 (>90% av befolkningen är dock sero+)

Bakterier

Mykoplasma

Klamydia

Borrelia

Protozoer (Parasiter)

Toxoplasma

(exempel, listan är längre)

Autoantikroppar vid ME/CFS och komorbiditeter

Sjukdom (Fre- kvens vid ME/CFS), referens						
	Fosfo- lipid	Kol- hydrat	Hormon	Hormon receptor	Jonkanal- protein	Annat protein
ME/CFS	Cardiolip in [49]	Ganglio- -side [49]		β-adrenergic and muscarinic cholinergic [202]		HSP60 [103]
Fibromyalgi, FM (35- 73%)[210]					Kalium- kanal	
(hypo)Thyroid- ism, TH (thyroiditis vid cytology, 40%, bred definition på kronisk trötthet)[213]			Thyro- peroxi- dase (TPO) [40]	Thyroid stimulating hormone (TSHR) [214]		
Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome , POTS, och/eller Orthostatic hypertension, OH (27%)[215]				Acetylcholin [216]	Calcium kanal transportör [216]	
Irritable Bowel Syndrome, IBS (35-90%)[26- 28]						vinculin, cytolethal distending cytotoxic toxin B [53]

Autoantikroppar vid ME/CFS och komorbiditeter

Sjukdom (Frekvens vid ME/CFS), referens	Kan ev. förklara dysautonomi					
	Fosfolipid	Kolhydrat	Hormon	Hormon receptor	Jonkanalprotein	Annat protein
ME/CFS	Cardiolipin [49]	Ganglioside [49]		β-adrenergic and muscarinic cholinergic [202]		HSP60 [103]
Fibromyalgi, FM (35-73%)[210]					Kaliumkanal	
(hypo)Thyroidism, TH (thyroiditis vid cytology, 40%, bred definition på kronisk trötthet)[213]			Thyroperoxidase (TPO) [40]	Thyroid stimulating hormone (TSHR) [214]		
Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome , POTS, och/eller Orthostatic hypertension, OH (27%)[215]				Acetylcholin [216]	Calcium kanal transportör [216]	
Irritable Bowel Syndrome, IBS (35-90%)[26-28]						vinculin, cytolethal distending cytotoxic toxin B [53]

Är ME/CFS en autoimmun sjukdom?

Ej bevisat, Witebsky postulaten

(passiv överföring av autoantikroppar och sjukdom till djur) är inte uppfyllda.

Indirekta belägg för autoimmunitet är,

- komorbiditeter där autoantikroppar har hittats
- effekt av rituximab (anti-CD20) indikerar B cells engagemang (tillsammans med effekt av Cyklofosfamid; behöver mer dokumentation)
- tolerans efter hyperimmunisering (stafylokockvaccination) (behöver mer dokumentation)
- likhet med PBC där autoantikroppar har ett känt mål i mitokondrier, men dessa autoantikroppar har inte rapporterats vid ME/CFS
- anamnestiskt är ME/CFS ofta infektionsutlöst

Cytokinförändringar vid ME/FCS

Cytokin	Kroppsvätska	Upp- eller nedregulation	Referens	Kommentar
TGFα	Serum	-	[219]	
TGFβ	Serum	-	[220, 221]	Mest upprepade fyndet
TNFα	Serum	+	[219]	Höjttidigt efter debut
IFN-γ	Serum	+	[219]	Höjttidigt efter debut
IL1α	Serum	+	[219]	Höjttidigt efter debut
Eotaxin1 (CCL11)	Serum	-, +	[219, 220]	Positivt korrelerad med sjukdomsgrad Lågtidigt efter debut
Eotaxin2 (CCL24)	Serum	+	[217]	
Leptin	Serum	-	[224]	Inverst korrelerad med sjukdomsgrad
IL13	Serum	+	[220]	Positivt korrelerad med sjukdomsgrad
IL6	Serum	+	[236]	Höjttidigt efter debut
IL7	Serum	-	[217]	
IL8	Serum	+	[236]	Höjttidigt efter debut
IL10	CSF	-	[222]	
IL16	Serum	-	[217]	
IL17A	Serum	+	[219]	Höjttidigt efter debut
VEGFα	Serum	-	[217]	

Cytokinförändringar vid ME/FCS

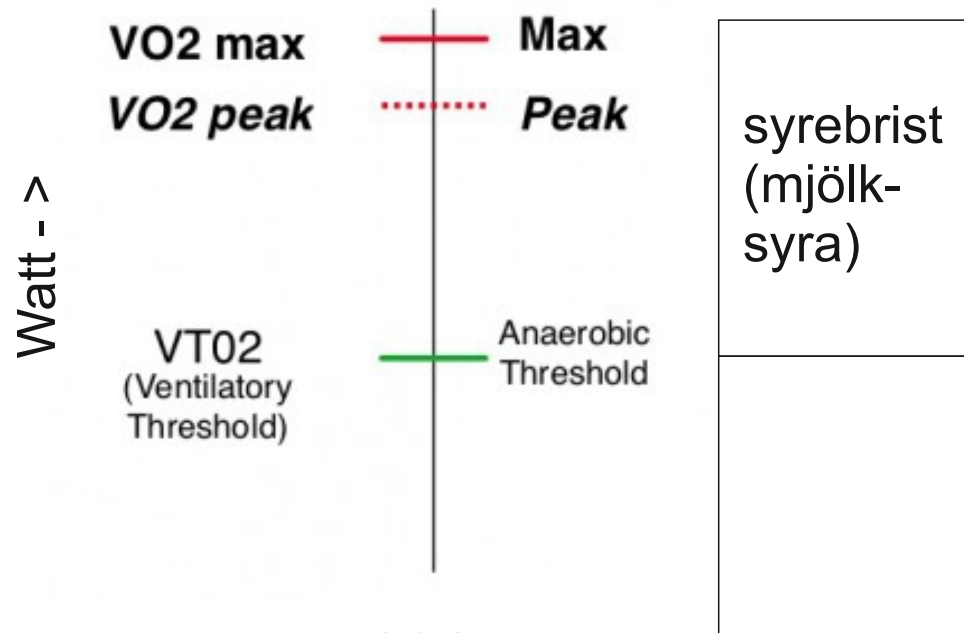
Cytokin	Kroppsvätska	Upp- eller nedregulation	Referens	Kommentar
TGFα	Serum	-	[219]	
TGFβ	Serum	-	[220, 221]	Mest upprepade fyndet
TNFα	Serum	+	[219]	Höjttidigt efter debut
IFN-γ	Serum	+	[219]	Höjttidigt efter debut
IL1α	Serum	+	[219]	Höjttidigt efter debut
Eotaxin1 (CCL11)	Serum	-, +	[219, 220]	Positivt korrelerad med sjukdomsgrad Lågtidigt efter debut
Eotaxin2 (CCL24)	Serum	+	[217]	
Leptin	Serum	-	[224]	Inverst korrelerad med sjukdomsgrad
IL13	Serum	+	[220]	Positivt korrelerad med sjukdomsgrad
IL6	Serum	+	[236]	Höjttidigt efter debut
IL7	Serum	-	[217]	
IL8	Serum	+	[236]	Höjttidigt efter debut
IL10	CSF	-	[222]	
IL16	Serum	-	[217]	
IL17A	Serum	+	[219]	Höjttidigt efter debut
VEGFα	Serum	-	[217]	

Tecken till immuno-logisk avvikelse

ME patienter har en 20% sänkning av VO_2max och anaerob tröskel

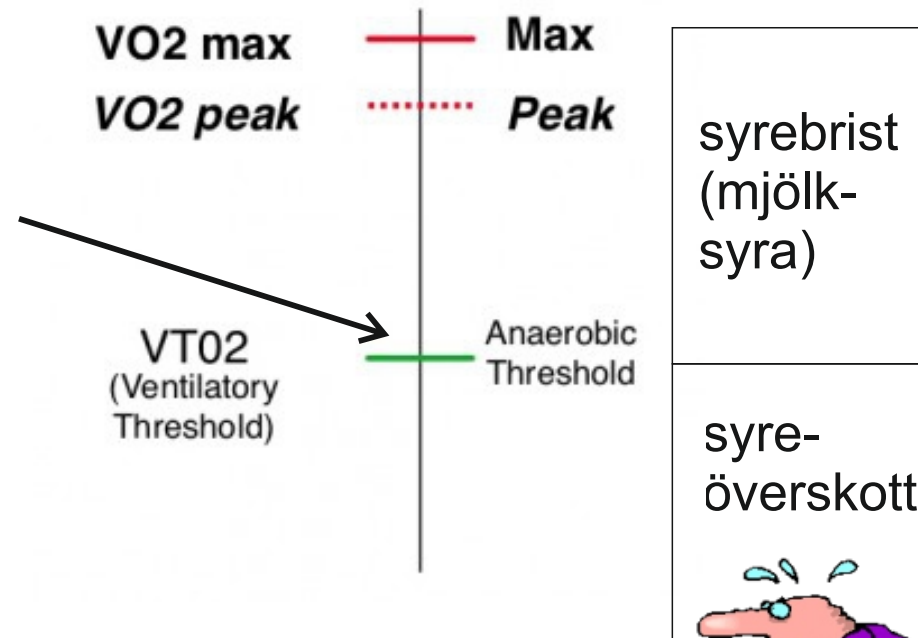
Ergometri dag2 kan ge objektiva data, doch ev. till priset av PEM (försämring, och = cytokinfrisättning Light & Light 2010)

Dag 1



Keller et al 2014,
Snell et al 2004, 2010

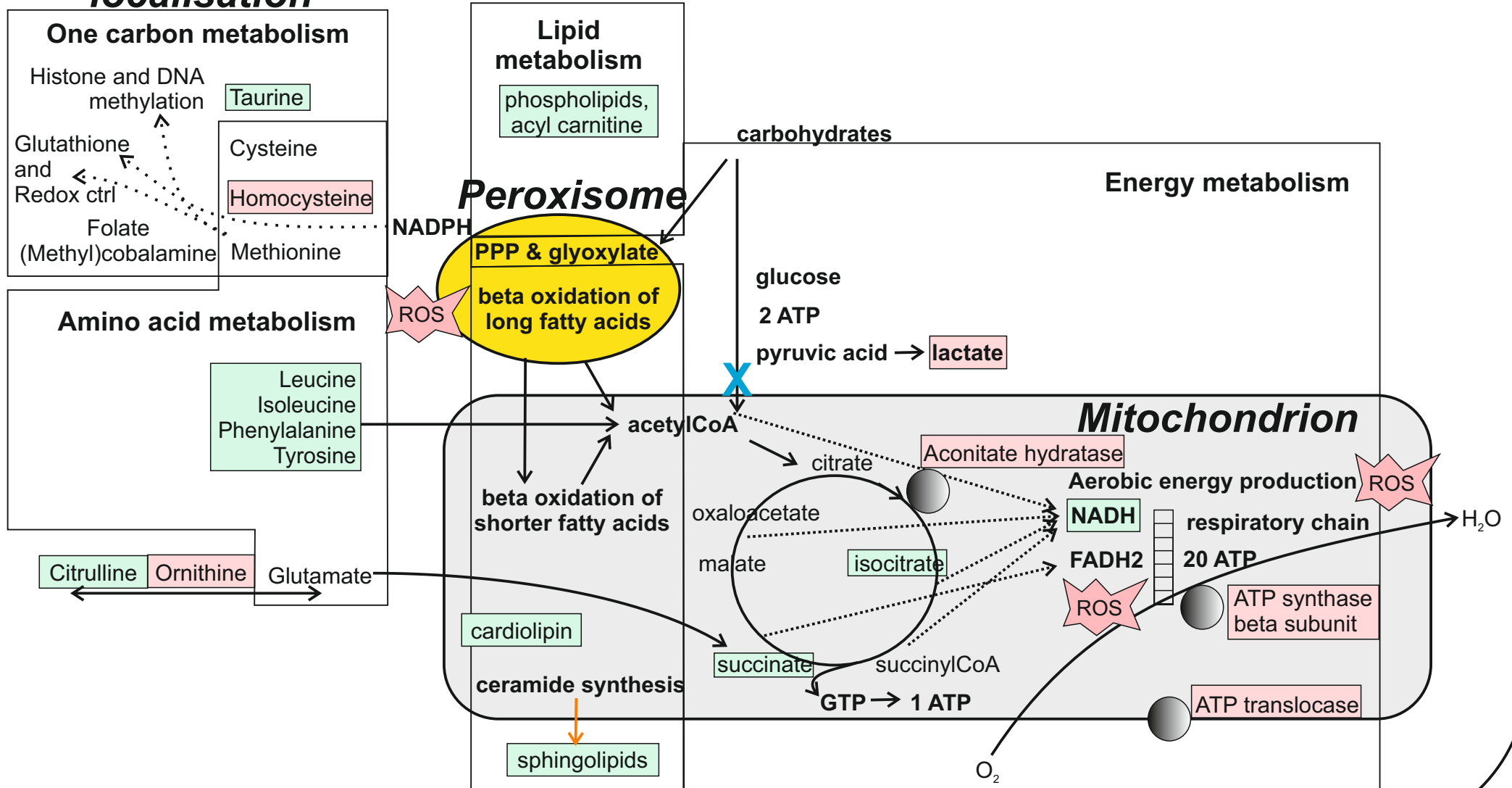
Dag 2



Resultaten visar en onormal **aerob** (mitokondrie-beroende) **energimetabolism** hos **ME patienter**. Det är ovanligt vid andra sjukdomar.

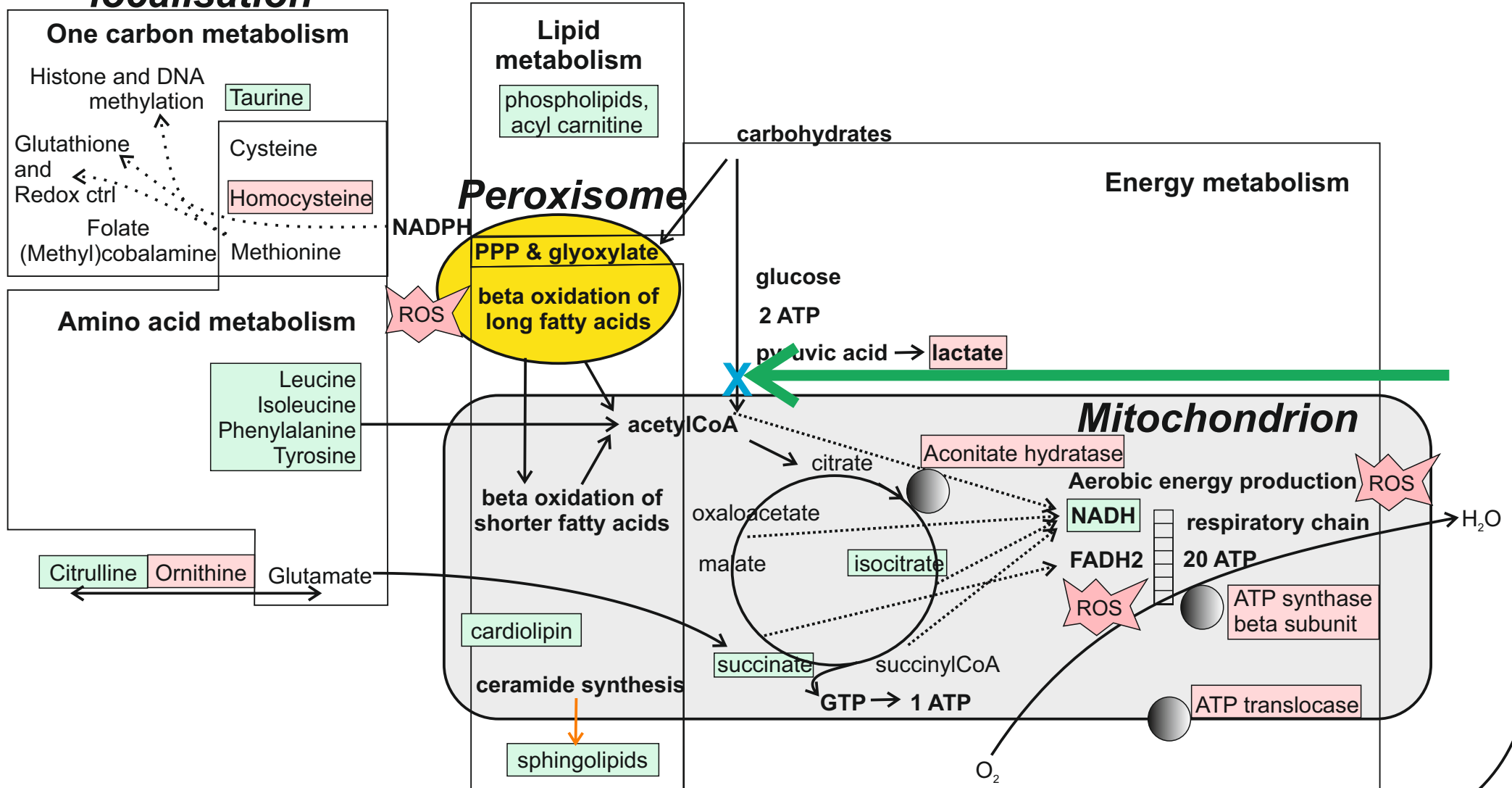
Dysfunktionell energimetabolism vid ME/CFS

Pancellular localisation



Dysfunktionell energimetabolism vid ME/CFS

Pancellular localisation



**Det finns faktorer i
blodet vid ME
som påverkar energi-
omsättningen**

Fluge et al (JCI 2016)

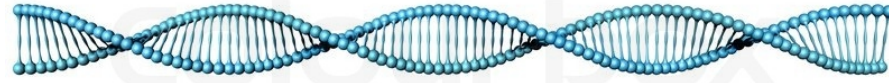
Ron Davis (Youtube)

Hur bra passar kliniska och laboratorie-data till hypotesen?

Föreslagen mekanism	Fynd	Hur bra passar modellen med observation?
Genetisk predisposition	GWAS: ME/CFS specifika SNPs i MAP7, CCDC7 and TCR α [45]. HLA: Ökning av DQA1*01 [43].	Kräver djupare studier. En smittsam mikrob har inte uteslutits.
Ändringar i tarmflora	Minskad diversitet [30, 176, 177]. Divergens koncentrerad till vissa taxa [29, 31].	Kräver djupare studier.
Mikroläckage i tarmen	Ökad halt av lipopolysacckarid (LPS), LPS-bindande protein and sCD14 i blod [30, 177].	Kräver djupare studier.
Autoantikroppar	Ja, men kanske inte sjukdoms-specifika (se Tabell 4)	Kräver djupare studier.
Utlösande antigen stimulus (trigger)	EBV infektion är en vanlig trigger, några andra infektioner också (se Tabell 2).	Kräver djupare studier. Retrospektiv infektionsdiagnos är ofta problematisk.
Autopatiska B cell kloner	Avlägsnande av B celler med anti-CD20 förbättrar 50-60% av ME/CFS patienterna [18-20].	OK, men större studie är nödvändig. Autolog benmärgs-transplantation kunde ge ytterligare bevis.
Defekt tolerisering av autoreaktiva B cell kloner	Ökad frekvens av autoimmun sjukdom och komorbiditeter hos ME/CFS patienter. Minskade nivåer av TGF β i blodet. Effekt av mikrobiell immun. modulering [259, 260, 314].	Kräver djupare studier.
Störning av energi metabolismen	Tydliga evidens för energi-metabol störning [268, 269, 272, 273].	Kräver djupare studier. Relationen till ansträngning behöver tydliggöras.
Autoimmunitet orsakar energi metabol störning	Cirkulerande enegiiinhibitorer (som i PBC) [272, 285].	Molekylär natur av dessa inhibitorer är okänd. Om de är immunoglobuliner, hur når de sina intracellulära mål?

Kort resumé av förklaringsmodellen

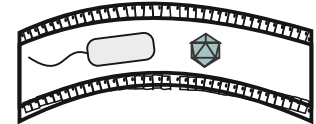
1. Genetisk predisposition



Komorbiditeter, familjeförekomst

2. Onormal "upplärning" av B cell kloner och toleransutveckling berende på tarm-dysbios

IBS?



3. Gradvis utveckling av autoimmuna B cell kloner



Rituximabeffekt toleransutveckling efter staf-vaccin

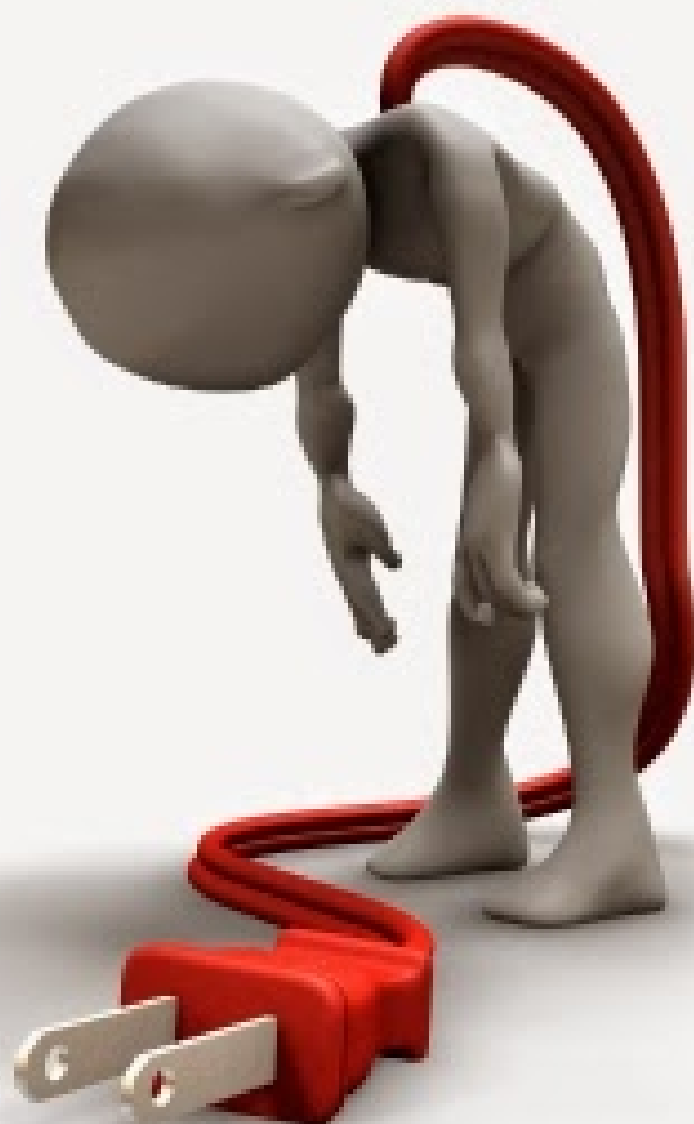
4. Infektioner utlöser en kritisk typ av autoimmunitet som påverkar energiproduktion och/eller hormonreglering



ME/CFS sjukhistoria, cirkulerande inhibitorer

5. Autoimmuniteten blockerar den aeroba energiproduktionen, ledande till defekt muskel och hjärnfunktion

PEM, mjölksyra, ergometri dag 2

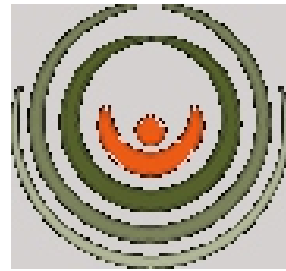


**Mjölk-
syra**

**intracellulär
ATP-brist**

Är detta pudelns kärna?

Tack för stöd från



Solve ME/CFS Initiative



OpenMedicine
Foundation



*energising
ME research*



Stiftelsen Olle Engkvist Byggmästare

Collaborators

Jonas Blomberg¹,
Carl-Gerhard Gottfries²,
Amal Elfaitouri³,
Muhammad Rizwan¹,
Anders Rosén⁴



Gottfries
Clinic





«Helse og livskvalitet hos ungdom med kronisk utmattelse-CFS/ME»



Samarbeidsprosjekt mellom St. Olavs Hospital og Oslo Universitetssykehus
Prosjektleder Overlege i Pediatri Torstein Rø, St. Olavs Hospital

Wenche Ann Similä
Spesialsykepleier med Master i helsevitenskap

DEFEKT
ENERGI
METABOLISME
?

SØVN-
FORSTYRRELSE
IRRITABELTARM
SMERTER

BELASTNINGER
OG
PRESS GIR
STRESS

Utfordrende
for
helsepersonell
og skole på
mange plan

ME, en
utfordrende
diagnose på
mange plan for
pasienten og
familien

Mens vi venter

ANGST
DEPRESJON
SMERTER

HVORDAN FÅ TIL ET
HELSEFREMMENDE
SAMARBEID MED
PASIENTEN OG
FAMILIEN?

KYSSESYSKE
VAKSINASJON
?

GENETIKK
IMMUNOLOGI
BIOMARKØRER
?



ST. OLAVS HOSPITAL
UNIVERSITETSSYKEHUSET I TRONDHEIM

Bakgrunn/Hva vet vi:



- **Fatigue ved CFS/ME**

- ofte større alvorlighetsgrad og lengre varighet enn ved andre sykdommer og tilstander(1).
- kan gi redusert livskvalitet, angst, depresjon og redusert skoledeltagelse (1-4).



ST. OLAVS HOSPITAL
UNIVERSITETSSYKEHUSET I TRONDHEIM

- **Utredning** av CFS/ME hos ungdom gjøres tverrfaglig i spesialisthelsetjenesten i henhold til Helsedirektoratets nasjonale veileder (5)
- **Oppfølging** overføres til primærhelsetjenesten i samarbeid med familie og skole, med tilrettelegging i hverdagen, symptomstring og forebygging av følgesykdommer ettersom kurativ behandling mangler.
- **De aller sykeste** følges av spesialisthelsetjenesten i tillegg.



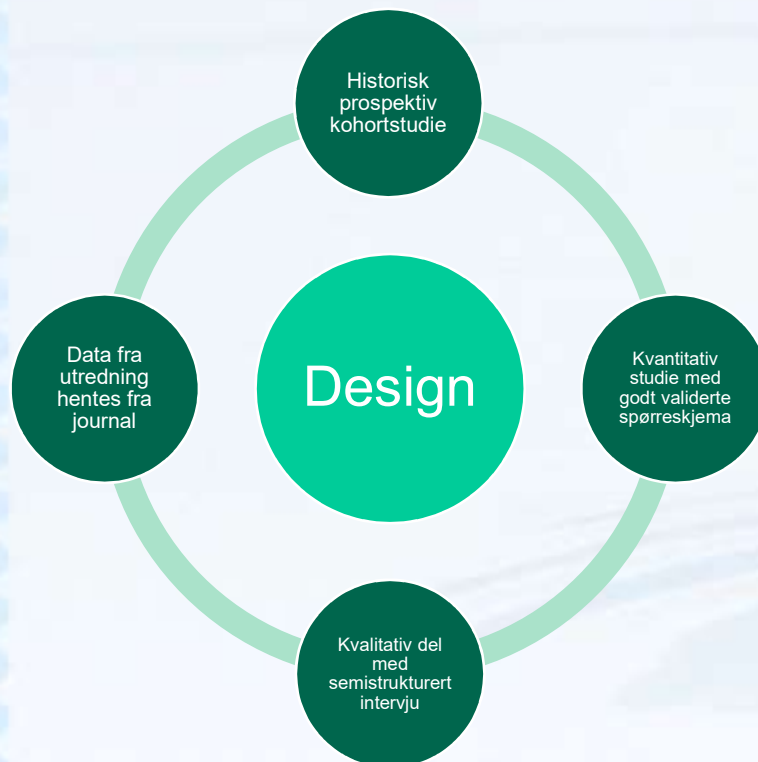


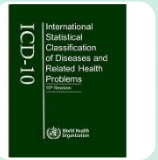
Mål med prosjektet

Hovedmål Undersøke **helse og livskvalitet**
hos ungdom med CFS/ME

Sekundært Undersøke **om faktorer i**
oppfølgingen, som mottatt
helsehjelp og tilrettelegging i
skole, **er assosiert med helse**
og livskvalitet

Metode:



		
12-18 år v/ utredning	G 93.3 CFS/ME	Utredet ved SOHO eller OUS 1.1.2013- 31.12.2017



ST. OLAVS HOSPITAL
UNIVERSITETSSYKEHUSET I TRONDHEIM

Metode forts..

- **Utvalgsstørrelse og styrkeberegning:**

HRQOL

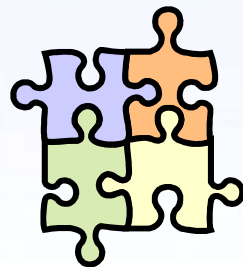


PedsQL.

Items reverseres og gjøres om til en 0-100 skala hvor 0=100, 1=75, 2=50, 3=25 og 4=0.

Mer enn 50 % av svarene missing = ikke fullført.

- Resultatene deles i tertiler, hvor **1/3 med høyest HRQOL analyseres med logistisk regresjonsanalyse mot 1/3 med lavest HRQOL** for å påvise eventuelle korrelasjoner med mottatt helsehjelp og andre faktorer (v hjelp av SPSS)



Minst 25 studiedeltakere i hver tertil (tot 75) vil være tilstrekkelig for å analysere resultat mot historiske kontroller (friske, andre sykdomsgrupper) med styrke 0,80 og signifikansnivå 0,05.

- **Spørreskjema**

- PedsQL generisk skala
- PedsQL flerdimensjonal trøtthetsskala
- EQ-5-DY
- EQ-5D-5L
- MFQs (Mood and Feelings Questionnaire – kortversjon)
- De Paul University Fatigue Questionnaire – pediatrik versjon



- **Intervjuguiden** er utarbeidet av tverrfaglig team og brukerrepresentant

- **Kvalitativt design:**

- For kvalitativ del av studien rekrutteres deltakere inntil det ikke fremkommer signifikant ny informasjon.
- Intervjuene analyseres med Grounded theory (6), og med et salutogent perspektiv for å finne faktorer som kan påvirke helsen positivt eller negativt (7, 8).

- **Datainnsamling:**

- Data for hver deltager innsamles en gang via pasientjournal, spørreskjema og eventuelt intervju.



Samarbeid med ME foreninga

- Tilbud fra ME foreninga om å «reklamere» for prosjektet på hjemmeside og facebooksider.
- Dialogmøte med ME foreninga 11.9.17.
Brukerrepresentant var også med på møtet.
Tilbakemelding om at ME foreninga er positive til prosjektet.

Inkluderingsprosessen og datasamling

- 63 inkluderte så langt, en del utfylte spørreskjema er kommet inn og intervjurunde er i gang.
- Stor interesse blant ungdommene til å bidra med sin kunnskap for å hjelpe andre som kommer etter.
- Alle deltagere svarer på spørreskjema, ikke alle blir intervjuet.
- Alle >16 år har til nå sagt ja til at foreldre kan svare på foreldreversjoner av PEDSQL og MFQ
- Foreldre ønsker å bidra der barna er for syke til å bidra selv. Intervju med foreldre med samme intervjuguide, gir mye info om oppfølging i skole og helsevesen.

Helse for alle i 2020

Hva kan vi gjøre for å komme i riktig retning for denne pasientgruppen?



ST. OLAVS HOSPITAL
UNIVERSITETSSYKEHUSET I TRONDHEIM

Hva er det vi gjør riktig og hva må endres?

- Møter vi pasienter og foreldre på riktig måte?
- Hvordan kan helsepersonell gå veien med pasientene, lære om sykdommen sammen med dem og hjelpe dem å finne løsninger som ivaretar og bygger helse framfor å øke belastningen på barnet og familien?
- Hvordan øke kompetansen i skolene?

Referanser

- 1.Lai JS, Stucky BD, Thissen D, Varni JW, DeWitt EM, Irwin DE, et al. Development and psychometric properties of the PROMIS((R)) pediatric fatigue item banks. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2013;22(9):2417-27.
- 2.Nijhof SL, Maijer K, Bleijenberg G, Uiterwaal CS, Kimpfen JL, van de Putte EM. Adolescent chronic fatigue syndrome: prevalence, incidence, and morbidity. *Pediatrics*. 2011;127(5):e1169-75.
- 3.Crawley EM, Emond AM, Sterne JA. Unidentified Chronic Fatigue Syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) is a major cause of school absence: surveillance outcomes from school-based clinics. *BMJ Open*. 2011;1(2):e000252.
- 4.Winger A, Kvarstein G, Wyller VB, Ekstedt M, Sulheim D, Fagermoen E, et al. Health related quality of life in adolescents with chronic fatigue syndrome: a cross-sectional study. *Health and quality of life outcomes*. 2015;13:96.
- 5.Helsedirektoratet. CFS/ME: Nasjonal veileder - Utredning, diagnostikk, behandling, leie og omsorg 2015 [Available from: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonal-veileder-pasienter-med-cfsme-utredning-diagnostikk-behandling-pleie-og-omsorg>].
- 6.Creswell JW. *Qualitative inquiry & research design. Choosing Among Five Approaches*. : SAGE Publications Inc.; 2007.
- 7.Antonovsky A. *Helsens mysterium*: Gyldendal Norsk Forlag; 2012.
- 8.Lindström B, Eriksson, M. *The Hitchhikers guide to salutogenesis*. : Folkhälsan research center, Finland. ; 2010.
- 9.Murdock KW, Wang XS, Shi Q, Cleeland CS, Fagundes CP, Vernon SD. The utility of patient-reported outcome measures among patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2016.
- 10.Reinfjell T, Diseth TH, Veenstra M, Vikan A. Measuring health-related quality of life in young adolescents: reliability and validity in the Norwegian version of the Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 (PedsQL) generic core scales. *Health and quality of life outcomes*. 2006;4:61.
- 11.Varni JW, Burwinkle TM, Katz ER, Meeske K, Dickinson P. The PedsQL in pediatric cancer: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales, Multidimensional Fatigue Scale, and Cancer Module. *Cancer*. 2002;94(7):2090-106.
- 12.Ravens-Sieberer U, Wille N, Badia X, Bonsel G, Burstrom K, Cavrini G, et al. Feasibility, reliability, and validity of the EQ-5D-Y: results from a multinational study. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2010;19(6):887-97.
- 13.Thapar A, McGuffin P. Validity of the shortened Mood and Feelings Questionnaire in a community sample of children and adolescents: a preliminary research note. *Psychiatry Res*. 1998;81(2):259-68.

AUTOIMMUNITET OG METABOLISME VED ME/CFS

ME/CFS Forskningskonferanse 20.-21.11.17
Olav Mella, Kreftavdelingen HUS og UiB

ER DET VIRKELIG HOLDEPUNKTER FOR AUTOIMMUNITET VED ME/CFS ?

- Det er få seriøse forskere som benekter immuninvolvering ved ME
- Relasjonen immuninvolvering og autoimmunitet er ikke skarp (eks. autoantistoffer – forekomst i lave mengder hos friske)
- ME: tegn til aktivering av oksydativt og nitrosativt stress, aktivering av proinflammatoriske signalveier
- Samtidig ikke en klassisk autoimmun mekanisme (ingen klare betennelsestegn ved histopatologisk undersøkelse av vev). Kjente autoantistoffer ikke assosiert med sykdommen

ARVELIGHET FOR AUTOIMMUNITET OG ME?

- Genetisk disposisjon for ME i befolkningstudier: 2,7 x hos førstegradsslektninger, 2,3 x hos annengradsslektninger
- I egne studier: tilsynelatende overhyppighet av etablerte autoimmune sykdommer hos slektningene
- Kvinner affisert 3-4 x så hyppig som menn, kvinnelig overhyppighet sett ved de fleste autoimmune sykdommer
- Vi leter etter disponerende genvarianter i familier med klar overhyppighet av ME. Tror på disposisjon og utløsende begivenhet (ofte infeksjon eller annen immunologisk begivenhet)

CYTOKINER

- Småmolekylære stoffer som påvirker omgivende cellers oppførsel
- Sykdommen arter seg cytokinmessig forskjellig avhengig av tid etter debut (Hornig et al. 2015). Sannsynligvis store interindividuelle variasjoner – gjør det vanskelig å finne et konsistent mønster
- Relativt stor studie (Montoya et al. 2017) viser at to cytokiner (TGF-beta og resistin) skiller pasienter og kontroller. 17 av de 51 cytokiner undersøkt assosiert med sykdommens alvorlighet)
- Mange pasienter har en klassisk ME-klinikk, men små/ingen cytokinutslag. Derfor vanskelig å slutte klar sammenheng mellom cytokiner og klinikk. NB! Cytokiner er typisk produsert lokalt mot lokale prosesser – ikke systemiske (vanligvis målt i blod)

B-LYMFOCYTTER OG ME

- Egen interesse for ME startet med observasjon av pasienter som overraskende ble betydelig bedre etter cytostatikabehandling. Tolket som mulig effekt på B-cellene – valgte å gå videre med B-celle deplesjon fordi det fantes en metode vi kunne spesifikt se på en bestemt del av immunsystemet
- NCI-studie viser overhyppighet av en kreftform: non-Hodgkin B-celle lymfom (marginalcelle lymfom – assosiert med kronisk immunaktivering som infeksjon). Taler for underliggende overaktivitet i immunsystemet – i B-lymfocytterne
- Vi har publisert en studie hvor BAFF (regulerer B-cellenes modning) har forhøyede verdier hos ME pasienter sammenlignet med normale. APRIL er normal
- Data fra rituximab intervensjon kunne tale for at en undergruppe av ME-pasienter kan oppleve symptombedring etter B-celle deplesjon

KJENTE FORHOLD VED ME

- ME/CFS pasienter tenderer til å nå anaerob terskel ved lavere arbeidsbelastning enn friske. Laktat økning ved lav belastning, spesielt ved gjentatt belastning to påfølgende dager
- Laktat (melkesyre) økning i cerebrospinalvæsken ved radiologiske undersøkelser
- Tendens til lavere blodvolum enn friske, også lavere cerebralt blodvolum
- Lavere blod flow i prefrontal cortex etter belastning. Laktatøkning ved aktivitet
- Dysregulering av autonome nervesystem. Ortostatisk intoleranse. Sympatikusaktivering

HVA ER SAMMENHENGEN MELLOM IMMUNSYSTEMET OG PASIENTENES SYMPTOMER?

- Vår inngang i feltet var terapeutisk, etterhvert vel så fokusert på å forstå de symptomer som gir pasientenes typiske symptomer
- ME må være en systemsykdom: vanskelig å forklare alle symptomer i mange organsystemer uten at noe subcellulært (i de fleste av kroppens celler) eller et vidt utbredt system er involvert
- Et slikt system kunne være det vaskulære – blodstrømsreguleringen. Mange pasienter har tegn til sirkulasjonsforstyrrelser i hud. Forstyrrelser i autonome nervesystem eller i karene selv?

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

International Journal of Cardiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijcard

Letter to the Editor

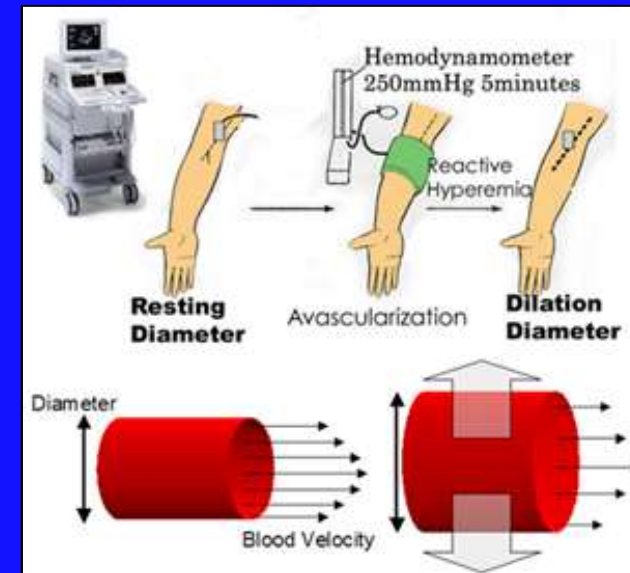
Large and small artery endothelial dysfunction in chronic fatigue syndrome[☆]

David J. Newton^{a,*}, Gwen Kennedy^a, Kenneth K.F. Chan^a, Chim C. Lang^b, Jill J.F. Belch^a, Faisal Khan^a

^a Vascular and Inflammatory Diseases Research Unit, Institute of Cardiovascular Research, University of Dundee, Dundee, UK

^b Department of Clinical Pharmacology, Institute of Cardiovascular Research, University of Dundee, Dundee, UK

2011



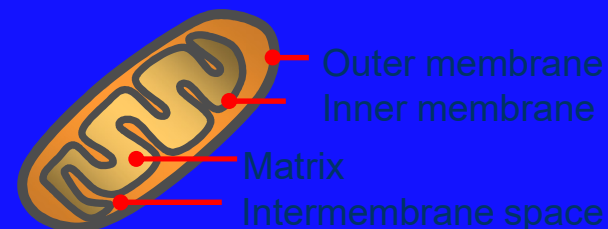
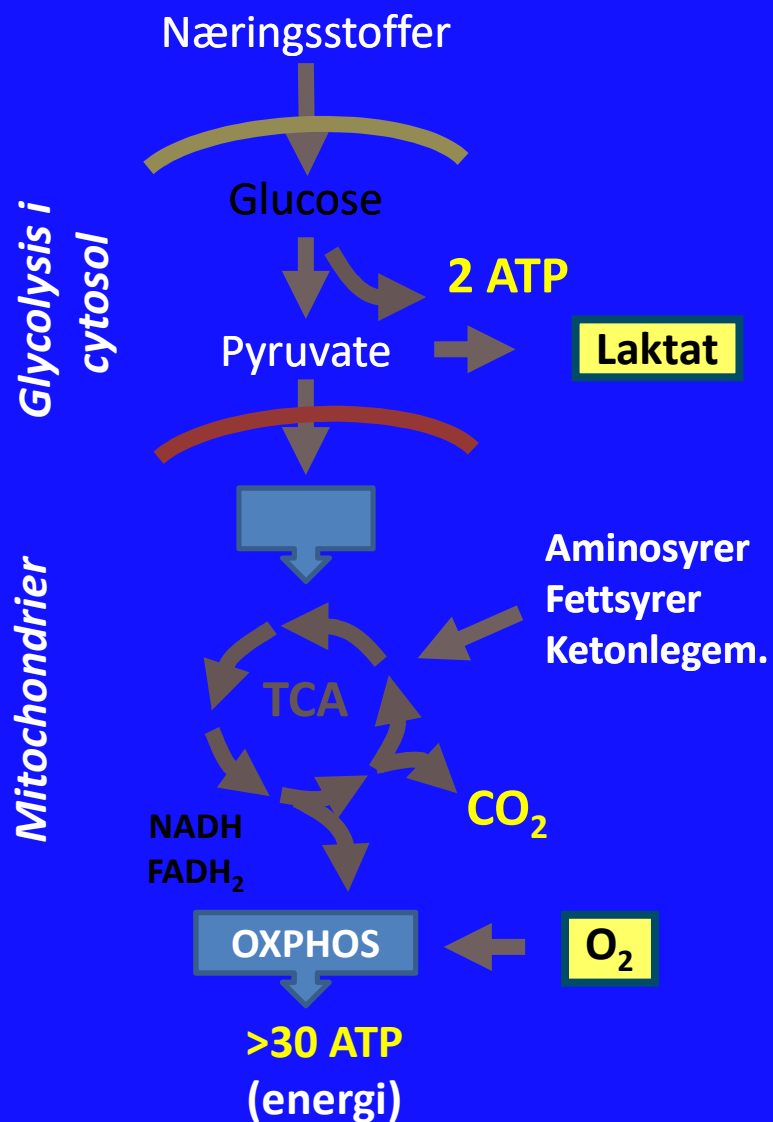
Flow-mediated vasodilation (FMD) måler dimensjon av arterien og evnen til ekspansjon etter avklemning – vist å være mindre hos ME-pasienter i skotsk studie (Newton). FMD avspeiler endotelcellenes evne til å lage gassen nitrogenoksyd, som får glatte muskelceller i karveggen til å slappe av – blodkaret utvider seg

Vi undersøkte dette med ultralyd metodikk hos ME pasienter i studier: bekreftet at pasientene hadde et FMD problem

KAN DE ÅPENBARE SVIKTENDE FUNKSJONER AVSPEILES I METABOLSKE PRØVER?

- Amerikansk materiale indikerer at ME-pasienter har en hypometabolsk tilstand (Naviaux et al 2016)
- Japansk studie indikerte nedsatt mengde av noen metabolitter som er del av TCA (Krebs syklus), indikerte lav produksjon av ATP
- Det største pasientmaterialet (Fluge et al 2016) viste klare tegn til problemer med energiproduksjonen – selektiv, kjønnsavhengig forbruk av selekterte aminosyrer som er involvert i Krebs syklus. Tolket som en hemning av et enzym-kompleks som styrer nedbrytning av glukose til pyruvat (PDH-komplekset)

Sentrale energiveier

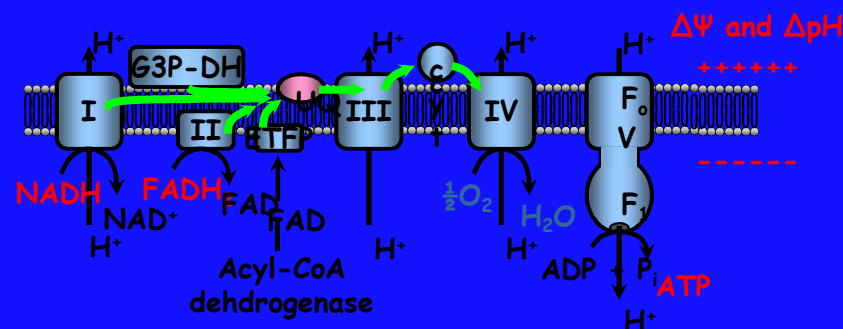


Many steps and enzymes involved

Example: Glucose metabolism omsatt til ATP.

Glycolysis (9 steps), Lactate dehydrogenase,
Mitochondrial pyruvate carriers,
PDH with 3 enzymes, 5 cofactors
PDH stimulators and inhibitors
Tricarboxylic acid (TCA cycle) (8 steps)
Oxidative phosphorylation (many enzymes)
ATP synthase

Metabolsk obstruksjon av de sentrale veier i energiproduksjonen i cellene (mitokondriene)



METABOLISMESTUDIER

- Enzymsystemet som styrer aktiviteten av PDH var oppregulert -> hemning
- Vi kartlegger en annen cellulær energikilde enn glukose og aminosyrer: fettstoffer. Biobankdataene våre (mye basert på RituxME-pasientene) taler for (det samme som vi viste i JCI Insight) at det letes etter alternative energikilder (aminosyrer og fettstoffer) fordi glukosenedbrytning ikke produserer nok ATP etter kroppens vekslende behov
- Våre *in vitro* data viser at serum fra et begrenset utvalg av ME-pasienter påvirker normale muskelceller. Understøtter cellenes respirasjon i hvile, er muligens en kompensasjonsmekanisme for et sviktende energistoffskifte. Under betingelser av stress bidrar serumfaktorene til betydelig øket laktat (melkesyre) produksjon. Vel forenelig med PDH hemning

SAMMENHENG METABOLISME – KLINIKK?

- Forklarer pasientenes opplevelse (og de målte verdier) av melkesyreopphopning i muskulatur under små anstrengelser (det produseres ikke nok ATP i forhold til behov, slik at alternativ og ineffektiv nedbrytningsvei for glukose brukes – overproduserer laktat)
- Kan forklare høye laktatverdier i hjernen funnet ved radiologisk teknikk
- Kanskje den påviste endoteldysfunksjonen og kareffektene har sammenheng med PDH-hemning i de glatte muskelceller i blodkarveggen, kanskje også PEM, sensorisk hypersensivitet m.m.

Vi har foreløpig ikke funnet linken mellom immunsystemet og PDH-hemningen

DE KLINISKE STUDIER

- RituxME: dobbelt-blindet, placebo-kontrollert intervensjonsstudier, med B-celledepleksjon i den aktive arm
- Godt gjennomført studie med høy kvalitet på data. Konsistente resultater over de fem sentrene. Hovedendepunktet er negativt, dvs. at vi i en dobbelt-blind setting ikke kan vise at B-celle depleksjonen (slik den var gjort i studien) påvirker sykdomsforløpet i signifikant grad
- CycloME: åpen fase II studie med cyclofosfamid gitt 6 x med 4 ukers intervall (observasjon/registrering i 18 mnd.). Gode data, er i tenkefase med henblikk på hvordan vi skal gå videre



Cooperation and support since 2011:

The Kavli foundation

Very important for our possibilities to do research

Support also for (RituxME trial):

The Norwegian Research Council

MEandYOU Foundation

The Norwegian ME Association

The Regional Health Trusts in Norway

Systematisk litteratursøk med sortering om årsaks- og risikofaktorer Kronisk utmattelsessyndrom CFS/ME

Oslo november 2017

Lillebeth Larun, Inger Johanne Bakken, Kjetil Gundro Brurberg
Signe Agnes Flottorp, Ingvild Kirkehei, Kari Tveito, Siri Mjaaland
Folkehelseinstituttet

Oppdrag fra NFR

Levert systematisk
litteratursøk
oversikt over
oversikter

Kartlegge
primærstudier om
etiologi

2016



**Forskning på årsak til og behandlingseffekt
av kronisk utmattelsessyndrom CFS/ME**

Litteratursøk med sortering

Risiko- og årsaksfaktorer

Predisponerende

Utløsende

Vedlikeholdende

Organisering

- Prosjektgruppe med forskere fra FHI
- Referansegruppe med representanter fra ME-foreningen
- Godkjenning

Identifisere søketermer

- Emneord og fritekstord fra
 - årsakslitteratur
 - litteratur om CFS/ME
 - databasenes emneord
 - informasjonsvitenskapelig litteratur
- Referansegruppe og prosjektgruppe
- Kvalitetssikring av søket hos annen forskningsbibliotekar

Databaser

- MEDLINE,
- Embase,
- Amed,
- PsycINFO,
- Cochrane CENTRAL,
- CINAHL,
- ISI Web of Science

	EKSEMPLER PÅ SØKEORD
CFS/ME	Emneord: fatigue syndrome, chronic Fritekstord: chronic fatigue syndrom or myalgic encephal* or systemic exertion intolerance
AND	
Filter for årsaksstudier	Emneord: causality Fritekstord: etiology or risk or causation or factors or association or pathogen or cohort or case control

MEDLINE (Ovid)

Dato: 28.8.2017

Søketreff: 4662

1. Fatigue Syndrome, Chronic/
2. (chronic fatigue syndrome or myalgic encephal* or "CFS/ME" or "ME/CFS" or systemic exertion intolerance).tw.
3. 1 or 2
4. (etiolog* or aetiol* or correlation* or risk* or cause* or causation* or causal* or etiopatho* or aetiopatho* or pathogen* or ((enabl* or predespos* or reinforc* or precipit* or protect*) adj3 factor*) or epidemiol* or determinant* or predict* or correspond* or associat* or originat* or correlat* or trigger* or induced or predisposed or mechanism* or relationship* or comorbidit*).tw.
5. factor*.ti.
6. exp causality/
7. et.fs.
8. (cohort* or case control*).mp. or exp Cohort studies/ or exp Epidemiologic Studies/ or ((longitud* or prospective* or retrospective* or follow-up or epidemi* or observation*) adj3 (study* or analys* or evaluation*)).tw.
9. or/4-8
10. 3 and 9
11. ((virus* or infection* or personalit* or lifestyle* or mononucleos* or stress or influenza or common cold or trauma* or inflammation* or psychiatr* or vaccin* or immune* or post-infect* or cytokine*) and (chronic fatigue syndrome or myalgic encephal* or "CFS/ME" or "ME/CFS" or systemic exertion intolerance)).ti.
12. (*Genetic Phenomena/ or *Genetics/ or *Heredity/ or exp *Virus Diseases/ or exp *Viruses/ or

Sortere primær studier

Velge ut basert på tittel og sammendrag

Beskrive dato, land, diagnosekriterier,
antall inkluderte studier

Kategorisere i henhold til ulike typer
årsaks- og risikofaktorer

Seleksjonskriterier

Populasjon	Pasienter med CFS/ME
Sammenlikning	Pasienter uten CFS/ME
Eksposisjon	Mulige predisponerende, utløsende og vedlikeholdende årsaks- og risikofaktorer
Studiedesign	Kohortstudier Kasuskontrollstudie,
Språk	Alle

Utvelgelse

Pilotering av
seleksjonskriterier

Utvelgelse på tittel og
sammendrag av to
personer uavhengig av
hverandre

Identifisert 7385
referanser

The screenshot shows the 'Review Summary' page of a study selection tool. The header includes the project name 'CFS/ME and aetiology', a search bar with 'Find a study', and a user profile 'Lillebeth Larun'. Below the header, there are buttons for 'Settings', 'PRISMA', and 'Export'. The main content area displays a flowchart of the study selection process:

- Import references:** Includes a link to 'previous imports' and an 'Import' button.
- IMPORT HISTORY:** Shows a timeline entry 'a month ago' with '7325 studies added to title and abstract screening' and '60 duplicates removed'.
- Title and abstract screening:** Shows '1131 irrelevant' studies and '6012 studies to screen'.
- Full text screening:** Shows '0 excluded' studies and '182 studies to select'.
- Extraction:** Shows '0 extracted' studies and '0 studies to extract'.



European Network on
Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome

(EUROMENE)

Presentasjon av Euromene

v Elin B Strand

Nasjonal Kompetansetjeneste for CFS/ME,
ME-konferanse 20. og 21. november 2017

COST

- COST (European Cooperation in Science and Technology)
- Samarbeid, EU og andre land i Europa (37 land)
- Også åpne for andre land
- Hensikt å legge til rette for teknologiske og vitenskapelige gjennombrudd som fører til nye konsepter og produkter
- Finansierer forskernettverk: workshops, konferanser, korttidsforskningsopphold, publisering og evaluering
- Finansierer ikke selve forskningen
- Forskere fra alle fag og kategorier kan søke om å opprette Cost aksjoner (akademia, forskningsinstitutt, næringsliv og forvaltning)
- Problemstilling som man allerede er i gang med å forske på

COST Action 15111 EUROMENE

- Forskere søker COST om å få opprette forskernettverk
 - Søknad i desember 2014, Anerkjent i oktober 2015
 - Midler til 21.04.2020 (500000 Euro , ca 4,5 mil NKR)
 - Oppstart:smøte 21.04.16 (Brussel),
 - Nov 2017:18 ulike land fra Europa (Belarus)
- Cost Action («aksjoner»)
 - **EUROMENE , Cost action 15111**
- **MC** (Management Comitee) – en styringsgruppe for det enkelte nettverk
- NFR v nasjonal COST koordinator oppnevner representanter til MC for hver COST aksjon i Norge
- Nasjonale representanter (2 personer/m vara):
 - Elin B Strand, PhD, Nasjonal Kometansetjeneste for CFS/ME (NKT CFS/ME)
 - Anne Marit Mengshoel , professor Universitetet i Oslo
- Vara:
 - Ingrid Helland, PhD, leder NKT CFS/ME
 - Inger Johanne Bakken, FHI
- Hver aksjon oppretter egne **arbeidsgrupper**
 - **6 arbeidsgrupper i Euromene**

MC representantenes oppgaver:

- Representerer Norge, koordinere norsk aktivitet i nettverket
- Formidle relevant kunnskap og informasjon fra aksjonen til andre aktuelle forskningsmiljø i Norge, gjerne gjennom etablering av nasjonale nettverk
- Stimulere til bred norsk deltagelse i aksjonen, ved å arbeide for at andre aktuelle forskningsmiljø trekkes inn
- Sørge for at norske forskere som ønsker kan få anledning til å delta i aksjonens arbeidsgrupper der dette er relevant, eller på annen måte trekkes inn i arbeidet
- Holde kontakt med de andre norske deltagerne i aksjonen (varamedlemmer, medlemmer av arbeidsgruppen, medlemmer av nasjonalt nettverk), be om deres råd i relevante saker før MC møtene samt informere om utviklingen av aksjonen i MC møtene



COST Action 15111 EUROMENE

Objective

The main objective of the Action is the establishment of a sustainable integrated network of researchers in Europe working in the field of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS), this way tackling the research challenges arising from unknown aetiology, clinical variability, lack of diagnostic biomarkers and limited treatment options, high associated socio-economic burden



EUROMENE Proposal

oppgaver

Å samle inn populasjonsbaserte data på ME/CFS pasienter

Å etablere en synkronisert Europeisk database

Å finne potensielle bemarkører ved å samkjøre infrastrukturer

Å enes om en ME/CFS case definition til forsknings, forebyggings- og behandlings retningslinjer

Å vise og vurdere samfunnsmessige og økonomiske konsekvenser av ME/CFS

Management CA 15111 EUROMENE

MC Chair: Prof Modra Murovska (Latvia)

MC Vice-chair: Dr Eliana Lacerda (UK)

WG1 Epidemiology

- Dr Jesus Castro (Spain)

WG2 Biomarkers

- Prof Carmen Scheibenbogen (Germany)

WG3 Socio-economics

- Prof Derek Pheby (UK)

WG4 Clinical research/diagnostic criteria

- Dr Elin B Strand (Norway)

WG5 Conferences, seminars, training schools

- Prof Evelina Shikova-Lekova (Bulgaria)

WG6 Dissemination & patient involvement

- Dr Lorenzo (Lorusso Italy)

Møter så langt

- Brussel, 21. april 2016
 - oppstartsmøte
- Riga 29-30 September 2016
 - MC meeting, CG meeting, WG meeting
- Berlin 27 January 2017
 - One-day Working group meeting about synchronization progress
- Barcelona 16-17 March, 2017
 - Second CG meeting, WG meeting, First Workshop
- Beograd 6. sept 2017
 - One-day Working group meeting about synchronization progress, focus WG 1

Hva er gjort så langt

- **WG1:** forbereder review artikkel på prevalens/insidens av CFS/ME i Euromene landene
- **WG 2:** publisert en review artikkel
- **WG 3:** Ser på den økonomiske byrden både samfunnsmessig og individuelt, finner lite, vil finne ut av hvordan kartlegge dette
- **WG4:** gjennomført en undersøkelse blant Euromene landene
- **WG 5:**
 - **STSM (Short term Scientific Missions)**

Amount per STSM:		2500 EUR
Number of foreseen STSMs:	3	7500 EU
 - Title: **Training school on-omics and bioinformatics in ME/CFS research**
Dates: 17/07/2017 - 22/07/2017
Location: 15 deltagere, Pavia (Italy)
- **WG 6:** web side

WG 2: Publisert review på biomarkører

Scheibenbogen et al. *J Transl Med* (2017) 15:162
DOI 10.1186/s12967-017-1263-z

Journal of
Translational Medicine

REVIEW

Open Access



The European ME/CFS Biomarker Landscape project: an initiative of the European network EUROMENE

Carmen Scheibenbogen^{1*}, Helma Freitag¹, Julià Blanco^{3,4}, Enrica Capelli^{5,6}, Eliana Lacerda⁷, Jerome Authier⁸, Mira Meeus^{9,10,11}, Jesus Castro Marrero¹², Zaiga Nora-Krukle², Elisa Oltra^{13,14}, Elin Bolle Strand^{15,16}, Evelina Shikova¹⁷, Slobodan Sekulic¹⁸ and Modra Murovska²

Abstract

Myalgic encephalomyelitis or chronic fatigue syndrome (ME/CFS) is a common and severe disease with a considerable social and economic impact. So far, the etiology is not known, and neither a diagnostic marker nor licensed treatments are available yet. The EUROMENE network of European researchers and clinicians aims to promote cooperation and advance research on ME/CFS. To improve diagnosis and facilitate the analysis of clinical trials surrogate markers are urgently needed. As a first step for developing such biomarkers for clinical use a database of active biomarker research in Europe was established called the ME/CFS EUROMENE Biomarker Landscape project and the results are presented in this review. Further we suggest strategies to improve biomarker development and encourage researchers to take these into consideration for designing and reporting biomarker studies.

Keywords: Biomarker, ME/CFS, European network, Landscape project, Diagnostic, Autoantibodies, Autoimmunity, B cell, Cytokines, Viral

Konklusjon:

- ikke er noen immunologisk, neurologisk eller metabolsk markør som kan brukes i diagnostisering av CFS/ME
- Små studier, ikke-matchede, mangler kontrollgrupper, bruker ulike diagnosekriterier

WG4: diagnostisering/kliniske aspekter: å utvikle en Europeisk standard for diagnostisering og behandling

- å se om det finnes retningslinjer mht bruk av kriterier for å diagnostisere CFS/ME, se på effekt av behandlinger, anbefalinger mht behandling og rådgivning som gis og hvilke data som finnes på det nevrologiske bildet av pasientgruppen i de ulike europeiske land.
- Gjennomføre en undersøkelse om hva som finnes av nasjonale veiledere, nasjonale registre, biobankmateriale, bruk av diagnosekriterier og tiltak for ME pasienter i de involverte Europeiske landene
- Grunnlag for valg av felles diagnosekriterier, kartleggingsmetoder til bruk fortrinnsvis i forskning, men også kliniske tilnærminger

Resultater: N=14 land (15)

- Nasjonale retningslinjer for diagnostisering: 4, UK, Italia, Spania og Norge
- Diagnosekriterier: Canada og Fukuda (3), Oxford, ICD-10
- Kartleggingsmetoder: stor variasjon i hva som kartlegges, metoder og hvem som gjør det (lege)
- Psykososialkartlegging: 7
- Nevropsykologisk testing: 3
- Nasjonale retningslinjer for tiltak/mestring: 6, CBT,GET (5) aktivitetsregulering/pacing/mind-body strategier (3)
- Nasjonale registre: (4)
- Nasjonal finansiering av forskning: (5)
- Biobank: (6)

Forslag til kriteriesett og kartleggingsmetoder

- **Canadian Consensus Criteria 2003** (Fukuda/IOM)
- Exclusion (Canada criteria, Reeves et al 2003)
 - Somatic examination
 - Psychiatric/psychological examination
- **Symptom registrations**
 - DePaul Symptom Questionnaire
 - SF-36 (free version)
 - HADS
- Assessments/questionnaires for other health information (survey)

WG 6: Nettside: <http://www.euromene.eu>

Home



Home

Home

[Cost ACTION](#)

[IMPACT](#)

[IMPLEMENTATION](#)

Home



1 Belarus	10 Norway
2 Belgium	11 Romania
3 Bulgaria	12 Serbia
4 Denmark	13 Spain
5 Finland	14 Sweden
6 France	15 United Kingdom
7 Germany	16 Ireland
8 Italy	17 The Netherlands
9 Latvia	18 Portugal

Welcome to the EUROMENE website!

EUROMENE is the acronym for European Network on ME/CFS, which is a [COST Action project](#). Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) is a disabling disease causing significant social and economic burden. The economic burden of the disease across Europe has been estimated as EUR 32 million in 2015. While there have been increased research efforts, the field is fragmented, and there is a lack of coordination of European research on the field. There are substantial gaps in our knowledge of this complex disease, and the creation of the proposed EUROMENE aims to address them. The EUROMENE aims to assess current knowledge and deliver information on the burden of disease in Europe, potential biomarkers, clinical diagnosis and management, and other stakeholders.

[more](#)

NEWS

- [Call No 2 for Short Term Scientific Missions \(STSM\) Applications"](#)
- [Call for Training school "OMICS TECHNOLOGIES AND BIOINFORMATICS APPLICATIONS IN ME/CFS RESEARCH"](#)
- [COST Action No 15111 invites Researchers from Participating COST Countries to submit](#)

<http://www.euromene.eu/index.html>

Veien videre

- MC møte, Sofia 8. feb 2018 (WG2)
- STSM spring 2018 (Norge/OUS?)
- Training school (2018)
- Publisering av review fra WG 2 (2018)
- Publisering av rapport/artikkel WG4 diagnosekriterier etc (2019)
- EUROMENE konferanse 2020



Takk for oppmerksomheten 😊



ME i Norge – forekomst og årsaker

Per Magnus, Kari Tveito, Siri E. Håberg, Lill Trogstad, Inger Johanne Bakken

Temaer

- Pasientregisteret – ME etter alder og kjønn
- Primærhelseregisteret – ME og komorbiditet
- Meningokokkforsøket – førte det til ME?
- Pandemrixvaksinen – var den en årsak til ME
- Forskning ved bruk av norske kohorter

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



RESEARCH ARTICLE

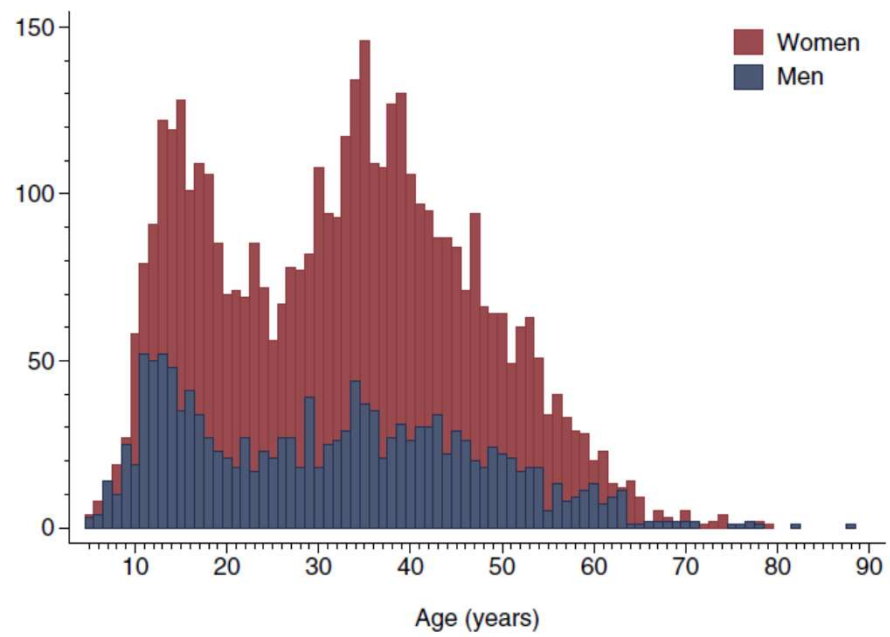
Open Access

Two age peaks in the incidence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a population-based registry study from Norway 2008–2012

Inger Johanne Bakken^{1*}, Kari Tveito², Nina Gunnes¹, Sara Ghaderi¹, Camilla Stoltenberg^{1,3}, Lill Trogstad¹, Siri Eldevik Håberg¹ and Per Magnus¹

Pasientregisteret

- Alle innleggelser og konsultasjoner i spesialisthelsetjenesten
 - ME – ICD10-kode: G93.3
 - I alt 5809 personer har fått diagnosen i perioden 2008-2012
 - To alderstopper – 15 år og 35-år
 - 3 ganger så mange kvinner som menn
-
- Bakken et al. BMC Medicine 2014;12:167



RESEARCH ARTICLE

Open Access



Comorbidities treated in primary care in children with chronic fatigue syndrome / myalgic encephalomyelitis: A nationwide registry linkage study from Norway

Inger J. Bakken^{1*} , Kari Tveito¹, Kari M. Aaberg^{1,2}, Sara Ghaderi¹, Nina Gunnes¹, Lill Trogstad¹, Per Magnus¹, Camilla Stoltenberg^{1,3} and Siri E. Håberg¹

Primærhelsetjenesten

- Konsultasjon i primærhelsetjenesten registreres i KUHR
- Sammenlignet ME-pasienter med type 1 diabetes pasienter
- Så på tidligere diagnoser i KUHR for begge typer pasienter
- For ME-pasienter var det overhyppighet av
 - Angst/depresjon
 - Tretthet
 - Muskelsmerter
 - Migrene
 - Infeksjoner
- Bakken et al. BMC Family Practice 2016;17:128

Table 2 Proportion registered with primary care diagnoses within the period 2 years prior to the first registered CFS/ME or type 1 diabetes mellitus (T1DM) diagnosis in specialist health care

	CFS/ME (n = 1670)		T1DM (n = 4937)	
	# with condition	Proportion % (99 % CI)	# with condition	Proportion % (99 % CI)
<i>Diagnoses related to CFS/ME</i>				
Weakness / general tiredness (A04)	1226	73.4 (70.6–76.2)	164	3.5 (2.8–4.3)
Neurasthenia (P78)	58	3.5 (2.3–4.6)	1	0.0 (0.0–0.1)
Sleep disturbance (P06)	94	5.6 (4.2–7.1)	42	0.9 (0.5–1.2)
Muscle pain (L18)	59	3.5 (2.4–4.7)	37	0.8 (0.4–1.2)
<i>Common mental disorders</i>				
Depressive disorder (P76)	94	5.6 (4.2–7.1)	19	0.4 (0.1–0.6)
Anxiety disorder/anxiety state (P74)	19	1.1 (0.5–1.8)	15	0.3 (0.1–0.5)
<i>Diagnoses related to infections</i>				
Influenza (R80)	173	10.4 (8.4–12.3)	154	3.1 (2.4–3.8)
Infectious mononucleosis (A75)	185	11.1 (9.1–13.1)	25	0.5 (0.2–0.8)
Tonsillitis acute (R76)	85	5.1 (3.7–6.5)	161	3.4 (2.6–4.1)
Strep throat (R72)	74	4.4 (3.1–5.7)	123	2.5 (1.8–3.1)
Pneumonia (R81)	83	5.0 (3.6–6.3)	107	2.2 (1.6–2.8)
<i>Other diagnoses</i>				
Diabetes (T89/T90)	0	0.0 (0.0–0.0)	1 362	28.2 (26.4–29.9)
Asthma (R96)	134	8.0 (6.3–9.7)	253	5.0 (4.1–5.8)
Migraine (N89)	102	6.1 (4.6–7.6)	30	0.6 (0.3–0.8)
Hyperkinetic disorder (P81)	35	2.1 (1.2–3.0)	73	1.2 (0.8–1.6)
Congenital anomaly musculoskeletal (L82)	19	1.1 (0.5–1.8)	32	0.7 (0.3–1.0)
Child behaviour symptom/complaint (P22)	32	1.9 (1.1–2.8)	52	1.0 (0.6–1.4)
Psychological disorders, other (P99)	22	1.3 (0.6–2.0)	17	0.3 (0.1–0.5)
Endocrine/metabolic/nutritional disorder, other (T99)	18	1.1 (0.4–1.7)	54	1.3 (0.8–1.7)

Proportions were adjusted for sex and age group (3-year categories) by direct standardization, using the population with CFS/ME as the reference population



Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine



Vaccination as teenagers against meningococcal disease and the risk of the chronic fatigue syndrome

Per Magnus^{a,*}, Oddbjørn Brubakk^b, Harald Nyland^c, Borgny Hedvig Wold^a, Håkon K. Gjessing^a, Ingunn Brandt^a, Tove Eidem^a, Hanne Nøkleby^a, Geir Stene-Larsen^a

^a Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway

^b Ullevål University Hospital, Oslo, Norway

^c Haukeland University Hospital, Bergen, Norway

ARTICLE INFO

Article history:

Received 8 April 2008

Received in revised form 3 October 2008

Accepted 14 October 2008

Available online 5 November 2008

Keywords:

Chronic fatigue syndrome

Myalgic encephalomyelitis

Meningococcal vaccines

ABSTRACT

The etiology of chronic fatigue syndrome (CFS)/myalgic encephalomyelitis (ME) is unknown. In Norway, a vaccine against *Neisseria meningitidis* group B was administered to teenagers in 1988–1989 in a protection trial. In order to estimate the relative risk of CFS/ME according to vaccine history, we conducted a case-control study in 2007, with 201 cases diagnosed at one of two hospitals and 389 controls. The adjusted odds ratio for CFS/ME was 1.06 (95% CI: 0.67–1.66) for subjects who received the active vaccine contrasted to subjects who did not. Using this design, no statistically significant association between vaccination against meningococcal disease in teenagers and occurrence of CFS/ME could be observed.

© 2008 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Meningokokkforsøket

- Randomisert, kontrollert forsøk i ungdomsskoler i Norge i 1988-89
- Mistanke om at de som hadde fått vaksinen hadde større sjanse for å utvikle ME
- Vi gjennomførte en case-kontrollundersøkelse i 2007 med 201 ME pasienter og 389 kontroller.
- De ble koblet mot vaksineregisteret fra meningokokkforsøket.
- Det var ingen sammenheng mellom vaksine og ME: $OR=1,06$ (95% CI = 0,67 – 1,66)
- 26 % av ME-pasientene rapporterte om mononukleose, mot bare 5 % av kontrollene
- Magnus et al. Vaccine 2009;27:23-7



Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine



Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) is associated with pandemic influenza infection, but not with an adjuvanted pandemic influenza vaccine

Per Magnus^{a,*}, Nina Gunnes^a, Kari Tveito^b, Inger Johanne Bakken^a, Sara Ghaderi^a, Camilla Stoltenberg^a, Mady Hornig^c, W. Ian Lipkin^c, Lill Trogstad^a, Siri E. Håberg^a

^a Norwegian Institute of Public Health, 4404 Nydalen, 0403 Oslo, Norway

^b Journal of the Norwegian Medical Association, Oslo, Norway

^c Center for Infection and Immunity, Columbia University, NY, NY, USA



Pandemrix

- Svineinfluensaepidemi i 2009
 - Nær halvparten av befolkningen ble vaksinert med Pandemrix
 - Registerkoblinger
 - Ingen forskjell i forekomst av ME mellom vaksinerte og ikke-vaksinerte.
 - Høyere forekomst av ME for personer som var registrert med influensa i KUHR
-
- Magnus et al. Vaccine 2015;33:6173-7

Norske kohorter

- Den norske mor og barn-undersøkelsen (MoBa) n=280 000
- CONOR (Cohort of Norway) n = 200 000
 - Biologisk materiale, spørreskjemaer, registerkoblinger
 - Teste hypoteser om eksponeringer
 - Biomarkører
 - Naturlig forløp
 - Agnostisk søking

HPV vaksinasjon og risiko for CFS/ME: en registerbasert undersøkelse

Berit Feiring

Avdeling for infeksjonsepidemiologi og modellering

Folkehelseinstituttet

CFS/ME Forskningskonferanse, 21.11.17

HPV-vaksine



- Inkludert i barnevaksinasjonsprogrammet fra høsten 2009
- Tilbud til jenter i 7. klasse (ca 12 år)
- Jenter født 1997 første årskull som fikk tilbud om HPV-vaksine i programmet

Insidens CFS/ME i Norge

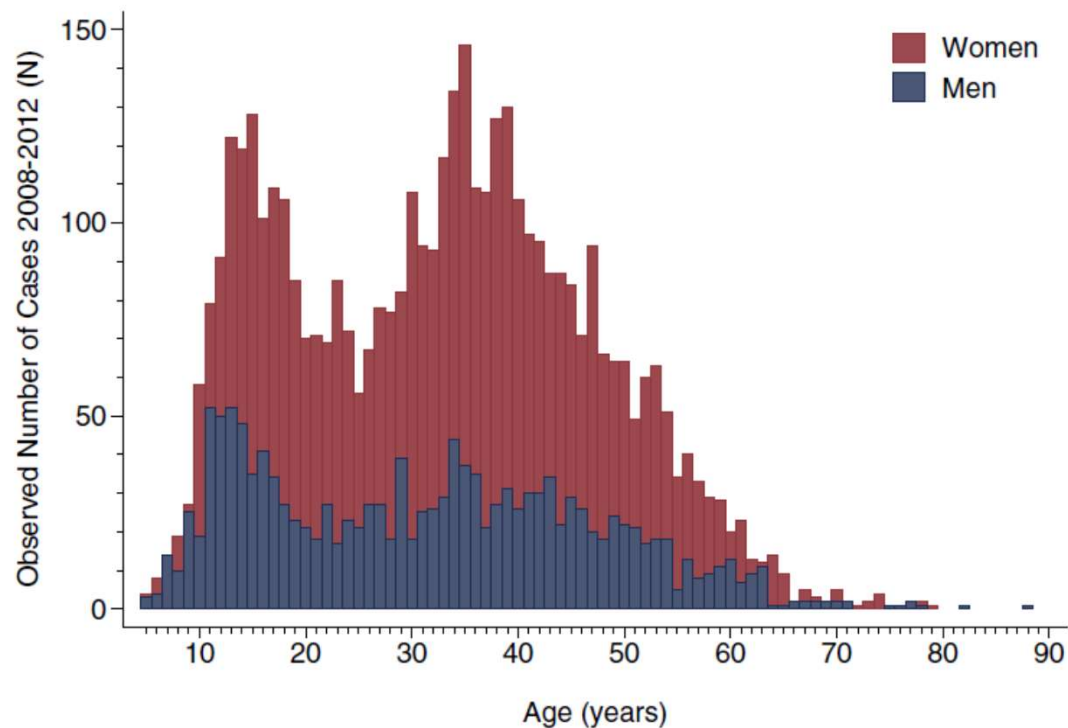


Figure 1 Observed number of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) cases by sex and one-year age groups (age in 2008). Data from the Norwegian Patient Register 2008 to 2012.

IJ Bakken et al, BMC Medicine 2014;12:167

Mistanke om sammenheng mellom HPV-vaksinasjon og POTS



- 2013: Signal om mulig sammenheng mellom HPV-vaksine og posturalt ortostatisk tachykardi syndrom (POTS), Danmark
- POTS har delvis sammenfallende symptomer med CFS/ME
 - POTS: økning hjerterefrekvens fra liggende til stående, labilt blodtrykk stående, svimmelhet, besvimelser, tåkesyn, uttalt tretthet
 - Jenter i Norge med tilsvarende symptomer som rapportert i Danmark ville trolig fått diagnosen CFS/ME
- Granskning av European Medicines Agency (EMA) og WHO i 2015: Ikke holdepunkter for årsakssammenheng med vaksinasjon
- Stort medietrykk i Danmark har ført til dramatisk nedgang i HPV-vaksinasjonsdekningen

Register-studie

- Formål

- Gir HPV-vaksinasjon økt risiko for CFS/ME?
- Endring i CFS/ME insidens blant ungdom i alderen 10-17 år etter at HPV-vaksinen ble innført?
- Hva betyr tidligere sykehistorie for risikoen for å få CFS/ME?
- Hva betyr tidligere sykehistorie for HPV- vaksinasjon?

Data fra nasjonale registre

- Folkeregisteret
 - Kjønn og dato for fødsel, innvandring, utvandring og død
- Vaksinasjonsregisteret, SYSVAK
 - HPV vaksinasjoner
- Pasientregisteret, NPR
 - Tilfeller av CFS/ME: sykehusbesøk (innleggelse, dagbehandling, poliklinisk behandling) med ICD-10 diagnosekode G93.3
 - Dato og diagnose for andre sykehusbesøk
- Statisk sentralbyrå, SSB
 - Bostedsfylke og foreldres fødeland og utdanningsnivå



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine



HPV vaccination and risk of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: A nationwide register-based study from Norway



Berit Feiring^{a,*}, Ida Laake^a, Inger Johanne Bakken^b, Margrethe Greve-Isdahl^c, Vegard Bruun Wyller^d, Siri E. Håberg^e, Per Magnus^f, Lill Trogstad^a

^a Department of Infectious Disease Epidemiology and Modelling, Norwegian Institute of Public Health, PO Box 4404 Nydalen, 0403 Oslo, Norway

^b Department of Child Health, Norwegian Institute of Public Health, PO Box 4404 Nydalen, 0403 Oslo, Norway

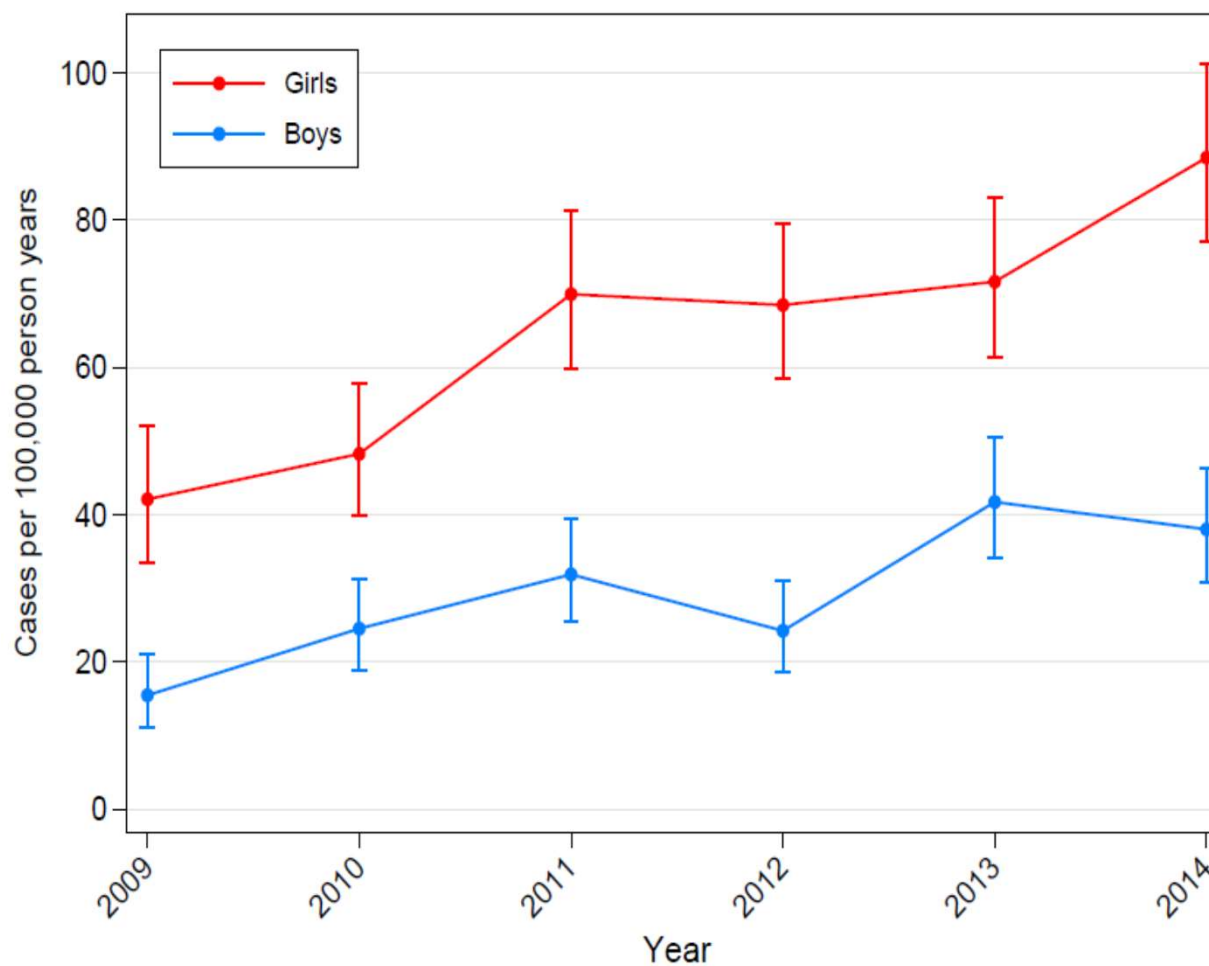
^c Department of Vaccine Preventable Diseases, Norwegian Institute of Public Health, PO Box 4404 Nydalen, 0403 Oslo, Norway

^d Department of Paediatrics and Adolescent Health, Akershus University Hospital, 1478 Lørenskog, Norway

^e Division of Physical and Mental Health, Norwegian Institute of Public Health, PO Box 4404 Nydalen, 0403 Oslo, Norway

^f Division of Health Data and Digitalisation, Norwegian Institute of Public Health, PO Box 4404 Nydalen, 0403 Oslo, Norway

CFS/ME insidens blant norske jenter og gutter 10-17 år, 2009-2014, N = 824 133



Ingen økt risiko for CFS/ME etter HPV vaksinasjon

Antall nye tilfeller CFS/ME:

Hele oppfølgingstiden: 407

Første 2 år etter tilbud om HPV-vaksinasjon: 139

Hasardratio (HR) og 95% konfidensintervall (CI) for CFS/ME etter HPV-vaksinasjonsstatus blant jenter født 1997-2002, N= 176 453

	Første to år etter vaksinetilbud			Hele oppfølgingstiden		
HPV vaksine	Antall tilfeller	HR (95% CI)	Justert* HR (95% CI)	Antall tilfeller	HR (95% CI)	Justert* HR (95% CI)
Nei	45	1.0 (ref)	1.0 (ref)	117	1.0 (ref)	1.0 (ref)
Ja	94	0.94 (0.63–1.40)	0.96 (0.64–1.43)	290	0.85 (0.68–1.07)	0.86 (0.69–1.08)

*Justert for landbakgrunn, bostedsregion, antall tidligere sykehusbesøk og foreldres utdanningsnivå

Risiko for CFS/ME øker med antall sykehusbesøk

Hasardratio (HR) og 95% konfidensintervall (CI) for CFS/ME etter antall sykehusbesøk^a,
N = 176 453

	2-års oppfølgingsperiode ^b			Hele oppfølgingstiden		
	Antall tilfeller	HR (95% CI)	Justed ^c HR (95% CI)	Antall tilfeller	HR (95% CI)	Justert ^c HR (95% CI)
0	60	1.0 (ref)	1.0 (ref)	212	1.0 (ref)	1.0 (ref)
1	20	1.98 (1.19–3.28)	2.02 (1.21–3.34)	57	1.63 (1.21–2.18)	1.64 (1.22–2.19)
2	17	3.44 (2.01–5.90)	3.54 (2.07–6.07)	37	2.19 (1.54–3.10)	2.22 (1.57–3.15)
3-4	14	2.68 (1.50–4.79)	2.79 (1.56–5.00)	41	2.30 (1.65–3.21)	2.35 (1.68–3.28)
5-6	11	5.87 (3.09–11.17)	6.15 (3.23–11.71)	25	3.87 (2.56–5.86)	3.96 (2.62–6.00)
≥7	17	8.17 (4.76–13.99)	8.78 (5.12–15.07)	35	5.04 (3.52–7.21)	5.23 (3.66–7.49)

^aRegistrert i NPR i løpet av 20 mnd før 1. September det året jentene fyller 12 (starten av 7. klasse)

^bCFS/ME tilfeller diagnostisert i 2-års perioden mellom 1. september i 7.klasse og 1. september i 9.klasse

^cJustert for landbakgrunn, bostedsregion og foreldres utdanningsnivå

Opptak av HPV vaksine etter antall tidligere sykehusbesøk

Risikodifferanse (RD) og 95% konfidens intervall (CI) for HPV vaksinasjon etter antall sykehusbesøk^a, N= 176,453

	HPV vaksinert ^b		Vaksinasjons- dekning	RD (95 % CI)	Justert ^c RD (95 % CI)
	Nei	Ja			
	n	n	%	%	%
0	22,238	103,010	82.2	0 (ref)	0 (ref)
1	3619	17,798	83.1	0.9 (0.3, 1.4)	0.9 (0.3, 1.4)
2	1810	8532	82.5	0.3 (-0.5, 1.0)	0.3 (-0.5, 1.0)
3-4	1846	9210	83.3	1.1 (0.3, 1.8)	1.1 (0.4, 1.9)
5-6	712	3254	82.0	-0.2 (-1.4, 1.0)	-0.1 (-1.3, 1.1)
≥ 7	1033	3391	76.7	-5.6 (-6.9, -4.3)	-5.5 (-6.7, -4.2)

^aRegistrert i NPR i løpet av 20 mnd før 1. september det året jentene fyller 12 år (starten av 7.klasse)

^bMinst én dose HPV vaksine

^cJustert for landbakgrunn, bostedsregion og foreldres utdanningsnivå .

Oppsummering

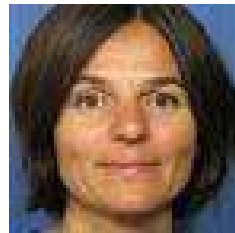


- Ingen økt risiko for CFS/ME etter HPV vaksinasjon blant jenter i de 6 første årskullene som er tilbudt HPV-vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet i Norge
- Like stor økning i CFS/ME insidens blant jenter og gutter i alderen 10-17 i perioden 2009 – 2014 i Norge
- Tidligere sykehusbesøk assosiert både med økt risiko for CFS/ME og lavere dekning av HPV vaksine

Takk!



Ida Laake



Inger Johanne
Bakken



Margrethe
Greve-Isdahl



Vegard Bruun
Wyller



Siri E. Håberg



Per Magnus



Lill Trogstad

STUDIEFUNN UTFORDRER INNHALDSVALIDITETEN TIL CANADA-KRITERIENE FOR KRONISK UTMATTELSESSYNDROM HOS UNGDOM

Tarjei Tørre Asprusten
PhD-stipendiat UiO/Ahus

ACTA PÆDIATRICA
NURTURING THE CHILD

Acta Pædiatrica ISSN 0803-5253

REGULAR ARTICLE

Study findings challenge the content validity of the Canadian Consensus Criteria for adolescent chronic fatigue syndrome

Tarjei Tørre Asprusten¹, Even Fagermoen^{2,3}, Dag Sulheim^{4,5}, Eva Skovlund⁶, Øystein Sørensen⁷, Tom Eirik Mollnes^{8,9,10,11,12},
Vegard Bruun Wyller (brwyller@online.no)¹³

Canada-kriteriene (2003)

1. Utmattelse (fysisk og psykisk) som reduserer aktivitetsnivået med 50% eller mer

2. Anstrengelsesutløst sykdomsfølelse og/eller utmattelse

- Unaturlig tap av fysisk eller psykisk utholdenhet. Rask muskulær og mental/kognitiv trettbarhet
- Sykdomsfølelse og/eller utmattelse etter anstrengelse
- Forverring av andre assosierte symptomer etter anstrengelse
- Forlenget restitusjonstid, ofte 24 timer eller mer

3. Søvnforstyrrelser som forstyrret døgnrytme, innsovningsvansker, ikke uthvilt etter søvn, endret søvnmønster

4. Smerter (eller ubehag) som ofte er utbredte eller vandrende av natur. Muskelsmerter, leddsmerter og hodesmerter av ny type, mønster eller intensitet

5. Nevrologiske/kognitive symptomer (minst to)

- Svekket konsentrasjon og hukommelse
- Forvirret
- Desorientert
- Vansker med å bearbeide informasjon
- Problemer med å kategorisere informasjon og finne ord
- Sanseforstyrrelser, vanskelig å fokusere synet, nummenhet/kuldefølelse

Canada-kriteriene (2003)

6. Minst ett symptom fra to av de følgende tre kategorier

1. Autonome utfall

Blodtrykksfall ved overgang fra liggende til stående stilling
Drastisk økt hjerterefrekvens ved overgang fra liggende til stående stilling
Blodtrykksfall etter å ha stått oppreist en stund
Ørhet
Ekstrem blekhet, kvalme og irritabel tarm
Skjelvinger med eller uten hjertebankfølelse
Kortpustethet
Blæreforstyrrelser

2. Nevroendokrine utfall

Forstyrret termostabilitet: unormal kroppstemperatur og tydelige døgnvariasjoner, svettetokter, feberfølelse og kalde ekstremiteter
Intoleranse for ekstrem hete og kulde
Markert vektendring - anoreksi eller unormal appetitt
Tap av adaptasjonsevne
Forverring av symptomer ved stress/belastninger

3. Immunologiske utfall

Ømme lymfeknuter
Gjentakende sår hals
Gjentakende influensafølelse
Generell sykdomsfølelse
Overfølsomhet for mat, medisiner og/eller kjemikalier

7. Sykdommen vedvarer i minst seks måneder. Den har vanligvis en klart identifiserbar begynnelse, selv om denne kan være gradvis. Tre måneders varighet er tilstrekkelig for barn



The Norwegian Study of Chronic Fatigue Syndrome in Adolescents
Pathophysiology and Intervention Trial

120 pasienter 12-18 år, inkludert med vide kriterier
(3mnd uforklarlig utmattelse som hindrer normal skoledeltakelse).

- Undersøkt ved baseline, 8 uker og 30 uker.
- Likt undersøkelsesprogram hver gang:
 - Klinisk us
 - Blodprøver
 - Autonome tester
 - Kognitive tester
 - Skritteller påfølgende uke.
 - Spørreskjema ->**brukt for å operasjonalisere Canada-kriteriene**

Validerte spørreskjemaer som er brukt

Chalder Fatigue
Questionnaire
(CFQ)



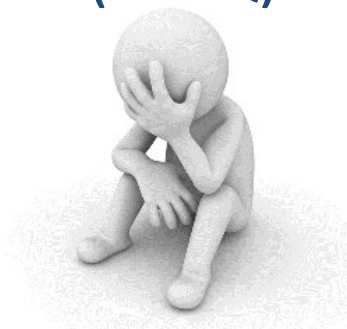
Karolinska Sleep
Questionnaire
(KSQ)



Autonomic
Symptome Profile
(ASP)



Mood and Feelings
Questionnaire
(MFQ)



Functional Disability
Inventory
(FDI)



Pediatric Quality of
Life Inventory
(PedsQL)

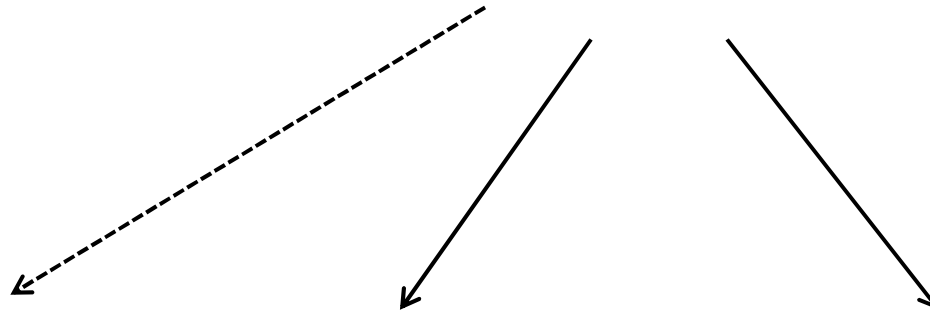


120 CFS

Ikke egnet
= 5

Canada
Positive
= 46

Canada
Negative
= 69



Bakgrunnsvariabler

- *Går færre skritt*

Table 1 Background characteristics of patients with CFS at baseline

	Criteria-positive group (n = 46)	Criteria-negative group (n = 69)	p-Value (Criteria-positive group versus Criteria-negative group)
Gender – no. (%)			
Male	13 (28)	21 (30)	0.802
Female	33 (72)	48 (70)	
Age – years, mean (SD)	15.2 (1.7)	15.4 (1.6)	0.387
BMI – kg/m ² , mean (SD)	20.7 (3.7)	22.0 (4.4)	0.081
Symptoms suggesting mood disorder – no. (%)			
Yes	22 (48)	45 (65)	0.064
No	24 (52)	24 (35)	
Disease duration – months, median (range)	16 (1–104)	18 (5–72)	0.367
Steps per day – number, mean (SD)	3958 (2142)	5144 (2482)	0.006
School absence (%), mean (SD)	57.8 (36.9)	56.3 (34.6)	0.793

p-Values are based on chi-square test, Fisher's exact test, Student *t*-test or Mann-Whitney's *U* test, as appropriate. Criteria-positive group = adheres to the Canadian Consensus Criteria; Criteria-negative group = does not adhere to the Canadian Consensus Criteria; SD = standard deviation; BMI = body mass index.

Regular variables	Clinical positive group (n = 46)	Clinical negative group (n = 69)	95% confidence interval for difference*	group versus clinical negative group)
Digit span backwards – total sum score, mean (SD)	5.24 (1.39)	6.16 (2.17)	(–1.58, –0.26)	0.007
Plasma noradrenaline – pmol/L, median (range)	1752 (940–5051)	1802 (862–3769)	(–317, 193)	0.658
Heart rate responsiveness – beats/min, mean (SD)	4.84 (3.65)	5.18 (4.78)	(–1.90, 1.22)	0.683
Urine cortisol/creatinine ratio – nmol/mmol, median (IQR)	3.4 (2.6)	3.5 (3.5)	(–0.92, 0.72)	0.930
Anti-EBV EBNA IgG – no. (%)				
No	24 (55.8)	26 (43.3)		0.221
Yes	19 (44.2)	34 (56.7)		
Anti-CMV IgG – no. (%)				
No	22 (48.9)	39 (57.4)		0.377
Yes	23 (51.1)	29 (42.6)		
Serum CRP – mg/L, median (IQR)	0.41 (0.52)	0.46 (0.97)	(–0.18, 0.11)	0.886
Plasma cytokines				
IL-1 β – pg/mL, median (IQR)	2.4 (2.3)	2.0 (1.9)	(–0.30, 0.79)	0.374
IL-1 α – pg/mL, median (IQR)	87.2 (92.7)	70.9 (69.9)	(–9.43, 33.1)	0.289
IL-2 – pg/mL, median (IQR)	4.18 (5.86)	3.83 (5.61)	(–0.80, 2.18)	0.381
IL-4 – pg/mL, median (IQR)	1.96 (1.70)	1.97 (1.49)	(–0.38, 0.50)	0.815
IL-5 – pg/mL, median (IQR)	3.09 (3.05)	2.94 (2.75)	(–0.42, 1.11)	0.444
IL-6 – pg/mL, median (IQR)	7.89 (6.20)	6.56 (5.63)	(–0.81, 2.46)	0.331
IL-7 – pg/mL, median (IQR)	9.64 (6.54)	8.43 (7.07)	(–0.97, 3.35)	0.272
IL-8 – pg/mL, mean (SD)	7.09 (5.28)	7.47 (8.46)	(–2.95, 2.18)	0.766
IL-9 – pg/mL, median (IQR)	11.7 (8.97)	11.1 (10.2)	(–2.18, 3.34)	0.642
IL-10 – pg/mL, median (IQR)	3.26 (6.67)	3.08 (3.99)	(–1.01, 1.64)	0.763
IL-12 – pg/mL, median (IQR)	9.44 (12.8)	8.31 (9.77)	(–1.89, 4.13)	0.502
IL-13 – pg/mL, median (IQR)	3.09 (3.39)	3.07 (2.94)	(–0.77, 0.97)	0.886
IL-17 – pg/mL, median (IQR)	30.3 (47.1)	27.1 (35.8)	(–10.6, 10.4)	0.991
FGF – pg/mL, median (IQR)	36.2 (32.2)	34.3 (33.0)	(–7.41, 10.5)	0.739
INF γ – pg/mL, median (IQR)	92.8 (107)	86.9 (73.1)	(–18.6, 28.5)	0.713
IP10 – pg/mL, median (IQR)	352 (237)	334 (239)	(–44.0, 98.9)	0.467
MCP1 – pg/mL, median (IQR)	10.1 (9.28)	10.5 (7.15)	(–2.46, 2.05)	0.849
MIP-1 α – pg/mL, mean (SD)	5.77 (2.62)	5.92 (3.77)	(–1.34, 1.04)	0.802
MIP-1 β – pg/mL, median (IQR)	40.3 (16.9)	40.0 (16.9)	(–5.38, 6.06)	0.942
PDGF-BB – pg/mL, median (IQR)	215 (254)	256 (345)	(–91.2, 64.6)	0.784
RANTES – pg/mL, mean (SD)	12873 (9234)	10109 (8138)	(–586, 6114)	0.105
TNF – pg/mL, median (IQR)	48.3 (40.1)	43.1 (42.6)	(–7.26, 15.5)	0.469
VEGF – pg/mL, mean (SD)	14.3 (12.4)	16.5 (29.5)	(–10.2, 5.86)	0.592
Cytokine network centralisation measures				
Degree centrality	0.12	0.11	(–0.09, 0.13)	0.822
Closeness centrality	0.27	0.18	(–0.08, 0.22)	0.310
Eigenvector centrality	0.72	0.72	(–0.17, 0.19)	0.998
Mean links per node	2.07	2.00	(–0.17, 0.35)	0.798

Hovedvariabler:

- *Dårligere arbeidsminne, ellers likt!*

Prognose:

- *Skritt pr dag og utmattelsesscore etter 30 uker: **Ingen forskjell!***

Innholdsvaliditet

- ***Diskriminerende validitet:***
 - I hvilken grad to fenomener som hevdes å ikke være relatert, faktisk ikke er relatert.
- ***Prognostisk validitet:***
 - I hvilken grad det er signifikante forskjeller mellom gruppene mtp utkomme

Canada-kriteriene

- Kriteriene 1, 2, 3, 4 og 7 må være tilstede. I tillegg to eller flere symptomer fra 5, og ett eller flere symptomer fra 6

1. Utmattelse (fysisk og psykisk) som reduserer aktivitetsnivået med 50% eller mer

2. Anstrengelsesutløst sykdomsfølelse og/eller utmattelse

- Unaturlig tap av fysisk eller psykisk utholdenhet. Rask muskulær og mental/kognitiv tretthet
- Sykdomsfølelse og/eller utmattelse etter anstrengelse
- Forverring av andre assosierte symptomer etter anstrengelse
- Forlenget restitusjonstid, ofte 24 timer eller mer

3. Søvnforstyrrelser som forstyrret døgnrytme, innsovningsvansker, ikke uthvilt etter søvn, endret søvn mønster

4. Smerter (eller ubehag) som ofte er utbredte eller vandrende av natur. Muskelsmerter, leddsmerter og hodesmerter av ny type, mønster eller intensitet

5. Nevrologiske/kognitive symptomer (minst to)

- Svekket konsentrasjon og hukommelse
- Forvirret
- Desorientert
- Vansker med å bearbeide informasjon
- Problemer med å kategorisere informasjon og finne ord
- Sanseforstyrrelser, vanskelig å fokusere synet, nummenhet/kuldefølelse

6. Minst ett symptom fra to av de følgende tre kategorier

1. Autonome utfall

- Blodtrykksfall ved overgang fra liggende til stående stilling
- Drastisk økt hjerterefrekvens ved overgang fra liggende til stående stilling
- Blodtrykksfall etter å ha stått oppreist en stund
- Ørhet
- Ekstrem blekhet, kvalme og irritabel tarm
- Skjelvinger med eller uten hjertebankfølelse
- Kortpustethet
- Blæreforstyrrelser

2. Nevroendokrine utfall

- Forstyrret termostabilitet: unormal kroppstemperatur og tydelige døgnvariasjoner, svettetokter, feberfølelse og kalde ekstremiteter
- Intoleranse for ekstrem hete og kulde
- Markert vektendring - anoreksi eller unormal appetitt
- Tap av adaptasjonsevne
- Forverring av symptomer ved stress/belastninger

3. Immunologiske utfall

- Ømme lymfeknuter
- Gjentakende sår hals
- Gjentakende influensafølelse
- Generell sykdomsfølelse
- Overfølsomhet for mat, medisiner og/eller kjemikalier

7. Sykdommen vedvarer i minst seks måneder. Den har vanligvis en klart identifiserbar begynnelse, selv om denne kan være gradvis. Tre måneders varighet er tilstrekkelig for barn

• **Eksklusjonstilstander**

- Pågående sykdomsprosesser, inkludert primære psykiatriske lidelser og rusmisbruk, som kan forklare de fleste symptomene på utmattelse, søvnforstyrrelser, smerte og kognitive forstyrrelser, utelukker diagnosen kronisk utmattelsessyndrom





SØK OM MIDLER

Finn utlysninger

> [Frister](#)> [Gjennomførte utlysninger](#)> [Finn programnettside](#)[Skrive søknad](#)[Svar på søknaden](#)[Kontrakt og rapportering](#)[Ofte stilte spørsmål](#)

1. Om programmet

2. Om utlysningen

3. Opprett søknad

[Behovsidentifisert forskning om CFS/ME \(BEHOV-ME\)](#)

30 millioner kroner til behovsidentifisert forskning om CFS/ME

Forskningsrådet lyser ut midler til målrettet forskning om CFS/ME i en totrinns søknadsprosess. Utlysningen er basert på en åpen invitasjon til forskningsinnspill og dialog med et bredt sammensatt brukerpanel.

[Annen støtte](#)[Velg >](#)**Søknadsfrist:**

23.11.2016 13:00 CET

Meldinger:

Denne utlysningen er første trinn i en totrinns søknadsprosess. Søkere som går videre til trinn to, får anledning til å søke forskerprosjekter i en ny utlysning med frist 15. mars 2017.

Det vil bli lagt ut en engelsk utgave av utlysningsteksten. Det er den norske utlysningsteksten som er den juridisk bindende teksten.

Status:

Aktiv

Antatt tilgjengelige midler:

Inntil 30 mill. kroner til nye prosjekter i hele prosjektperioden.

Føringer og viktige forhold for alle søknadstyper i utlysningen:

Andre nettsider

- > [CFS/ME – hva er det behov for å forske på](#)
- > [Forskning på årsak til og behandlingseffekt av kronisk utmattelsessyndrom CFS/ME \(systematisk litteratursøk\)](#)

Dokumenter

- > [Obligatorisk mal for prosjektbeskrivelse for BEHOV-ME - trinn 1 \(DOCX - 26 KB\)](#)

Kontaktpersoner

- > [Mari Kristine Nes](#)
- > [Wenche Dageid](#)
- > [Gro Elisabeth Mæhle Helgesen](#)
- > [Geir Aas](#)
- > [Karen Schönemann](#)

Følgende krav og føringer gjelder for prosjekter det søkes støtte til:

- **Canada-kriteriene skal brukes** (eventuelt Jason's kriterier for barn og unge). For å få mer kunnskap om variasjonen i pasientpopulasjonen som har fått diagnosen CFS/ME, kan andre kriterier brukes i tillegg. Bruk av tilleggskriterier må begrunnes.
- Psykiske lidelser er hyppige og viktige differensialdiagnoser til CFS/ME. Det er vesentlig å ekskludere pasienter med psykisk lidelse og annen sykdom som medfører kronisk utmattelse, i forskning om årsaker og behandling av CFS/ME.
- I behandlingsstudier (intervensjoner) skal objektive metoder for måling av symptomer/effekter av behandlingen inkluderes, i tillegg til selvrapportering.
- Forskning som kan lede fram til en målbar biologisk markør (biomarkør) for CFS/ME, vil ha stor betydning for diagnostisering av sykdommen.
- Det foregår økende nasjonal og internasjonal forskning om CFS/ME. Prosjektsøknader må bygge på denne forskningen og vise hvordan prosjektet kan skape tilleggsverdi. Nasjonalt og/eller internasjonalt samarbeid på tvers av fag, kompetanser og profesjoner er viktig og vil bli vurdert positivt.

Se eksempler på relevante kunnskapsoppsummeringer i det siste systematiske litteratursøket Kunnskapssenteret i Folkehelseinstituttet har publisert.

I det følgende beskrives fire områder (A-D) hvor det er behov for mer forskning og ny kunnskap. Søknadenes relevans blir vurdert ut fra hvor godt de dekker ett eller flere av disse fire områdene.



UiO **Faculty of Medicine**
University of Oslo



NEUROCOGNITIVE CORRELATES OF ADOLESCENT CHRONIC FATIGUE SYNDROME

Laura Anne Wortinger M. Sc., Ph. D.

Department of Psychiatry, Vinderen



Diakonhjemmet Sykehus

PhD affiliation:

PAEDIA research group, Department of Paediatrics and Adolescent Health



AKERSHUS UNIVERSITY HOSPITAL

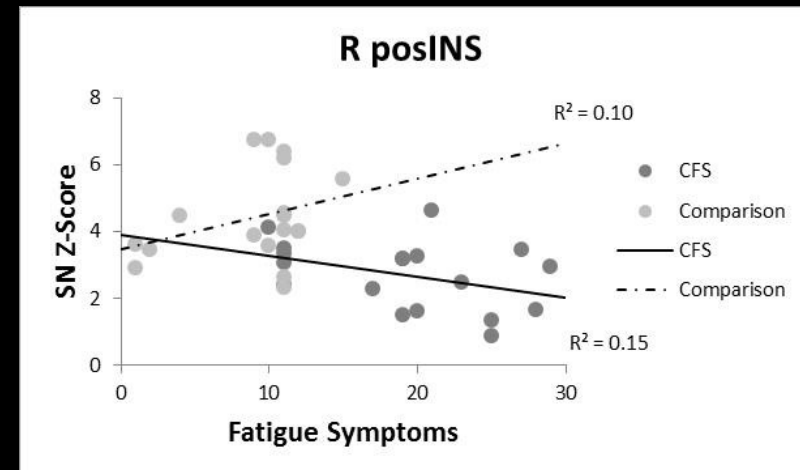
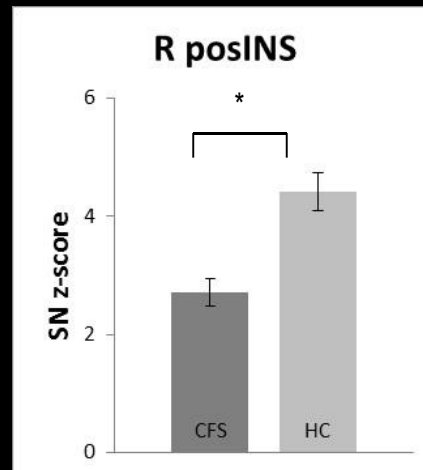
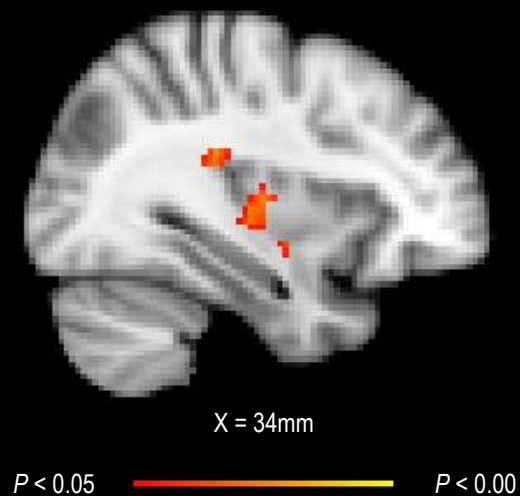
ADOLESCENT CHRONIC FATIGUE SYNDROME

- NorCAPITAL project
- 30 adolescent CFS patients and 24 healthy comparison participants
- Adolescent patient population
- Neurocognitive networks
- Emotional cognition

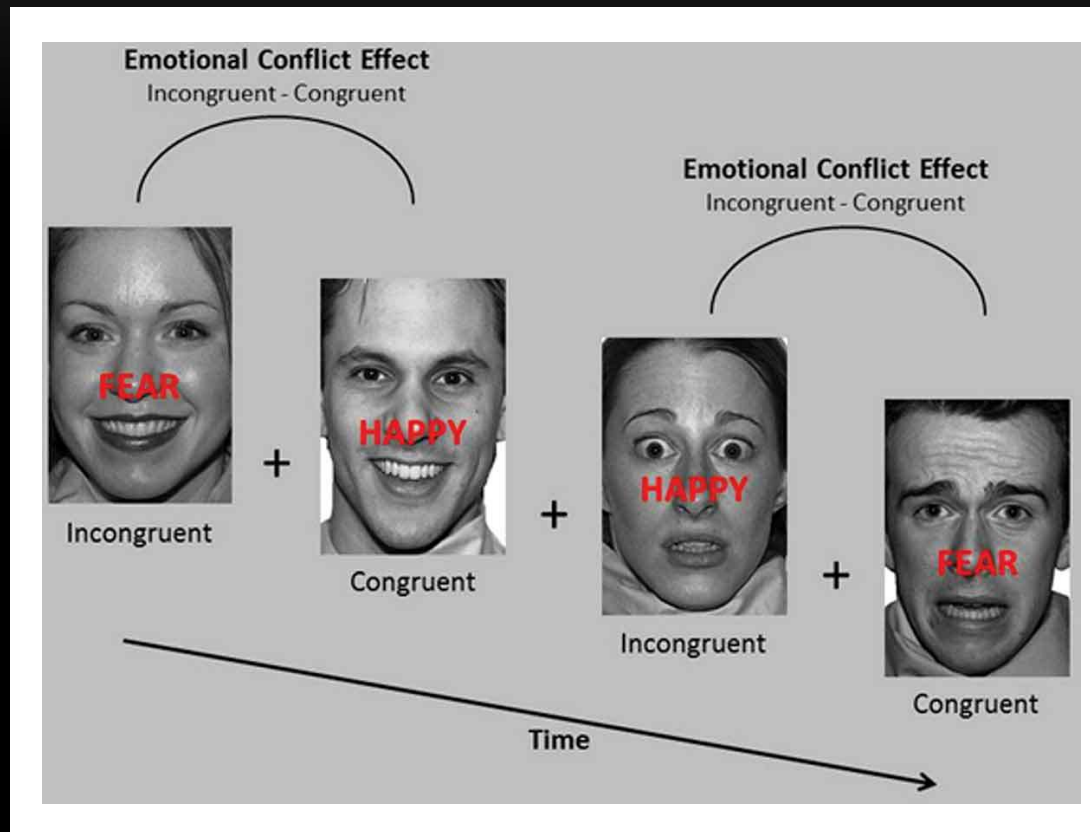


SPION GIF

SALIENCE NETWORK (SN)

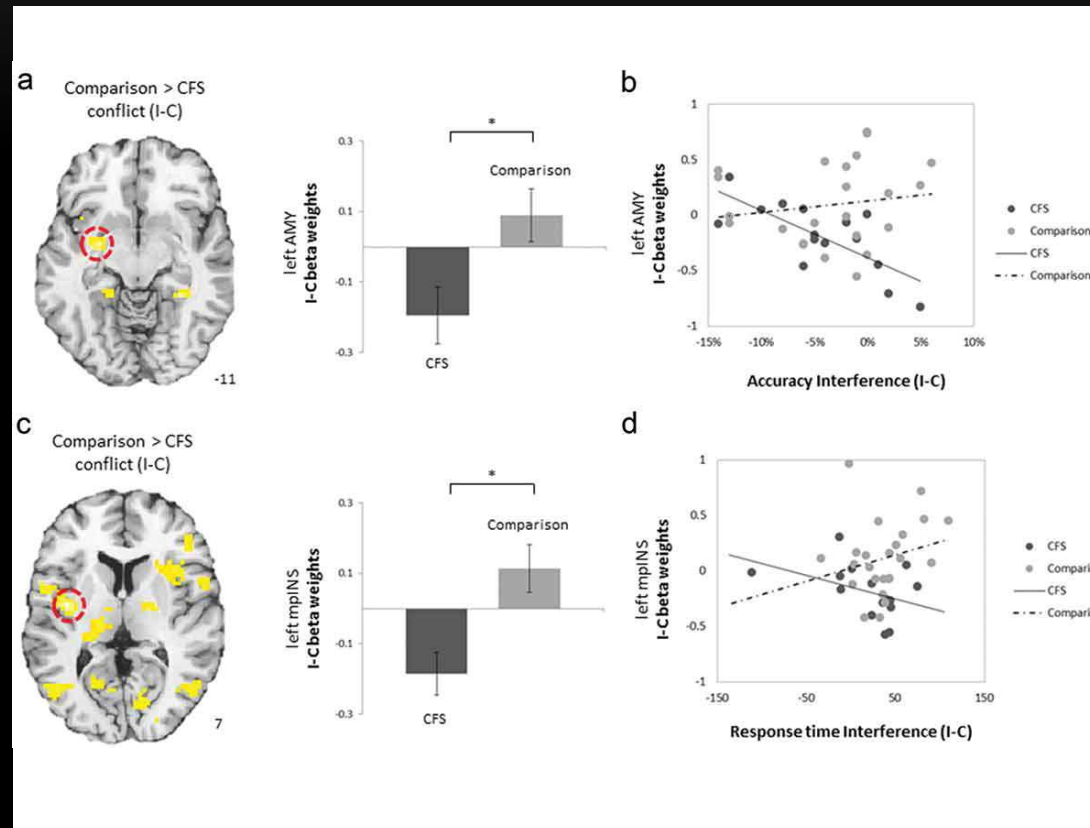


EMOTIONAL CONFLICT TASK



Wortinger, L. A., Endestad, T., Melinder, A. M. D., Øie, M. G., Sulheim, D., Fagermoen, E., & Wyller, V. B. (2017). Emotional conflict processing in adolescent chronic fatigue syndrome: A pilot study using functional magnetic resonance imaging. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 39(4), 355-368.

EMOTIONAL CONFLICT TASK



Wortinger, L. A., Endestad, T., Melinder, A. M. D., Øie, M. G., Sulheim, D., Fagermoen, E., & Wyller, V. B. (2017). Emotional conflict processing in adolescent chronic fatigue syndrome: A pilot study using functional magnetic resonance imaging. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 39(4), 355-368.

SUMMARY AND IMPLICATIONS

- The SN decreases to the insula might signify inefficient signaling, representation and integration of ascending sensory information that seem to engender a deficient model of fatigue awareness and subjectivity in patients.
- The adolescent CFS patients displayed neural alterations in response to emotional conflict and might suggest abnormalities in affective and cognitive processing.
- Causality
- Specificity
- Importance of peripheral afferents versus the brain's interpretation of afferent signals



UiO : **Faculty of Medicine**
University of Oslo



THANK YOU



PAEDIA research group