

- Gi respons på artikler gjennom artiklenes kommentarfelt på *tidsskriftet.no*. Innleggene publiseres fortløpende på Tidsskriftets nettside og et utvalg av innleggene publiseres også i papirutgaven i spalten «Brev til redaktøren». Redaksjonen forbeholder seg retten til å foreta redaksjonelle endringer. Forfattere av vitenskapelige artikler har tilsvarsrett, jf. Vancouver-gruppens regler.

## Re: Hva er egentlig myalgisk encefalopati?

Myalgisk encefalopati (CFS/ME) kan være en alvorlig tilstand, og de aller sykeste opplever å være i en fortvilet situasjon. Det er prisverdig at Egeland og medarbeidere har et sterkt engasjement overfor denne pasientgruppen, men kronikken i siste nummer av Tidsskriftet (1) er dessverre både feilaktig og etisk betenkelig.

For det første: Ingen av de foreslåtte diagnostiske kriteriene for CFS/ME har etablert validitet (2). Det er galt å gi inntrykk av at visse kriteriesett bidrar til mer presis diagnostikk bare fordi de er mer detaljerte. Dette finnes det ikke vitenskapelige holdepunkter for.

For det andre: Forfatterne utaler seg positivt om behandlingsforsøk med rituximab og negativt om kognitiv atferdsterapi. Det foreligger per i dag én randomisert kontrollert studie av rituximab ved CFS/ME, der det var 15 pasienter i hver behandlingsgruppe og ingen effekt på det forhåndsdefinerte primærendepunktet (3). Rituximab kan ha alvorlige bivirkninger. Til sammenlikning foreligger det mange studier av kognitiv atferdsterapi ved CFS/ME. Den hittil største (PACE-studien) omfattet 641 pasienter og viste en klar effekt i favør av kognitiv atferdsterapi (4), uten at det ble påvist økt forekomst av bivirkninger (5). Jeg finner det etisk betenkelig at forfatterne advarer mot å gi pasientene den behandlingen som har best vitenskapelig dokumentasjon.

For det tredje: Ingen av forfatterne har noen vitenskapelige publikasjoner innen dette fagfeltet, men de har tidligere opplyst at de alle er pårørende til ME-pasienter (6). Dette innebærer en interessekonflikt som burde vært klargjort for Tidsskriftets lesere og redaksjon.

**Vegard Bruun Wyller**  
brwyll@online.no

Vegard Bruun Wyller (f. 1972) er professor ved Universitetet i Oslo, overlege ved Akershus universitetssykehus og medisinsk redaktør i Tidsskriftet. Ingen oppgitte interessekonflikter.

### Litteratur

1. Egeland T, Angelsen A, Haug R et al. Hva er egentlig myalgisk encefalopati? Tidsskr Nor Legeforen 2015; 135: 1756–9.
2. Haney E, Smith ME, McDonagh M et al. Diagnostic methods for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A systematic review for a National Institutes of Health pathways to prevention workshop. Ann Intern Med 2015; 162: 834–40.
3. Fluge Ø, Bruland O, Risa K et al. 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.
4. White PD, Goldsmith KA, Johnson AL et al; PACE trial management group. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. Lancet 2011; 377: 823–36.
5. Dougall D, Johnson A, Goldsmith K et al. Adverse events and deterioration reported by participants in the PACE trial of therapies for chronic fatigue syndrome. J Psychosom Res 2014; 77: 20–6.
6. Angelsen A, Egeland T, Haug R et al. Seks professorer: Lytt til de ME-syke! Aftenposten 29. desember 2014. [www.aftenposten.no/meninger/debatt/Seks-professorer-Lytt-til-de-ME-syke-7841946.html](http://www.aftenposten.no/meninger/debatt/Seks-professorer-Lytt-til-de-ME-syke-7841946.html) [22.10.2015].

## T. Egeland og medarbeidere svarer:

Vegard Bruun Wyller sier at vår kronikk er etisk betenkelig. Vi ser ikke dette og trenger en forklaring.

Bruun Wyller kommenterer vår vurdering av diagnostiske kriterier for ME. Vi argumenter for at de sist utviklede kriteriene (Canada-kriteriene og ICC) er best egnet for bruk ved ME-diagnostikk. Disse

inkluderer post-exertional malaise som et absolutt kriterium og viktig for å skille ME fra andre utmattelsestilstander. Kriteriene er basert på brede litteraturstudier og kliniske erfaringer, og reflekterer den beste kunnskapen i dag. Bruun Wyller betviler kriterienes validitet, men hans valg av de bredeste definisjonene har lite støtte internasjonalt.

I motsetning til Bruun Wyller synes vi rituximab-studien er interessant og viktig. Den er nå gått over i en fase 3 studie med pasienter fra hele landet. Noen av oss er med i et større forsknings-samarbeid, bl.a. med «rituximab-gruppen» i Bergen, for å studere immunogenetiske forhold ved veldefinerte ME-grupper.

Vi finner lite dokumentasjon for positive effekter av kognitiv adferdsterapi for ME-syke. Bruun Wyllers hovedforsvar er den engelske PACE-studien av CFS-pasienter. Studien har møtt betydelig kritikk siden publiseringen i 2011 (1) og nylig (2–4). Ett av flere problemer er at studien brukte Oxford-kriteriene, den videste definisjonen. Nær halvparten av PACE-deltagerne hadde psykiatriske komorbiditet, og 41 % brukte antidepressive legemidler. Det er derfor vanskelig å trekke slutninger fra denne studien spesifikt for ME-syke etter nyere kriterier, og det er tvilsomt å bruke PACE-studien til å hevde at kognitiv adferdsterapi er «den behandlingen som har best vitenskapelig dokumentasjon» for ME. Vi er videre forundret over at Bruun Wyller fortsetter å basere sine anbefalinger på studier som bruker kriterier som ikke er anbefalt av Helsedirektoratet og direkte advart mot av amerikanske helsemyndigheter (4, 5)

Det er ikke riktig, som Bruun Wyller sier, at alle forfatterne er pårørende til ME-pasienter. Det forundrer oss at Bruun Wyller mener vi er i en interessekonflikt som burde vært klargjort for leserne og redaksjonen. Han kan vel ikke mene at det å være pårørende til en pasient med sykdommen man skriver om skal avkreve at man må redegjøre for dette i en artikkel? Vi er ikke kjent med at forfattere som skriver om kreft, diabetes, depresjon osv. må redegjøre for familiemedlemmer eller slektninger med disse diagnosene. Det ville i tilfelle reise en lang rekke etiske- og personvernproblemer. For øvrig ble nevnte relasjon tatt opp med Tidsskriftets redaksjon. Vi vet derfor ikke hvordan Bruun Wyller, medisinsk fagredaktør i Tidsskriftet, kan hevde at dette ikke ble klargjort med redaksjonen.

Vi trenger en faglig debatt som fokuserer på diagnosekriterier. Bruun Wyller melder seg ut av den internasjonale debatten, til fordel for forsvar av eldre diagnosekriterier og forståelsesmodeller med liten internasjonal oppslutning og støtte i forskningen.

**Torstein Egeland**  
torstein.egeland@medisin.uio.no  
**Arild Angelsen**  
**Ruth Haug**  
**Jan-Olav Henriksen**  
**Tor Erling Lea**  
**Ola Didrik Saugstad**

Torstein Egeland (f. 1951) er professor II ved Institutt for klinisk medisin, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo, og seksjonsoverlege ved Seksjon for transplantasjonsimmunologi, Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin, Oslo universitetssykehus. Ingen oppgitte interessekonflikter.

Arild Angelsen (f. 1961) er professor i samfunnsøkonomi ved Handelshøyskolen, Norges miljø- og biovitenskapelige universitet. Ingen oppgitte interessekonflikter.

Ruth Haug (f. 1957) er professor i utviklingsstudier ved Institutt for internasjonale miljø- og utviklingsstudier, Fakultet for samfunnsvitenskap, Norges miljø- og biovitenskapelige universitet. Ingen oppgitte interessekonflikter.

Jan-Olav Henriksen (f. 1961) er forskningsdekan og professor i systematisk teologi, Det teologiske menighetsfakultet, Oslo. Han er også professor II i samtidsreligion ved Universitetet i Agder. Ingen oppgitte interessekonflikter.

Tor Erling Lea (f. 1947) er professor i immunologi, mat og helse ved Institutt for kjemi, bioteknologi og matvitenskap, Fakultet for veterinærmedisin og biovitenskap, Norges miljø- og biovitenskapelige universitet. Ingen oppgitte interessekonflikter.

Ola Didrik Saugstad (f. 1947) er professor i pediatri ved Universitetet i Oslo, avdelingsleder ved Avdeling for kvinne- og barnehelse, Oslo universitetssykehus, og leder av Pediatrisk forskningsinstitutt ved Universitetet i Oslo og Oslo universitetssykehus. Ingen oppgitte interessekonflikter.

#### Litteratur

1. Hooper M. Report: Complaint to the relevant executive editor of The Lancet about the Pace Trial Articles published by The Lancet. [www.meactionuk.org.uk/COMPLAINT-to-Lancet-re-PACE.htm](http://www.meactionuk.org.uk/COMPLAINT-to-Lancet-re-PACE.htm) [26.10.2015].
2. Tuller D. TRIAL BY ERROR: The Troubling Case of the PACE Chronic Fatigue Syndrome Study. [www.virology.ws/2015/10/21/trial-by-error-ii/](http://www.virology.ws/2015/10/21/trial-by-error-ii/) [26.10.2015].
3. Tuller D. TRIAL BY ERROR: The Troubling Case of the PACE Chronic Fatigue Syndrome Study (second installment). [www.virology.ws/2015/10/22/trial-by-error-ii/](http://www.virology.ws/2015/10/22/trial-by-error-ii/) [26.10.2015].
4. Nasjonal veileder. Pasienter med CFS/ME: Utredning diagnostikk, behandling, pleie og omsorg. Helsedirektoratet 2014. Oppdatert 2015. <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/396/IS-1944-Nasjonal-Veileder-CFS-ME-Hovedversjon.pdf> [2.9. 2015].
5. Green CR, Cowan P, Elk R et al. National institutes of health pathways to prevention workshop: Advancing the research on myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Ann Intern Med* 2015; 162: 860–5.

## Re: Hva er egentlig myalgisk encefalopati?

Egeland og medarbeidere går i rette med mine tre punkter:

- 1) Diagnosekriterier. Ingen studier viser at Canada-kriteriene eller ICC-kriteriene er best egnet for å diagnostisere ME. Men det finnes noe empirisk belegg for det motsatte (1, 2). Jeg mener at man gjør klokt i følge empirien, og registrerer også at det nyeste kriteriesettet (SEID-kriteriene fra 2015) legger til grunn en langt videre definisjon av ME enn Canada- og ICC-kriteriene (3).
- 2) Behandling. Jeg har aldri hevdet at rituximab-studien er uinteressant. Men: Den omfattet 30 pasienter, det var ingen effekt på primærendepunktet, og foreløpig har ingen reproduisert resultatet. Til sammenlikning finnes det tallrike studier (i tillegg til PACE) som viser effekt av kognitiv atferdsterapi, og de omfatter til sammen flere tusen ME-pasienter (for et utvalg, se referanse 4–6). Kritikken går ofte på at diagnosekriteriene har vært for vide, men det er altså ingen som kan si hvilke kriterier som er de «riktige». Da bortfaller også grunnlaget for denne kritikken. Jeg mener det er uetisk å spre usikkerhet om en behandlingsform som mange ME-pasienter har nytte av og som har minimal bivirkningsrisiko.
- 3) Interessekonflikter: Forfatterne skrev følgende i *Aftenposten* i 2014: «Vi har alle ME-syke i nær familie eller omgangskrets» (7). Jeg fastholder at dette utgjør en interessekonflikt.

Jeg har i ti år publisert vitenskapelige artikler i ME-feltet, og er medlem av et internasjonalt nettverk med sentrale ME-forskere fra tre kontinenter. Det er ikke jeg som har meldt meg ut av den internasjonale debatten. Det er Egeland og medarbeidere som aldri har meldt seg på.

**Vegard Bruun Wyller**  
brwyll@online.no

Vegard Bruun Wyller (f. 1972) er professor ved Universitetet i Oslo, overlege ved Akershus universitetssykehus og medisinsk redaktør i *Tidsskriftet*. Ingen oppgitte interessekonflikter.

#### Litteratur

1. Meeus M, Ickmans K, Struyf F et al. What is in a name? Comparing diagnostic criteria for chronic fatigue syndrome with or without fibromyalgia. *Clin Rheumatol* 2014. [Epub ahead of print].
2. Asprusten TT, Fagermoen E, Sulheim D et al. Study findings challenge the content validity of the Canadian Consensus Criteria for adolescent chronic fatigue syndrome. *Acta Paediatr* 2015; 104: 498–503.
3. Institute of Medicine. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Redefining an illness Washington, DC: The National Academies Press, 2015.
4. Nijhof SL, Bleijenberg G, Uiterwaal CS et al. Effectiveness of internet-based cognitive behavioural treatment for adolescents with chronic fatigue syndrome (FITNET): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 1412–8.
5. Deale A, Husain K, Chalder T et al. Long-term outcome of cognitive behavior therapy versus relaxation therapy for chronic fatigue syndrome: a 5-year follow-up study. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 2038–42.
6. Prins JB, Bleijenberg G, Bazelmans E et al. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 841–7.
7. Angelsen A, Egeland T, Haug R et al. Seks professorer: Lytt til de ME-syke! *Aftenposten* 29. desember 2014. [www.aftenposten.no/meninger/debatt/Seks-professorer-Lytt-til-de-ME-syke-7841946.html](http://www.aftenposten.no/meninger/debatt/Seks-professorer-Lytt-til-de-ME-syke-7841946.html) [22.10.2015].

## T. Egeland og medarbeidere svarer:

Et kjernepunkt i ME-debatten er diagnosekriterier. Vi har i kronikken vår begrenset oss til ME-pasientgruppen som beskrives best av de nyeste kriteriene (Canada-kriteriene og de internasjonale konsensuskriteriene). Bruun Wyller og Kringlen ønsker brede diagnoser med ett hovedkriterium: utmattelse i minst 6 måneder (Oxford-kriteriene). Dette er problematisk, og det er da også forlatt av helsemyndighetene i Norge, USA og mange andre land. ME-forskning og klinisk erfaring har pekt på flere særtrekk ved ME ut over utmattelse, spesielt anstrengelsesutløst forverring og ikke-forfriskende søvn.

Et viktig vitenskapelig prinsipp er å forske på veldefinerte og mest mulig homogene grupper. IOM-rapporten (1), som representerer den bredeste gjennomgangen av forskning, kliniske studier og pasienterfaringer for ME-syke, advarer mot at resultater fra studier med vide grupper legges til grunn for behandling for spesifikke grupper. Det ville være av stor betydning for forskning, behandling og debatten, dersom vi kunne bli enige om begrepene og kriteriene.

For få dager siden ble en oppfølging av PACE-studien, en hovedreferanse til Bruun Wyller, publisert (2). Selv om det er flere omdiskuterte metodiske aspekter ved studien (3), konkluderer den med ingen evidens for at kognitiv atferdsterapi og gradert aktivitetsterapi er bedre enn spesialist medisinsk behandling og aktivitetstilpassning på lang sikt (2). Kringlen ser i sin kommentar bort fra at en immunmodulerende medisin som rituximab har gitt lovende resultater i behandlingen av en – etter hans mening – «sykdom med en psykisk forklaring». Nye kliniske studier med rituximab og andre immunmodulerende medikamenter er planlagt eller startet opp både i Norge og utlandet (4).

Kringlens anklager mot pasienter og pasientorganisasjoner er urovekkende. Feilbehandlingen vi påpekte består både i manglende medisinsk oppfølging av alvorlige ME-symptomer og påtvungen «aktivitetsbehandling» som kan forverre sykdommen. Feilbehandling skjer fordi deler av helsevesenet velger en psykosomatisk tilnærming til ME, basert på manglende kunnskap og kjennskap til nyere forskning om ME.

Flere kommentatorer gjør et poeng av at noen av oss har pårørende med ME, uten å klargjøre hvilke interessekonflikter dette innebærer. Det vil stride mot personvern hensynet om hver av oss måtte redegjøre for pårørendes sykdommer. Etter vårt syn bør debatten fokusere på innholdet i vår kronikk, noe annet kan synes som en avsporing av debatten.

Vi registrerer kontroversen som ME omgis med, på tross av viktige funn i biomedisinsk forskning. Vi har problemer med å finne en annen sykdom hvor brede pasienterfaringer og pasientorganisa-

&gt;&gt;&gt;