

Síþreytuheilkenni (myalgic encephalomyelitis ME/síþreyta (chronic fatigue syndrome): Meginatriði við greiningu og meðhöndlun

Lucinda Bateman, MD; Alison C. Bested, MD; Hector F. Bonilla, MD; Bela V. Chheda, MD; Lily Chu, MD, MSHS; Jennifer M. Curtin, MD; Tania T. Dempsey, MD; Mary E. Dimmock, BA; Theresa G. Dowell, DNP, MPT; Donna Felsenstein, MD; David L. Kaufman, MD; Nancy G. Klimas, MD; Anthony L. Komaroff, MD; Charles W. Lapp, MBME, MD; Susan M. Levine, MD; Jose G. Montoya, MD; Benjamin H. Natelson, MD; Daniel L. Peterson, MD; Richard N. Podell, MD, MPH; Irma R. Rey, MD; Ilene S. Ruhoy, MD, PhD; Maria A. Vera-Nunez, MD, MSBl; and Brayden P. Yellman, MD

Íslensk þýðing var unnin af SKJAL fyrir ME félag Íslands

Útdráttur

Þrátt fyrir að myalgic encephalomyelitis (ME) hafi áhrif á milljónir manna um allan heim skortir marga lækna þekkingu til að greina eða meðhöndla ME á viðeigandi hátt. Því miður hafa klínískar leiðbeiningar verið af skornum skammti, úreltar eða hugsanlega skaðlegar. Af þessum sökum hafa allt að 91% sjúklinga í Bandaríkjunum ekki fengið greiningu og þeir sem greinast fá oft óviðeigandi meðferð. Þessi vandamál eru sífellt mikilvægari vegna þess að eftir bráðan COVID-19-sjúkdóm er verulegt hlutfall fólks enn veikt mörgum mánuðum síðar af sjúkdómi sem svipar til ME. Árið 2015 birti Bandaríska læknaakademían (US National Academy of Medicine) ný gagnreynd klínísk greiningarviðmið sem samþykkt hafa verið af Bandarísku sóttvarnarstofnuninni (US Centers for Disease Control and Prevention). Ennfremur hafa stjórnvöld í Bandaríkjunum og öðrum löndum, auk helstu heilbrigðisstofnana, nýlega hætt að mæla með stigvaxandi áreynsluþjálfun (e. graded exercise) og hugrænni atferlismeðferð sem valmeðferð fyrir sjúklinga með ME. Nýlega komu 21 læknir með sérhæfingu í ME saman til að ræða bestu klínískar starfsvenjur fyrir fullorðna með ME. Í þessari grein eru teknar saman helstu ráðleggingar þeirra fyrir almenna og sérhæfða heilbrigðisþjónustuaðila á grundvelli nýlegra vísindalegra framfara og áratuga klínískrar reynslu. Læknar geta gripið til ýmissa ráðstafana til að bæta heilsu, virkni og lífsgæði sjúklinga með ME, þar á meðal sjúklinga sem þróa ME eftir COVID-19. Sjúklingar með langvarandi veikindi sem koma í kjölfar bráðs COVID-19-sjúkdóms en uppfylla ekki öll skilyrði fyrir ME geta einnig notið góðs af þessum aðferðum.

©2021 Mayo Foundation for Medical Education and Research. Gefið út af Elsevier Inc. Þetta er grein með opnum aðgangi á grundvelli CC BY-NC-ND leyfisins

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) • Mayo Clin Proc. 2021;●●(●):1-18

Myalgic encephalomyelitis (ME) er krónískur fjölkerfasjúkdómur sem hefur áhrif á milljónir manna um heim allan. Þrátt fyrir háa tíðni og heftandi afleiðingar þá fjallar læknisfræðileg menntun sjaldan um ME og leiðbeiningar fyrir starfandi lækna eru oft úreltar og óviðeigandi.^{1,2} Hefðbundin próf skila oftast venjulegum niðurstöðum og sumir lækna eru alls óvitandi um ME eða efast um lögmæti sjúkdómsins.^{1,3} Þ.a.l. að allt að 91% af fólki með ME er vangreint eða með ranga sjúkdómsgreiningu eins og þunglyndi.¹ Til að ná fram greiningu þurfa sjúklingar oft að fara til fjölmargra lækna yfir langt árabíl. Meira að segja eftir að sjúkdómsgreining er fengin þurfa sjúklingar oft að berjast við að fá viðeigandi meðferð og hefur oft verið ávísað meðferðum sem gera ástand þeirra verra, eins og hugrænni atferlismeðferð (HAM), og stigvaxandi áreynsluþjálfun.^{1,2,4}

Árið 2015 lagði Bandaríska læknaakademían (US National Academy of Medicine, NAM, áður Institute of Medicine) fram ný klínísk greiningarviðmið fyrir ME sem kröfðust þess að helsta einkennið, örmögnun eftir áreynslu (post-exertional malaise, PEM), væri til staðar.¹ Bandaríska sóttvarnarstofnunin (The US Centers for Disease Control and Prevention) hefur tekið upp þessi nýju viðmið, fjarlægð ráðleggingar um Hugræna atferlismeðferð og stigvaxandi áreynsluþjálfun og hafið innleiðingu á bestu klínísku starfsháttum ME sérfræðinga. Þessar ráðstafanir munu hjálpa til við að bæta hraða og nákvæmni greiningar og gæði klínískrar umönnunar.

Langvarandi einkenni, þar á meðal þreyta, geta komið í kjölfar ýmissa tegunda smitsjúkdóma.⁵ Þessi „eftirsýkingar“ þreytuheilkenni líkjast ME.⁶ Þar að auki kemur ME oft í kjölfarið á sýkingarlíkum sjúkdómi.¹ Einstaka sinnum hefur smitsjúkdómurinn sem kom á undan ME, svo sem einkirningasótt, sýking af völdum *Coxiella burnetii*,⁷ giardíusýki⁸ eða alvarlegt brátt öndunarfæraheilkenni (af völdum kórónaveiru sem svipar til þeirrar sem orsakar COVID-19),^{9,10} verið vel skjalfestur en oft hefur ekki verið reynt að greina smitefnið.

Margir sjúklingar halda áfram að finna fyrir þróttleysi og einkennum í marga mánuði eftir bráðan COVID-19-sjúkdóm, hvort sem þeir hafa verið lagðir inn á sjúkrahús eða ekki.^{6,11-13} Sumir þessara sjúklinga geta verið með

einkenni sem benda til líffæraskemmda, svo sem í lungum eða hjarta, af völdum bráða sjúkdómsins.¹³ Aðrir sjúklingar eru með einkenni þrátt fyrir að engar skýrar vísbendingar komi fram um slíkar líffæraskemmdir.¹³

Rannsókn á sjúklingum

sem voru enn veikir 6 mánuðum eftir vægan eða miðlungssvæsinn bráðan COVID-19-sjúkdóm leiddi í ljós að um það bil helmingurinn uppfyllti skilyrði fyrir ME.¹⁴ Ein úttekt benti til þess að fjöldi tilfella ME gæti tvöfaldast vegna heimsfaraldursins.⁶ Á sama hátt og sjúklingar með ME hafa sjúklingar með sjúkdóma sem komið hafa fram í kjölfar COVID greint frá því að heilbrigðisstarfsmenn hafi vísað þeim frá.¹⁵

Þessi grein veitir nauðsynlegar upplýsingar um hvernig greina á og meðhöndla fullorðna sjúklinga með ME og endurspeglar aðrar nýlegar leiðbeiningar um ME.¹⁶⁻¹⁸ Mikilvægt er að greina ME með nákvæmum og skjóttum hætti. Lækna geta gripið til ýmissa ráðstafana til að bæta heilsu, virkni og lífsgæði þessara sjúklinga. Sumir sjúklingar með sjúkdóma sem komið hafa fram í kjölfar COVID geta einnig notið góðs af aðferðum eins og virkniaðlögun (e. pacing), jafnvel þótt þeir þrói ekki með sér ME.

FARALDSFRÆÐI

ME kemur fyrir hjá 836.000 til 2,5 milljónum Bandaríkjamanna á öllum aldri og þjóðerni, kyni og stétt.¹ Sumir hópar eru hlutfallslega meira útsettir:

- Konur veikjast þrisvar sinnum oft en karlar.¹
- Oft koma einkenni fyrst fram á aldrinum 10 til 19 ára og 30 til 39 ára.^{18,19} Meðalaldur við upphaf einkenna er 33 ár en ME getur þróast hjá fólki allt að 77 ára og niður í 2 ára.^{1,18}
- Svartir og rómanskir einstaklingar geta veikst hraðar og alvarlegar en aðrir hópar.²⁰⁻²²
- Yfir 80% sjúklinga greina frá sýkingu stuttu áður en fyrstu einkenni ME komu fram.²³ Í framsýnum rannsóknum þróðu 5% til 13% einstaklinga sem voru sýktir af tilteknum meinvöldum ME/CFS á



Frá Bateman Horne Center of Excellence, Salt Lake City, UT (L.B., B.P.Y.); Integrative Medicine (A.C.B.) and Institute for Neuro Immune Medicine (N.G.K., I.R.R.), Dr Kiran C. Patel College of

Fleiri samstarfsaðila má finna í lok þessarar greinar.

næstu mánuðum.⁷ Tilfelli hafa komið fyrir óreglulega og í klösum.¹

Í gegnum tíðina hafa geðraskanir, persónuleikavandamál og mótlæti í æsku verið tengd við þróun ME. Hins vegar gætu takmarkanir á rannsóknum, eins og notkun of víðtækra viðmiða sem taka til einstaklinga með þunglyndi en ekki ME, raskað þessum niðurstöðum.¹ Andleg heilsa eftir að einkenni ME koma fyrst fram er svipuð því sem við á um aðra sjúkdóma og er betri en þegar um er að ræða þunglyndi.^{24,25} Algengi þunglyndis og kvíða við ME er sambærilegt við aðra heftandi, langvarandi sjúkdóma.^{26,27}

ÁHRIF OG HORFUR VIÐ ME/CFS

ME skerðir verulega atvinnu- og menntunartengda, félagslega og persónulega virkni. Skerðingarstigið getur orðið hærra en við iktsýki, heila- og mænusigg, þunglyndi, hjartasjúkdóm, krabbamein og lungnasjúkdóm.^{24,28,29} Alvarleikinn er á breiðu sviði³⁰ og er allt frá vægur til mjög alvarlegur:

- Vægur: sjúklingar geta hreyft sig og séð um sig sjálfir, geta haldið áfram að vinna en hafa dregið úr annarri virkni
- Miðlungssvæsin: sjúklingar hafa skerta hreyfigetu, geta aðeins sinnt verklegum athöfnum daglegs lífs, þurfa oft að hvíla sig, eru yfirleitt ekki í vinnu
- Alvarlegur: sjúklingar eiga yfirleitt ekki heimangengt, geta aðeins sinnt lágmarksathöfnum daglegs lífs (t.d. andlitsþvottur, sturta), verulegir vitsmunalegir erfiðleikar, geta verið háðir hjólastól
- Mjög alvarlegur: sjúklingar eru að mestu leyti rúmfastir, eru ófærir um að framkvæma flestar athafnir daglegs lífs upp á eigin spýtur, eru oft mjög næmir fyrir ljósi, hljóði og öðru áreiti

Allt að 75% sjúklinga eru óvinnufærir og áætlað er að 25% eigi ekki heimangengt eða séu rúmfastir.^{31,32} Alvarleikastigið getur sveiflast og 61% segjast vera rúmfastir á verstu dögnum.³³

Þrátt fyrir að vitað sé að sjúklingar geti verið veikir í mörg ár eða jafnvel áratugi hefur ekki verið gerð nein afgerandi rannsókn á horfum. Rannsóknir takmarkast af litlum úrtaksstærðum, miklu brottfalli, stuttum eftirfylgnitíma, þátttöku sjúklinga með aðra sjúkdóma og óviðeigandi skilgreiningum á bata.^{34,35} Eftir kerfisbundna úttekt var komist að þeirri niðurstöðu að líkurnar á fullum bata væru aðeins 5%.³⁶ Ein klínísk læknastöð sem leggur áherslu á ME áætlaði að 50% sjúklinganna væru enn veikir eftir 2 áratugi en önnur áætlaði 93% (munnleg samskipti, Bandarísku ME/CFS læknasamtökin (US ME/CFS Clinician Coalition), mars 2019). Tilkynnt hefur verið um tímabundið sjúkdómshlé en köst koma oft fyrir. Algengast er að sjúklingar greini frá sveiflukenndu veikindamynstri þar sem einkennin aukast og minnka síðan en eru alltaf til staðar.³⁷⁻³⁹ Sérfræðistofur fyrir ME greindu frá því að 84% af 960 sjúklingum sem voru til meðferðar til lengri tíma þróuðu með sér að minnsta kosti einn samhliða sjúkdóm. Fleiri fjölkvillar voru tengdir versnandi heilsufari.⁴⁰

NÝ GREININGARVIÐMIÐ

Árið 2015 birti NAM uppfærð viðmið. Nýju viðmiðin krefjast þess að til staðar sé veruleg skerðing á virkni samfara þreytu, veikindi eftir áreynslu (PEM), svefn sem ekki er endurnærandi og annaðhvort vitræn skerðing eða réttstöðuóþol ([mynd](#)). Einkenni þurfa að vera a.m.k. miðlungsmikil og vera til staðar a.m.k. 50% tímans á 6 mánaða tímabili. Aðrir mikilvægir þættir eru m.a. sýking rétt áður en fyrstu einkenni koma fram, útbreiddir verkir og skert virkni náttúrulegra drápsfrumna. Önnur einkenni eru m.a. flensulík einkenni (t.d. hálsbólga, aumir eitlar), ofurnæmi fyrir utanaðkomandi áreiti (t.d. mat, lykt, ljósi, hljóði, snertingu, efnum), næmi fyrir sýkingum, sjóntruflanir, einkenni frá þvag- eða kynfærum, vandamál tengd öndunarfærum svo sem andþrengsli og vandamál tengd hitastjórnun.

Með NAM-viðmiðunum má gera framvirka greiningu á grundvelli þessara kjarna-einkenna. Að auki nota sérfræðingar oft samræmdu kanadíska viðmiðin (2003 Canadian Consensus Criteria) eða samræmdu alþjóðlegu viðmiðin (2011 ME International Consensus Criteria) til að staðfesta greiningu á ME/CFS.^{41,42}

Greining krefst þess að eftirfarandi þrjú einkenni séu til staðar hjá sjúklingnum

1. Veruleg minnkun eða skerðing á getu til að taka þátt í atvinnutengdri, menntunartengdri, félagslegri eða persónulegri virkni á því stigi sem þeir gerðu fyrir veikindin, sem er til staðar í meira en 6 mánuði og þátttökunni fylgir þreyta sem oft er veruleg, nýtilkomin eða kom fyrst fram á tilteknum tíma (ekki ævilöng), er ekki afleiðing af viðvarandi óhóflegri áreynslu og lagast ekki að neinu marki við hvíld, og

2. Veikindi eftir áreynslu,* og

3. Svefn sem ekki er endurnærandi*

Einnig er krafist a.m.k. einnar af tveimur eftirfarandi birtingarmyndum:

1. Vitræn skerðing* eða

2. Réttstöðuþol

* Meta skal tíðni og alvarleika einkenna. Véfengja skal greininguna á ME/CFS (SEID)^a ef sjúklingar eru ekki með þessi einkenni að minnsta kosti helming tímans og styrkleiki þeirra er miðlungsmikill, verulegur eða mjög mikill.

a Tillagan fyrir hugtakið kerfisbundinn áreynsluþolssjúkdómur (systemic exertion intolerance disease, SEID) var ekki samþykkt.

Afritað með leyfi Bandarísku vísindaakademíunnar (National Academy of Sciences).

MYND. Greiningarviðmið Bandarísku læknaakademíunnar frá 2015 fyrir ME.

Megineinkenni PEM er versnun á sumum eða öllum einkennum sjúklingsins og frekari skerðing á virkni í kjölfar líkamlegra, vitsmunalegra, réttstöðutengdra, tilfinningalegra eða skynrænna áskorana sem hann þoldi áður. PEM einkennist af eftirfarandi:

- Tafarlaust eða seinkað upphaf. Upphaf getur verið tafarlaust eða seinkað um klukkustundir eða daga eftir áskorunina.
- Aukin tímalengd. Dagar, vikur eða mánuðir geta liðið áður en sjúklingar ná aftur fyrri heilsu.
- Ósamsvarandi styrkur. Styrkur og lengd PEM eru ekki í neinu samræmi við umfang þess sem hratt PEM af stað. Vinna í nokkrar klukkustundir eða í einn dag getur framkallað PEM hjá þeim sem eru með væg einkenni á meðan jafnvel

grunnathafnir daglegs lífs geta framkallað PEM hjá þeim sem hafa alvarlegustu einkennin.

Athygli vekur að þrátt fyrir að þreyta og stoðkerfisverkir eftir æfingar komi oft fyrir hjá heilbrigðu fólki og fólki með aðra sjúkdóma (t.d. slitgigt), þá er versnandi virkni eftir áreynslu og einkenni (svo sem svefn, minni, einbeiting, flensulík einkenni) [t.d. hálsbólga] og skapferli) meira áberandi hjá sjúklingum með ME.

Áður en byrjað var að nota NAM-viðmiðin voru Fukuda-viðmiðin frá 1994⁴³ almennt notuð til að greina ME. Fukuda-skilgreiningin var útilokunargreining og krafðist aðeins að til staðar væri óútskýrð, langvarandi þreyta sem ekki var hægt að finna læknisfræðilegar skýringar á en ekki PEM eða önnur mikilvæg einkenni ME. Læknar töldu að þeir yrðu að útiloka allar hugsanlegar orsakir

þreytu, sem varð til þess að þeir drógu eða forðuðust greiningu á ME. Ekki munu allir sjúklingar sem greindir eru með Fukuda-viðmiðunum uppfylla viðmið fyrir ME eins og bent er á í NAM og endurmat kann að vera nauðsynlegt.

UPPRUNI OG MEINGERÐ

Þrátt fyrir að nákvæmur uppruni ME sé óljós, sýna rannsóknir fram á taugafræðilega og ónæmisfræðilega skerðingu ásamt skerðingu í ósjálfráða taugakerfinu og skert orkuefnaskipti.¹ Helstu niðurstöður eru tilgreindar hér og þeim er lýst nánar annars staðar.^{1,44,45}

Örmögnun eftir áreynslu og skert orkuefnaskipti

Bæði hjá heilbrigðu og sjúku fólki hafa líkamsæfingar jákvæð áhrif á þreytu, svefn, verki, hugarstarf og skap.⁴⁶⁻⁴⁹ Aftur á móti upplifa sjúklingar með ME veikindi eftir áreynslu (PEM), sem er veruleg versnun á einkennum sjúklingsins og aukin skerðing á virkni eftir að hafa orðið fyrir líkamlegum, hugrænum, réttstöðutengdum, tilfinningalegum eða skynrænum streituvöldum sem þeir þöldu áður en þeir fengu sjúkdóminn. Margar rannsóknir þar sem bæði voru notaðar frásagnir sjúklinga og lífeðlisfræðilegar niðurstöður hafa staðfest þessar lýsingar.^{1,50-52}

Áður fyrr höfðu sumir lækningar og vísindamenn getgátur um að þessar takmarkanir af völdum áreynslu væru vegna líkamlegrar afskilyrðingar eða órökræns ótta við virkni.⁵³ Þrátt fyrir að fólk sem er óvirkt til lengri tíma sé líklegra til afskilyrðingar, útskýrir afskilyrðing ekki einkenni ME. Þess í stað benda vísbendingar til þess að vandamál við myndun og notkun helstu orkusameindarinnar, adenósínþrífosfats (ATP), geti verið grundvallarsök ME.⁵⁴

Til dæmis, þegar heilbriggt kyrrsetufólk eða fólk með fjölda annarra langvinnra sjúkdóma er beðið um að stunda æfingar að hámarksgetu 2 daga í röð, breytast niðurstöður orkuþrófa ekki marktækt frá einum degi til annars. Hugsanlegt er að þessir einstaklingar noti súrefni ekki eins skilvirkt og heilbrigðir einstaklingar í góðu líkamlegu formi en orkunýting þeirra hélst sú sama við endurteknar prófanir.⁵⁵⁻⁵⁷ Aftur á móti dró úr getu einstaklinga með ME til að framleiða orku við endurteknar prófun næsta dag.^{55,57-60} Til dæmis getur vinnugetan við öndunarþröskuld lækkað verulega og ein rannsókn greinir frá allt að 55% lækkun.⁶¹

Aðrar rannsóknir hafa greint frá háum laktatgildum^{62,63} eða aukinni blóðsýringu⁶⁴ í blóði, heila- og mænuvökva og vöðvum. Orsökina fyrir þessu gæti verið aukin framleiðsla eða minnkað brotthvarf. Ef loftháð efnaskipti eru skert, skipta frumur yfir í loftfirrt efnaskiptaferli þar sem framleidd er meiri mjólkursýra en 18-falt minna ATP á hverja glúkósasameind.⁶⁵ Endurteknar æfingar auka losun mjólkursýru hjá heilbrigðu fólki og fólki með aðra sjúkdóma en ekki hjá fólki með ME.^{64,66,67} Þar að auki, samanborið við sjúklinga með miðlungsmikil einkenni ME, sýndu sjúklingar með alvarleg einkenni einnig fram á skerta virkni í blóðsykurskerfinu.⁶⁸ Þessar breytingar geta útskýrt hvers vegna sjúklingar eiga í erfiðleikum með að leysa verkefni sem þeir gátu gert áður en þeir urðu veikir og stunda hreyfingu til lengri tíma.

Skemmdir á fleiri en einu orkuframleiðsluferfi geta skýrt hvers vegna alvarlega veikir sjúklingar þurfa svo oft að glíma við takmarkanir. Tomas og Newton⁶⁹ og Rutherford et al⁷⁰ hafa gert ítarlegar úttektir á þessum efnaskiptavandamálum.

Áreynsla tengist einnig breytingum á heilastarfsemi og ónæmiskerfinu. Með því að nota starfræna segulómun komust Cook et al⁵¹ að því að breytt heilastarfsemi kom fram í kjölfar versnunar á veikindum eftir áreynslu sem olli vitrænni skerðingu. Maes et al⁷¹ komust að því að PEM tengist auknu magni hvítfrumuboða-1 og Nijs et al⁷² sýndu fram á fjölgun klofinna afurða hjástoða, oxunarálag og genatjáningu hvítfrumuboða-10. Aukið magn sameinda ónæmiskerfisins í heilanum, eins og hvítfrumuboða-1 og hvítfrumuboða-10, getur valdið einkennum eins og þreytu, verkjum, flensulíkum einkennum og vitrænni skerðingu. Þessar hlutlægu breytingar samsvara og geta stuðlað að upplifun sjúklinga af PEM.

Svefn sem ekki er endurnærandi

Sjúklingar upplifa ýmsar svefntruflanir, svo sem vandamál við að sofna eða haldast sofandi. Hins vegar eru flestir sjúklingar þreyttir eða veikir þegar þeir vakna, jafnvel þegar þessi vandamál hafa verið meðhöndluð. Minnkaður breytileiki hvað varðar hjartsláttartíðni, sem stjórnað er af ósjálfráða taugakerfinu, tengist svefni sem ekki er endurnærandi við ME og aðra sjúkdóma.⁷³ Ennfremur hefur verið greint frá því í rannsóknum að virkni utansemjakerfisins minnkar í samanburði við virkni

semjúkerfisins við ME, öfugt við það sem ætti að vera til staðar í hvíld.⁷⁴⁻⁷⁶

Vitræn skerðing og taugafræðileg frávik

Minnkaður vinnsluhraði upplýsinga er algengasta vitræna skerðingin við ME.¹ Önnur frávik eru meðal annars skertur viðbragðstími, vinnsluminni og athygli.⁷⁷ Þessi skerðing er ekki af völdum lítillar viðleitni, svefnleysis eða geðraskana.^{78,79} Skerðingin verður sérstaklega áberandi þegar sjúklingar standa frammi fyrir tímamörkum, stöðugum kröfum og mörgum verkefnum samtímis.⁸⁰ Hraði í hreyfingum, talhæfni og almenn rökhugsun helst óbreytt.

Heilarannsóknir hafa sýnt fram á bólgu í heila og minnkun á hvíta efninu og hugsanlega grúa efninu. Taugabólgan tengist vitrænni skerðingu og skertri tengingu á ýmsum svæðum heilans.^{1,44}

Réttstöðuþol og skerðing í ósjálfráða taugakerfinu

Hjá allt að 95% einstaklinga með ME mun það að standa hreyfingarlaus í uppréttri stöðu (t.d. ef staðið eða setið er í langan tíma) valda eða auka á einkennum eins og svima, ógleði, þreytu, hjartsláttarónot og vitræna skerðingu.¹ Draga má úr einkennum með því að skipta yfir í sitjandi eða liggjandi stöðu. Þetta fyrirbæri er kallað réttstöðuþol og felur í sér réttstöðuþrýstingsfall, heilkenni stöðuhraðsláttar og taugamiðlaðan lágþrýsting.

Hlutlæg lífeðlisfræðileg frávik eru m.a. eftirfarandi:

- Óeðlileg hjartsláttartíðni og breytingar á blóðþrýstingi eftir prófanir með uppréttu og hallandi borði.^{81,82}
- 25% minnkun á blóðflæði til heilans þegar staðið eða setið er upprétt.^{83,84}
- Lækkun á slagrymdarstuðli og hjartastuðli sem er ekki í tengslum við virknistig, sem stangast á við kenningar um að afskilyrðing útskýri ME.⁸⁵
- Réttstöðu koltvísýringslækkun^{1,83} og minnkun á blóðrúmmáli,^{86,87} sem getur aukið enn frekar á einkennum af völdum fráviks í ósjálfráða taugakerfinu.⁸⁸

Einnig hefur verið greint frá vandamálum tengdum meltingarvegi, þvagfærum, hitastjórnun og sjón en þau hafa ekki verið mikið rannsökuð.¹

Skert starfsemi ónæmiskerfisins

Að jafnaði er virkni náttúrulegra drápsfrumna minni hjá sjúklingum heldur en hjá heilbrigðum viðmiðunarhópum.⁸⁹⁻⁹¹ Ekki er vitað hvort þessi niðurstaða sé orsök, afleiðing eða einkenni ME. Þrátt fyrir að það sé ekki dæmigert fyrir sjúklinga með ME að fá tækifærissýkingar með einkennum (t.d. launsporasýki, berkla), fá sumir þeirra endurteknar herpessýkingar.^{17,33} Sumir eru viðkvæmir fyrir kvefi og geta verið lengur að jafna sig eftir sýkingar en aðrir fá sjaldgæfari sýkingar (munnleg samskipti, Bandarísku ME/CFS læknasamtökin, maí 2021).³³ Fjórðungur getur verið með lækkað ónæmisglóbúlín⁹² eða eiga í erfiðleikum við að hafa stjórn á Epstein-Barr veirusýkingum.⁹³ Rannsóknir hafa einnig greint frá óeðlilegum breytingum á T-frumum og frumuboðum.⁴⁵

Sýking

ME kemur oft fram í kjölfar smitsjúkdóms^{1,23} en tiltekna örveran er oft ekki greind vegna þess að sjúkdómurinn virtist í upphafi vera skammvinnur. Stundum fylgir ME vel þekktum smitsjúkdómum eins og einkirningasótt af völdum Epstein-Barr veiru eða niðurgangi af völdum *Giardia*.¹ Hjá mörgum sjúklingum með ME hefur endurvirkjun ýmissa dulinna sýkinga (svo sem sýkinga af völdum Epstein-Barr veiru) komið fram⁹⁴ en óljóst er hvort þær valda einkennum eða endurspegla bælt eða „truflað“ ónæmiskerfi.⁹⁵ Að öðrum kosti gæti langvarandi ME verið afleiðing af sjálfsofnæmissvörun af völdum sýkingar.⁹⁶

GREININGARAÐFERÐ

Tilgangur frummatsins er að ákvarða hvort aðrir sjúkdómar geti skýrt öll einkenni sjúklingsins, að staðfesta ME með því að greina sérkennandi teikn og einkenni og að bera kennsl á samhliða sjúkdóma. Þar sem engin sértæk greiningarpróf eru til staðar byggir greiningin á sjúkrasögu og líkamsskoðun og getur krafist margra heimsókna. Prófanir og tilvísanir til sérfræðinga eru fyrst og fremst notaðar til að staðfesta mismunagreiningar og til að greina fylgisjúkdóma.

Dæmigerð framsetning: Mikilvæg atriði í sögunni

Sjúklingar fá venjulega staðfesta eða ósértæka sýkingu en ná sér ekki eins og búist var við og eru enn veikir vikum eða mánuðum síðar. Sumir sjúklingar geta tilgreint atvik sem tengist ekki sýkingu en sem hratt sjúkdómnum af stað (t.d. skurðaðgerð, meðganga, bólusetning) eða þeir geta ekki tilgreint neina orsök. Tímamynstrin geta verið mismunandi. Hjá sumum sjúklingum koma öll einkenni ME fram innan nokkurra klukkustunda eða daga frá upphafsatvikinu en aðrir lýsa einkennum sem koma fram smám saman á nokkrum vikum og mánuðum. Sjúklingar lýsa oft mynstri þar sem einkennum aukast og minnka og stundum ná þeir sjúkdómshléi sem fylgt er eftir með bakslagi.

Í upphafi geta sjúklingar kvartað undan þrálátum flensulíkum einkennum, svefntruflunum, vandamálum tengdum hugsun, mikilli þreytu, erfiðleikum við að standa uppréttir og erfiðleikum við að sinna venjubundnum athöfnum. Þeir gætu átt í erfiðleikum með að sinna skóla, vinnu, fjölskyldunni, hreyfingu, félagslífi eða persónulegri umhirðu. Þeir geta kvartað yfir verkjum og ofurnæmi fyrir ljósi, hljóði, lykt, mat og lyfjum. Sjúklingar geta verið viðkvæmir fyrir myglu eða öðru eitri í umhverfinu. Þeir geta fundið fyrir öðrum einkennum sem þeir hafa ekki tengt við veikindi sín eða átt í erfiðleikum með að lýsa. Þar af leiðandi er mikilvægt fyrir lækna að spyrja sérstaklega út í einkennin sem mynda viðmiðin fyrir ME. Finna má dæmi um spurningar til að spyrja í [töflu 1](#). Fjölskyldumeðlimir gætu þurft að svara fyrir þá sem eru veikastir.

Oft nefna sjúklingar ekki lykileinkenni PEM að eigin frumkvæði, þar sem ekki er víst að þeir þekki hugtakið. Eðli og alvarleiki PEM-einkenna, stig virkniskerðingar og tímalengd PEM getur verið mismunandi eftir köstum og tegundum virkni. Ef sjúklingurinn getur ekki svarað PEM-spurningunum sem tilgreindar eru í [töflu 1](#) á skýran hátt skaltu biðja sjúklinginn að halda dagbók í 1 eða 2 vikur þar sem hann greinir frá virkni og einkennum (tegund, styrkleika, tíðni, lengd). Sjúklingurinn getur verið í stöðugu PEM-ástandi, sem gerir það að verkum að erfitt er að greina áhrif ofreynslu. Í næstu heimsókn á lækningarnir að fara yfir þessa dagbók með sjúklingnum til að bera kennsl á sérkenni PEM: óvenjuleg einkenni sem myndu venjulega ekki fylgja áreynslu (t.d. hálsbólga, erfiðleikar við hugsun), styrkleika eða tímalengd

einkenna sem eru í ósamræmi við virknina sem kom á undan (t.d. að þurfa að leggjast fyrir í klukkustund eftir kyrrsetuvinnu í nokkrar klukkustundir), frekari virkniskerðingu eftir hreyfingu og hefðbundna seinkun á upphafi einkenna (t.d. nokkrar klukkustundir eða daginn eftir).^{98,99}

Svefn sem ekki er endurnærandi getur lýst sér í því að sjúklingnum finnst hann ekki hafa hvílst og líður illa þegar hann vaknar, óháð því hversu löngum samfelldum svefni sjúklingurinn náði. Hjá sumum sjúklingum tekur það klukkustund eða meira frá því að þeir vakna áður en þeim fer að líða betur og þeim líður best seint á kvöldin. Sjúklingar geta einnig átt í erfiðleikum við að sofna, halda áfram að sofa, vakna snemma eða halda sér vakandi á daginn. Þeir geta fundið fyrir breyttu svefnmynstri.

Réttstöðuþol kemur venjulega fram sem svimi, hjartsláttarónot eða yfirlíð. Hins vegar fá sjúklingar með ME oft einkenni sem eru minna áberandi, svo sem ógleði, þreytu eða ringlun, á meðan þeir sitja eða standa kyrrir.¹⁰⁰ Gagnlegt er að spyrja um einkenni í aðstæðum sem gera ástandið verra (t.d. langar raðir, heitt veður) eða betra (t.d. að liggja eða setjast niður). Sjúklingar kunna að hafa verið greindir með kvíða þar sem tiltekin einkenni (t.d. svimi, hraður hjartsláttur) eru þau sömu í báðum tilvikum. Nákvæm greining á réttstöðuþoli kemur í veg fyrir ranga greiningu á geðröskun og tryggir viðeigandi meðferð, sem er frábrugðin meðferð við kvíða.^{18,100}

Sumir sjúklingar verða fyrir svo mikilli vitrænni truflun að þeir geta ekki tekið þátt í samræðum, lesið bók, farið eftir leiðbeiningum eða munað það sem var sagt. Virkni annarra sjúklinga er góð í stuttan tíma en þeir finna fyrir hugrænni þreytu eða skertri eða hægari færni þegar þeir eru undir álagi. Margir sjúklingar þurfa að hætta akstri eða takmarka akstur vegna þessara vandamála.

Veikustu sjúklingarnir eru rúmfastir og ólíklegt er að þeir sjáist á læknastofum en þeir geta sést á bráðadeildum og sjúkrahúsum ef ástand þeirra versnar.¹⁰¹ Veikustu sjúklingarnir þurfa einstaklingsmiðaða umönnun sem tekur mið af skertri orku þeirra og skynnæmi, hvort sem þeir eru á sjúkrahúsi eða heima. Nýtilkomnar auknar fjarlækningar geta auðveldað umönnun allra ME sjúklinga. Meðhöndlun veikustu sjúklinganna er nánar lýst af Kingdon et al.¹⁰² og Speight.¹⁰³

TAFLA 1. Mikilvæg atriði í klínísku sögunni

| Einkenni | Dæmi um lýsingar sjúklinga | Spurningar sem á að spyrja ^a |
|---------------------------------|---|--|
| Skert virkni með mikilli þreytu | <ul style="list-style-type: none"> • „Flensulík þreyta/örmögnun“ • „Mér líður eins og rafhlöðu sem ekki er hægt að endurhlaða að fullu þrátt fyrir að ég hvíla mig mikið og takmarki virkni mína við það sem ég þarf að gera til að komast af.“ • „Að hugsa tekur mun meiri orku en áður.“ • „Ég finn fyrir þyngslum í handleggjum, fótleggjum og líkama og ég á erfiðara með að hreyfa mig.“ • Verulegar takmarkanir við persónulega umönnun og heimilishald • Tap á atvinnu, sjúkratryggingu og starfsferli d Á yfirleitt ekki heimangengt d Minnkuð félagsleg samskipti og aukin einangrun | <ul style="list-style-type: none"> • Hversu þreytt/ur ert þú?^b • Hvað hjálpar mest við þreytunni (hvíla sig, leggjast niður, rólegar aðstæður, að stunda engar æfingar eða að forðast æfingar)? Hvað gerir þreytuna verri? d Hvað getur þú gert núna? • Hvernig er það í samanburði við það sem þú varst fær um að gera áður? • Hugsaðu til baka um hvað þú varst fær um að gera áður en þú veiktist. Hversu mikil áhrif hefur sjúkdómurinn haft á: (a) starfsgetu þína? (b) hæfni þína til að sjá um sjálfa(n) þig/fjölskyldu þína og sinna húsverkum? • Hvað gerist þegar þú reynir að yfirstíga þreytuna? |
| Veikindi eftir áreynslu | <ul style="list-style-type: none"> • „Hrun“, „bakslag“, „örmögnun“ • Andleg þreyta eftir minnstu áreynslu • Líkamleg örmögnun eða veikindi eftir léttu virkni • Ef virknin er krefjandi, langvarandi eða endurtekin, því alvarlegri og lengri eru eftirköstin | <ul style="list-style-type: none"> • Hvað gerist við eðlilega líkamlega eða andlega áreynslu? En eftir á? • Hversu mikla virkni þarf til þess að þér fari að líða illa? d Hvaða einkenni koma fram þegar þú stendur eða við áreynslu? • Hversu langan tíma tekur það fyrir þig að jafna þig eftir líkamlega eða andlega áreynslu? • Ef þú ferð yfir mörkin, hverjar eru afleiðingarnar? • Hvers konar virkni forðast þú vegna þess sem gerist ef þú framkvæmir hana? |
| Svefn sem ekki er endurnærandi | <ul style="list-style-type: none"> • „Mér líður eins og ég hafi ekkert sofið“ • „Ég get ekki sofnað eða haldið áfram að sofa“ • „Þrátt fyrir að hafa náð löngum eða eðlilegum svefni líður mér ekki vel á morgnana.“ | <ul style="list-style-type: none"> • Áttu í erfiðleikum við að sofna eða halda áfram að sofa? • Finnst þú vera úthvöld(ur) á morgnana eða eftir að þú hefur sofið? • Segðu mér frá gæðum svefnsins. • Þarftu of mikinn svefn? • Þarftu að leggja þig oftari en annað fólk? (Einnig geta aðrir þættir sem trufla svefn verið til staðar). |
| Réttstöðuþol | <ul style="list-style-type: none"> • Svimi • Sundl • Misáttun eða ójafnvægi • Yfirlið • Vanlíðan, sundl eða svimi þegar þú sest upp eða stendur kyrr í lengri tíma | <ul style="list-style-type: none"> • Hvernig líður þér þegar þú hefur staðið kyrr í meira en nokkrar mínútur? • Hvað gerist ef þú stendur hratt upp eftir að hafa legið eða setið í lengri tíma? • Hversu lengi geturðu staðið áður en þér fer að líða illa? Til dæmis, geturðu vaskað upp? |

(athugið að „lengri tíma“ getur þýtt nokkrar mínútur fyrir veikustu sjúklingana)

Geturðu staðið í biðröð eftir strætisvagni eða í kvikmyndahúsi? Ertu fær um að versla í matinn eða fara í verslunarmiðstöð?

- Hvernig áhrif hefur það á þig að vera úti í heitu veðri?
- Lærir þú eða vinnur liggjandi, í rúmi eða stól? Af hverju?
- Finnst þér best að sitja með hnén að bringunni eða fætuna undir þér?

^a Allar spurningar skulu kanna tíðni og alvarleika. Til að uppfylla greiningarviðmið Bandarísku læknaakademiunnar frá 2015 þurf a einkenni verða að vera að minnsta kosti í meðallagi alvarleg og vera til staðar að minnsta kosti 50% af tímanum.

^b Læknar þurfa að spyrja frekari spurninga til að skilja eðli þreyttunnar; til dæmis, „Hvað áttu við með þreytt(ur)?“ og „Á kvarðanum 0 (engin orka) til 10 (full orka), hversu þreytt(ur) ert þú?“

Aðlagð frá Bandarísku læknaakademiunni. Leiðbeiningar fyrir lækna um skýrsluna,⁹⁷ með leyfi frá Bandarísku vísindaakademiunni.

ME kemur einnig fyrir hjá börnum og horfur þeirra virðast vera betri en hjá fullorðnum. Faraldsfræði, greining og meðferð ME hjá börnum og unglingum hefur verið nánar útfærð af Rowe et al.¹⁸

Líkamsskoðun

Ekki er víst að neitt óeðlilegt finnist við líkamsskoðun, sérstaklega ef sjúklingurinn hefur hvílt sig vel fyrir heimsóknina. Við líkamsskoðun geta fundist ýmis ósértæk einkenni sem geta versnað meðan á heimsókninni stendur (viðbótartafla 1, aðgengileg á netinu á <http://www.mayoclinicproceedings.org>). Þrátt fyrir að fjarvera þessara einkenna útiloki ekki ME getur nærvera þeirra stutt greiningu á ME.

Líkamsskoðunin getur hjálpað til við að greina aðra kvilla og fylgisjúkdóma. Einkum getur taugafræðileg skoðun útilokað taugasjúkdóma. Óeðlilegum einkennum sem greinast við líkamsskoðun og tengjast ekki ME skal fylgja eftir sem hugsanlegum vísbendingum um aðra sjúkdóma (viðbótartafla 1).

Greiningarprófanir

Fullgilt greiningarpróf er ekki til. Grunnprófanir sem ráðlagðar eru hjá öllum sjúklingum (tafla 2) eða prófanir fyrir tiltekna framsetningu (viðbótartafla 2, aðgengileg á netinu á <http://www.mayoclinicproceedings.org>) til að greina aðra sjúkdóma og fylgikvilla.¹⁰⁴

Hægt er að nota sumar prófanir til að skilgreina þætti ME. Óvirku prófanirnar þar sem notað er standandi eða hallandi borð geta á hlutlægan hátt staðfest réttstöðuþól.¹⁰⁵ Fjögurra punkta prófun á kortisóli í

munvatni getur hjálpað til við að bera kennsl á óeðlilegt sólahringsmynstur kortisóls sem sést í ME (munnleg samskipti, Bandarísku ME/CFS-læknasamtökin, mars 2019).

Prófanir geta einnig leiðbeint við ákvarðanir um meðferð og staðfest fötlun á hlutlægan hátt. Til dæmis geta sérfræðingar í ME notað mælingar á örverum og virkni náttúrulegra drápsfrumna,¹ sem er mælikvarði á ónæmisvirkni, til leiðbeiningar þegar þeir ákveða meðferð.

TAFLA 2: Hefðbundnar greiningarprófanir sem ráðlagðar eru fyrir alla sjúklinga

| | |
|--|--|
| Full blóðrannsókn með deilitalningu | Iktarþáttur |
| Alhliða efnaskiptamæling (Chem20 panel) ^a | Fjögurra punkta mæling á kortisóli í munvatni (t.d. við fótaferð, um hádegi, kl. 16:00 og við háttatíma), Kortisól að morgni |
| Kjarnamótefni | Stýrihormón skjaldkirtils, frítt þýroxín |
| C-viðbragðsprótein | B ₁₂ vítamín |
| Blóðsökk | D-vítamín, 25-díhýdroxý |
| Ferrítín | Þvagrannsókn |

^a Chem20-mælingarnar er sett af algengum rannsóknarstofuþrófunum sem heilbrigðisstarfsmenn í Bandaríkjunum panta. Settið samanstendur af 20 prófunum sem veita upplýsingar um efnajafnvægi og efnaskipti sjúklings. Nánari upplýsingar er að finna á <https://www.ucsfhealth.org/medical-tests/003468>.

Aðlagð úr ráðleggingum um prófanir þegar grunur leikur á um ME/CFS104 með leyfi Bandarísku ME/CFS-læknasamtakanna.

TAFLA 3. Sjúkdómar sem líkjast ME

| Innkirtla-/efnaskiptasjúkdómar | Gigtarsjúkdómar | Taugasjúkdómar |
|--|--|---|
| Frumkomin nýrnahettubarkarskerðing, kortisolshækkun, of- eða vanstarfsemi skjaldkirtils, sykursýki, blóðkalsíumhækkun | Rauðir úlfar, iktsýki, fjölvöðvabólga, fjölvöðvagigt | Heila- og mænusigg, Parkinsonsveiki, vöðvaslensfár, B ₁₂ vítamínskortur, heila- og mænuvökvaeki, Chiari-vansköpun, heilaáverki, þrengsli í mænugangi, óstöðugleiki í kúpu og hálsi, flog |
| Smitsjúkdómar | Svefntruflanir | Frumkomnar geðraskanir |
| Sýking af völdum alnæmisveiru, Lyme-sjúkdómur og aðrir sjúkdómar sem berast með blóðmítlum, lifrabólga B/C, berklar, gíardúsýki, vesturnílarveira, huldusótt (Q fever), þekjumygla, sárasótt, sýking af völdum Epstein-Barr veiru, ^a smáveiru B19 | Kæfisvefn, ^a drómasýki, lotuhreyfiröskun útlima ^a | Kvíði, ^a þunglyndi, ^a geðhvarfasýki |
| Meltingarfærasjúkdómar | Hjarta- og æðasjúkdómar | Blóðsjúkdómar |
| Glútenheilkenni, fæðuofnæmi/-óþol, ^a bólgusjúkdómar í þörmum, ofvöxtur baktería í smáþörmum ^a | Hjartavöðvakvilli, kransæðasjúkdómur, lungnaháþrýstingur, hjartalokusjúkdómur, hjartsláttartruflanir | Blóðleysi (járnskortur, önnur form sem hægt er að meðhöndla), járnofhleðsla |
| Sjúkdómar sem tengjast útsetningu fyrir eitruðum efnum | Krabbameinssjúkdómar | Ýmislegt |
| Vímuefnamisnotkun, þungmálmar (t.d. blý, kvikasilfur), mygla/sveppaeitur, aukaverkanir lyfja, Persaflóastríðssjúkdómur | Frum- og síðkomin krabbamein | Veruleg offita (líkamsþyngdarstuðull >40 kg/m ²), ofþjálfunarheilkenni hjá íþróttamönnum, astmi, langvinn lungnateppa |

^a Algengt er að þessir sjúkdómar séu til staðar samhliða síþreytuheilkenni/síþreytu.

Aðlagð úr greiningu og meðferð á síþreytuheilkenni/síþreytu (ME/CFS)¹⁰⁷ með leyfi Bandarísku ME/CFS-læknasamtakanna.

Taugasálfræðilegar prófanir geta sýnt fram á vitræna skerðingu og endurteknar hjarta- og lungnaæfingar fram á vangetu til að endurtaka eða viðhalda líkamspjálfun. Hins vegar fela þessar prófanir í sér áskorun sem getur kallað fram alvarlegan eða langvarandi PEM. Þessi áhætta gæti verið réttlætunleg við fötlunarmat¹⁰⁶ en þær eru ekki ráðlagðar til aðstoðar við greiningu hjá öllum sjúklingum.

Aðrar greiningar

Einkenni ME geta skarast við fjölda líkamlegra og geðrænna sjúkdóma (tafla 3).¹⁰⁷ Sjúklingar geta verið bæði með ME og aðra sjúkdóma á sama tíma. Saga, líkamsskoðun, skimunarbúnaður og greiningarprófanir geta hjálpað til við að greina aðra sjúkdóma frá ME. Til

dæmis má sjá þreytu og skerta virkni bæði í ME og þunglyndi eða kvíða, PEM og réttstöðuóþol eru ekki einkennandi fyrir geðraskanir og tilfinningin um að vera einskis virði er yfirleitt ekki til staðar í ME.^{18,26} Almennt er PEM sérkenni sem getur hjálpað til við að aðgreina ME frá öðrum sjúkdómum. Meðferðarprófanir geta einnig hjálpað, ef meðferð við annarri greiningu fær einkenni sjúklingsins til að hverfa að fullu, þá er ME ekki rétt greining.

NAM-viðmiðin krefjast þess að einkenni séu til staðar í 6 mánuði vegna þess að bráðir sjúkdómar eða lífsstílsvandamál ættu að ganga til baka innan þess tíma. Á þessum 6 mánuðum þarf lækurinn að fylgjast náið með sjúklingum til að greina aðrar orsakir fyrir einkennum

þeirra á sama tíma og meðferð er hafin eins og fjallað er um síðar.

Greining á fylgisjúkdómum

ME er oft tengd ýmsum fylgisjúkdómum sem geta aukið verulega á einkennabyrði sjúklingsins ([viðbótartafla 3](#), aðgengileg á netinu á <http://www.mayoclinicproceedings.org>).¹⁰⁷ Til dæmis er vefjagigt algeng og getur aukið vöðvaverkina sem fylgja ME.

Eins og við á um aðra sjúkdóma getur saga, líkamsskoðun, prófanir og meðferðarrannsóknir hjálpað til við að greina þessa fylgisjúkdóma. Meðhöndlun þessara sjúkdóma mun ekki lækna ME en getur dregið úr einkennabyrði og bætt lífsgæði. Skráning þessara sjúkdóma getur einnig stuðlað að viðeigandi endurgreiðslu frá tryggingum, getur stutt við kröfu um örorku og veitt aðgang að öðrum nauðsynlegum úrræðum.

ÚRELTAR HEFÐBUNDNAR MEÐFERÐIR

Áður fyrr voru gerðar rannsóknir á Hugrænni atferlismeðferð (HAM) og Stigvaxandi áreynslubjálfun og mælt var með notkun þessara meðferða hjá sjúklingum með ME á grundvelli sjúkdómskenningarinnar að „einkennum og fötlun af völdum ME sé einkum viðhaldið fyrir tilstilli óhjálplegra sjúkdómskenninga (hræðslu) og bjargráðshögðunar (að forðast [virkni])“ sem leiða til verulegrar skilyrðingar.^{53,108} Hins vegar hafa rannsóknir á Stigvaxandi áreynslubjálfun og HAM verið harðlega gagnrýndar fyrir aðferðafræði þeirra, ófullnægjandi eftirlit með skaða og sjúkdómskenningu sem stangast á við vísbendingar um fjölkerfa líffræðilega skerðingu.^{4,108-110}

Stærst þessara rannsókna PACE-rannsóknin (Pacing, graded Activity, and Cognitive Behaviour therapy; a randomized Evaluation) frá 2011. PACE greindi frá því að þessar meðferðir væru öruggar og leiddu til bata hjá 22% þátttakenda og framfara hjá 60% til 61%.^{111,112} Hins vegar var niðurstöðum breytt í miðri rannsókn án skýrs rökstuðnings.¹¹³ Þegar gögnin voru endurgreind með upprunalegu rannsóknaráætluninni fækkaði batatilvikum um 3 stig og batahlutfall lækkaði í 7% fyrir Hugræna atferlismeðferð og 4% fyrir stigvaxandi áreynslubjálfun, sem var ekki verulega frábrugðið því sem fram kom hjá samanburðarhópnum.¹¹³ Bandaríska

stofnunin um rannsóknir og gæði í heilbrigðisþjónustu (US Agency for Healthcare Research and Quality) greindi frá því að í mörgum þessara rannsókna væru notaðar skilgreiningar sem gætu hafa tekið til þátttakenda með aðra sjúkdóma og fundu litlar sem engar vísbendingar um verkun þegar þessar rannsóknir voru útilokaðar frá greiningunni.¹¹⁴ Að lokum, þvert á fullyrðingar um öryggi, greindu 54% til 74% sjúklinga frá skaða eftir stigvaxandi áreynslubjálfun.⁴

Vegna þessara öryggisvandamála hefur Bandaríska sóttvarnastofnunin og heilbrigðisstofnanir nokkurra landa fjarlægt ráðleggingar um HAM og stigvaxandi áreynslubjálfun.¹¹⁵ Aðrar þjóðir vinna að því að uppfæra leiðbeiningar sínar og ein þeirra hefur gefið það út að ekki eigi að bjóða upp á stigvaxandi áreynslubjálfun sem meðferð.¹¹⁶

AÐFERÐ VIÐ MEÐHÖNDLUN

Þrátt fyrir skort á sértækum meðferðum við ME sem samþykktar hafa verið af Bandaríska matvæla- og lyfjaeftirlitinu, geta heilbrigðisstarfsmenn dregið verulega úr sjúkdómsbyrði sjúklinga og bætt lífsgæði þeirra. Grundvallarreglum fyrir umönnun er lýst hér að neðan.

Staðfestið upplifun sjúklingsins

Staðfestið upplifun sjúklingsins af sjúkdómnum og fræðið sjúklinga, fjölskyldumeðlimi og aðra (t.d. vinnuveitendur, skóla). Oft hefur áhyggjum sjúklingsins verið vísað frá, lítið verið gert úr þeim, þær ranglega greindar sem þunglyndi eða kvíði eða stimplaðar sem ímyndunarveiki. Nær öllum sjúklingum finnst greining á ME vera tímamót í veikindum sínum, sem gerir þeim kleift að skilja betur, útskýra, takast á við og finna stuðning í aðstæðum sínum.¹¹⁷

Greinið þarfir og veitið stuðning

Sjúklingar þurfa oft aðstoð við að útvega sér fötlunarspjöld, aðbúnað og hjálpartæki á vinnustað eða í skóla, húsnæði, fullnægjandi næringu, örorkubætur og önnur nauðsynleg úrræði. Gerið nákvæma greiningu á þörfum sjúklingsins og útvegið upplýsingar, skjöl, tilvísanir, búnað og aðbúnað til að mæta þessum þörfum. Skjalfesting á því hvernig einkenni hafa áhrif á virkni á hverjum tíma getur sparað tíma við skjalfestingu á fötlun síðar. Sjúklingar ættu að aðstoða við þetta með því að

skrá slíkar upplýsingar fyrir heimsóknina. Tilvísanir til sérfræðinga eða heilbrigðisstarfsmanna, eins og iðjupjálfa og sjúkrabjálfa, geta verið gagnlegar til að tryggja sér nauðsynleg skjöl og stuðning.

TAFLA 4. Samantekt á aðferðum til meðferðar og meðhöndlunara

Veikindi eftir áreynslu

Lyfjalausar aðferðir til að spara orku og lágmarka veikindi eftir áreynslu

- Aðlögun líkamlegrar og vitrænnar virkni¹²⁰
- Hjálpartæki, svo sem rafskutlur, P-merki fyrir bílastæði fyrir fatlaða, sturtustólar til að spara orku
- Heimahjúkrun fyrir þá veikustu
- Eyrnatappar, augngrímur, ilmlaust umhverfi til að draga úr skynörvun, nauðsynlegt gæti verið að viðhalda umhverfi með lítilli skynörvun hjá þeim veikustu
- Aðbúnaður á vinnustað eða í skóla svo sem sveigjanlegur vinnutími, styttri dagar

Lyfjafræðilegar aðferðir

- Engar sértækar ráðleggingar

Réttstöðuóþol

Lyfjalausar aðferðir

- Salt- og vökvagjöf, raflausnarykkir
- Þrýstingssokkar
- Stöðubreytingar, forðast þarf að sitja eða standa í lengri tíma
- Stöðugar, sérsníðnar æfingar svo framarlega sem sjúklingurinn getur stundað þær án þess að þær hrindi af stað veikindum eftir áreynslu, hugsanlega þarf hann að stunda æfingarnar liggjandi, sitjandi eða í vatni
- Meðhöndla þarf fylgisjúkdóma sem geta stuðlað að réttstöðuóþoli

Lyfjafræðilegar aðferðir

- Flúdrokortisón, lágskammta beta-blokkar, alfa-adrenvirkir örvar, píridóstigmín, desmópressín, ívabradín
- Saltvatn í bláæð

Svefnvandamál

Lyfjalausar aðferðir

- Aðferðir til að bæta aðstæður fyrir svefn (e. sleep hygiene practices) eru hluti af meðferðinni en skila oftast litlum árangri hjá sjúklingum, sérsníða þarf aðferðina fyrir þá veikustu og þá sem eru með réttstöðuóþol
- Hugleiðsla og slökunaræfingar
- Eyrnatappar og augngrímur
- Ljósameðferð
- Blámasíur (Skjásíur, skjágleraugu, UV gleraugu/síur)

Lyfjameðferðir

- Trazadón, lágskammta þríhringlaga þunglyndislyf (t.d. amítípríylín, doxepín), mirtazapín, flogaveikilyf (t.d. gabapentín, pregabalín), klónazepam, sýklóbensaprín, zolpídem, eszópíklón, tízanidín, súvorexant, tópramat, hýdroxýsín, alfablokkar (t.d. klónidín, gúanfasín, prazósín), dífenhýdrámín

Vitsmunaleg vanstarfsemi og þreyta

Lyfjalausar aðferðir

- Vitræn virkniaðlögun (t.d. að einbeita sér aðeins að einu verkefni í einu, takmarka lestrartíma)
- Einföld hjálpartæki fyrir minni (t.d. áminningarkerfi með dagatali, minnismiðar)
- Stöðubreytingar: að framkvæma vitrænar aðgerðir liggjandi og drekka nægan vökva ef réttstöðuóþol er vandamál

Lyfjafræðilegar aðferðir

- Metýlfenídat, módafíní, armódafíní, amantadín
- Koffín ef það þolist vel

Vanstarfsemi ónæmiskerfis

Lyfjalausar aðferðir

- Engar sértækar ráðleggingar

Lyfjafræðilegar aðferðir

- Ónæmisglóbúlín í bláæð, gammaglóbúlín undir húð, ínósín pranobex, hýdroxýklórókin

Verkir

Lyfjalausar aðferðir

- Virkniaðlögun til að koma í veg fyrir verkjaköst
- Heitir eða kaldar bakstrar eftir þörfum til að draga úr verkjum á tilteknum stað
- Sjúkraþjálfun, nudd, bandvefslosun, nálastungur, nálastungur á verkjapunkta
- Hnykkmeðferðir
- Hugleiðsla og slökun
- Taugaendurgjöf gæti komið að gagni

Lyfjafræðilegar aðferðir

- Lágskammta naltrexón, serótónín-noradrenalin endurupptökuhemill (t.d. dúloxtín, milnasípran), flogaveikilyf (gabapentín, pregabalín), vöðvaslakandi lyf (t.d. sýklóbensaprín, tízanidín, baklófen), marjúana til læknisfræðilegra nota, bólgueyðandi lyf sem ekki eru sterar (t.d. selekoxíb, meloxíkam), asetamínófen, amítríptýlín, tramadol

Meltingarfæravandamál

Lyfjalausar aðferðir

- Heilsusamlegt, fjölbreytt mataræði sem inniheldur lítið af unnum matvælum. Sumir sjúklingar geta hugsanlega dregið úr einkennum frá meltingarvegi með því að forðast tiltekin matvæli (t.d. eitt eða fleiri af koffíni, áfengi, krydduðum mat, aspartam, sykri, hugsanlega mjólkurvörum eða glúteni)

Lyfjafræðilegar aðferðir

- Ef um er að ræða offjölgun baktería í smápörmum, rifaximín, vankómýsín til inntöku, metrónídazól

^a Þetta eru almennar ráðleggingar. Meðferðarlæknirinn skal fara eftir þessum ráðleggingum eftir vandlega íhugun á þörfum hvers sjúklings ásamt uppfærðum lyfjaupplýsingum. Sjá skjalið sem vísað er í til að nálgast frekari upplýsingar um skömmtun og notkun lyfjameðferða.

Aðlagð úr ráðleggingum um meðferð við ME/CFS¹²³ með leyfi Bandarísku ME/CFS-læknasamtakanna.

Að taka á þessum málum getur hjálpað til við að hámarka virkni og lífsgæði sjúklinga.

Úrræði fyrir aðbúnað á vinnustað,¹¹⁸ aðbúnað við nám¹¹⁹ og fötlunaráætlanir¹⁰⁶ eru í boði. Vefsíður fyrir sjúklinga og stuðningshópar gætu gefið upplýsingar um áætlanir á hverjum stað.

Kennið virkniaðlögun

Virkniaðlögun er einstaklingsmiðuð nálgun til að draga úr og hafa stjórn á orkunotkun til að lágmarka tíðni, lengd og alvarleika PEM. Þar sem PEM tengist lélegri orkuframleiðslu og margs konar áreiti getur hrundið því af stað (t.d. líkamleg/andleg áreynsla, tilfinningalegir streituvaldar, réttstöðuþols- og skynjunarstreituvaldar)^{1,33} þurfa sjúklingar að skipuleggja

vandlega hvar og hvernig þeir eyða takmarkaðri orku sinni. Venjulega þurfa sjúklingar að draga úr heildarvirkni sinni og takmarka útsetningu fyrir áreiti sem getur valdið PEM eins mikið og mögulegt er. Að forðast PEM getur hjálpað til við að draga úr þreytu, vitrænni skerðingu, svefntruflunum, verkjum og öðrum einkennum á sama tíma og það hjálpar til við að forðast endurtekin köst eftir áreynslu sem geta haft áhrif til langs tíma.^{120,121}

Tilvísanir til sjúkraþjálfara og iðjuþjálfara sem þekkja til ME, fræðsla um virkniaðlögun¹²² og notkun orkusparandi-tækja (t.d. sturtustóla, rafskúta, skrefamæla, hjartsláttarmæla) kemur oft að gagni, sem og dagbækur til að hjálpa sjúklingum við að greina hvenær þeir fara yfir mörk sín. Virkniaðlögun er krefjandi, jafnvel þótt slík hjálpartæki séu notuð og sum áföll eru óumflýjanleg,

einkum vegna þess að virkniþol getur verið mismunandi frá degi til dags.

Þegar sjúklingar geta notað virkniaðlögun án þess að hrinda af stað PEM, geta sumir sjúklingar stundað virkni í stuttan tíma til að auka þol sitt. Þessi virkni þarf að vera einstaklingsbundin fyrir alvarleikastig sjúklingsins og þá þætti sem hrinda af stað PEM og þarf að framkvæma þannig að hún kalli ekki fram PEM. Jafnvel fyrir þá sjúklinga sem geta þolað slíka virkni getur væntanlegur bati verið lítil og hann kemur ekki fram hjá öllum sjúklingum.

Meðhöndlið einkenni ME

Þrátt fyrir að engar viðurkenndar meðferðir séu sértækar fyrir ME geta læknar dregið úr alvarleika einkenna með hefðbundinni lyfjafraeðilegri og lyfjalausri meðferð.¹²³

Lyfjalausar aðferðir (tafla 4) fyrir réttstöðuþol fela í sér salt- og vökvagjöf og þrýstisokka en minnistæki (minnisbækur, dagatöl) geta hjálpað við vitræn vandamál. Einnig geta sjúklingar notið góðs af notkun eyrnatappa, augngríma og sólgleraugna til að lágmarka áreiti af völdum ljóss og hljóðs, sérsniðnum svefnaðstæðum (sem sniðnar eru eftir þörfum rúmliggjandi sjúklinga eða sjúklinga með réttstöðuþol) og að forðast tiltekin matvæli til að draga úr meltingarfæratrufunum.^{17,18,123}

Sérfræðingar í ME hafa náð árangri með ýmsum lyfjameðferðum (tafla 4).¹²³ Svefn má bæta með lyfjum, svo sem trazódóni, klónazepamí, þríhringlaga þunglyndislyfjum og súvorexanti. Metýlfenídat, módafíníl eða dextróamfetamín geta stundum hjálpað gegn vitrænum vandamálum en hætta er á fíkn við notkun metýlfenídat og dextróamfetamíns. Sjúklingar með ME og læknar hafa greint frá framförum eftir meðferðir eins og gjöf flúdróokortisóns og vökva.^{18,115,123} Stundum geta sjúklingar þurft að fá vökva í bláæð ef um er að ræða verulegt réttstöðuþol. Nota má lyf eins og gabapentín, pregabalín, lágskammta naltrexón og dúlozetín til að meðhöndla verki.

Hefja skal lyfjameðferðir með smáum skömmtum og auka þá hægt og rólega til að koma í veg fyrir lyfjanæmi, sem er algengt við ME. Til að draga úr fjöllyfjanotkun skal nota lyf sem notuð eru við fleiri en einu einkennum. Læknar þurfa einnig að vera meðvitaðir um næmi fyrir svæfingalyfjum og innihaldsefnum lyfja sem talin eru

óvirki (t.d. fyllingarefnum, burðarefnum, rotvarnarefnum).

Sumir sérfræðingar í sjúkdómnum hafa notað veirueyðandi og ónæmisstyrandi lyf á sértækan hátt hjá sjúklingum og hafa séð jákvæða svörun (munnleg samskipti, Bandarísku ME/CFS læknasamtökin, mars 2018 til mars 2021). Sérfræðiráðgjöf getur verið gagnleg við að setja saman meðferðaráætlun og meðhöndla þá þætti sjúkdómsins sem tilvísandi læknir þekkir ekki til.

Meðhöndlið fylgisjúkdóma

Meðferð við fylgisjúkdómum getur haft jákvæð áhrif á lífsgæði sjúklings og alvarleika einkenna. Algengir fylgisjúkdómar (Viðbótartafla 3) felur í sér vefjagigt, virkjunarheilkenni mastfrumna, heilkenni stöðuhraðsláttar, Ehlers Danlos-heilkenni, kæfisvefn, heilkenni ristilertingar og síðkomið þunglyndi/kvíða.¹⁰⁷ Tryggið að meðferðir við fylgisjúkdómum séu einnig viðeigandi fyrir ME. Til dæmis, á meðan æfingar geta hjálpað sjúklingum með vefjagigt, geta þær gert ástandið verra hjá sjúklingum með ME.

Skipuleggið reglulegar eftirfylgniheimsóknir

Biðjið sjúklinga um að tilkynna um ný eða versnandi einkenni og staðfestið að þau stafi ekki af öðrum sjúkdómum. Leiðbeinið sjúklingum um að tilkynna um öll ný lyf, fæðubótarefni eða viðbótaraðferðir og farið yfir hugsanlegar aukaverkanir og milliverkanir meðferðanna. Þetta er sérstaklega mikilvægt hjá eldri sjúklingum vegna aukinnar hættu á lyfjatengdum aukaverkunum.¹²⁴

Svarið spurningum um horfur

Sjúklingar munu hafa spurningar um langtímahorfur sínar. Verið hreinskilin en fullvissið sjúklinga um að hægt sé að grípa til ráðstafana til að hjálpa við meðferð á einkennum þeirra, hámarka virkni og bæta lífsgæðin að því marki sem mögulegt er.

Í marga áratugi hefur umönnun sjúklinga með ME orðið fyrir neikvæðum áhrifum vegna skorts á nákvæmri og uppfærðri þekkingu á meðal heilbrigðisstarfsmanna. Jafnvel þótt heilbrigðisstarfsmenn sýni samúð eru þeir oft óvissir um hvernig meta skuli sjúklinga og hvað sé hægt að gera eftir greiningu. Þessi þörf er brýnni en nokkru sinni fyrr, þegar tekið er til hættunnar á þróun ME hjá sumum sjúklingum með COVID-19. Vonandi hefur

Þessi grein svarað einhverjum spurningum um þennan dularfulla sjúkdóm og markað skýra leið fram á við fyrir lækna. Eins og við á um marga langvinna sjúkdóma eru heilbrigðisstarfsmenn í einstakri stöðu til að hafa jákvæð áhrif á líf sjúklinga, þrátt fyrir að enn sé ekki til lækning við ME. Frekari upplýsingar má finna á vefsíðu Bandaríska ME/CFS-læknasambandsins.¹²⁵

ÞAKKIR

Peter C. Rowe, MD, forstjóri Children's Center Chronic Fatigue Clinic og prófessor í barnasjúkdómum við Johns Hopkins University School of Medicine veitti gagnlegar upplýsingar fyrir kafla sem tengjast réttstöðuþoli.

Bateman Horne Center veitti dýrmætan stuðning fyrir árlega fundi Bandarísku ME/CFS-læknasamtakanna, þar sem upplýsingarnar í þessari grein voru ræddar.

VIÐBÓTAREFNI Á NETINU

Viðbótarefni er að finna á netinu á <http://www.mayoclinicproceedings.org>. Viðbótarefni sem fylgir tímaritsgreinum hefur ekki verið lesið yfir og höfundar bera ábyrgð á nákvæmni allra gagna.

Skammstafanir og upphafsstaforð: **CBT**, hugræn atferlismeðferð; **GET**, stigvaxandi æfingameðferð; **ME/CFS**, síþreytuheilkenni/síþreyta; **NAM**, Bandaríska læknaakademían (National Academy of Medicine); **PEM**, lasleiki eftir áreynslu

Samstarfsaðilar (Framhald frá fyrstu síðu þessarar greinar): Osteopathic Medicine, Nova Southeastern University, Fort Lauderdale, FL; Infectious Diseases and Geographic Medicine, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, CA (H.F.B.); Center for Complex Diseases, Mountain View, CA (B.V.C., J.M.C., D.L.K.); Independent Consultant, Burlingame, CA (L.C.); AIM Center for Personalized Medicine, Purchase, NY (T.T.D.); Independent Consultant, Waterford, CT (M.E.D.); Four Peaks Healthcare Associates, Flagstaff, AZ (T.G.D.); Infectious Diseases, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston (D.F.); Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA (A.L.K.); Hunter-Hopkins Center PLLC, Charlotte, NC (C.W.L.); Private Practice, New York, NY (S.M.L.); Dr Jack S. Remington Laboratory for Specialty Diagnostics, Palo Alto Medical Foundation Research Institute, Palo Alto, CA (J.G.M.); Pain & Fatigue Study Center, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY (B.H.N.); Sierra Internal Medicine, Incline Village, NV (D.L.P.); Rutgers-Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, NJ (R.N.P.); Neurology, Chiari/EDS Center, Mount Sinai South Nassau, Oceanside, NY (I.S.R.); og Private Practice, Charleston, SC (M.A.V.-N.).

Styrktaraðilar: Þetta verkefni var styrkt með fjárframlagi frá Open Medicine Foundation til að greiða ferða- og hótélkostnað fyrir fundi ME/CFS-læknasamtakanna á árunum 2018 og 2019.

Hugsanlegir samkeppnishagsmunir: Dr. Felsenstein tilkynnti um persónulega þóknun frá Once Here Foundation meðan á framkvæmd rannsóknarinnar stóð. Dr. Lapp tilkynnti um persónulega þóknun frá AIM Immunotech, persónulega þóknun frá Pfizer og persónulega þóknun frá Eli Lilly, utan vinnuframlagsins. Dr. Komaroff tilkynnti um persónulega þóknun frá Serimmune, Inc., utan vinnuframlagsins. Dr. Peterson tilkynnti um styrk frá AIM Immunotech, utan vinnuframlagsins.

Samskipti: Berist til Lily Chu, MD, MSHS, Independent Consultant, 16 Lorton Ave, Unit 4, Burlingame, CA 94010 (lilychu@gmail.com).

ORCID

Lily Chu: <https://orcid.org/0000-0002-0691-3586>; Charles W. Lapp: <https://orcid.org/0000-0002-30829018>; Maria A. Vera-Nunez: <https://orcid.org/0000-0003-1376-0060>

HEIMILDIR

1. US Institute of Medicine. Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. Washington, DC: The National Academies Press; 2015. <https://doi.org/10.17226/19012>.
2. Friedberg F, Sunquist M, Nacul L. Rethinking the standard of care for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Gen Intern Med*. 2020;35(3):906-909.
3. Brimmer DJ, Fridinger F, Lin J-MS, Reeves WC. U.S. healthcare providers' knowledge, attitudes, beliefs, and perceptions concerning chronic fatigue syndrome. *BMC Fam Pract*. 2010;11:28.
4. Geraghty K, Hann M, Kurtev S. 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. *J Health Psychol*. 2019;24(10):1318-1333.
5. Walitt B, Bartrum E. A clinical primer for the expected and potential post-COVID-19 syndromes. *Pain Rep*. 2021;6(1):e887.
6. Komaroff AL, Bateman L. Will COVID-19 lead to myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome? *Front Med (Lausanne)*. 2021;7:606824.
7. Hickie I, Davenport T, Wakefield D, et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ*. 2006; 333(7568):575.
8. Mørch K, Hanevik K, Rivenes AC, et al. Chronic fatigue syndrome 5 years after giardiasis: differential diagnoses, characteristics and natural course. *BMC Gastroenterol*. 2013; 13:28.
9. Lam MH-B. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Arch Intern Med*. 2009;169(22):2142-2147.

10. Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol.* 2011;11:37.
11. Lambert NJ; Survivor Corps. COVID-19 “long hauler” symptoms survey report. Indiana University School of Medicine. July 25, 2020. <https://dig.abclocal.go.com/wls/documents/2020/072720-wls-covid-symptom-study-doc.pdf>. Accessed December 27, 2020.
12. Rubin R. As their numbers grow, COVID-19 “long haulers” stump experts. *JAMA.* 2020;324(14):1381-1383.
13. US Centers for Disease Control and Prevention. Post-COVID conditions. April 8, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects.html>. Accessed May 25, 2021.
14. Kedor C, Freitag H, Meyer-Arndt L, et al. Chronic COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS) following the first pandemic wave in Germany: a first analysis of a prospective observational study. medRxiv. Preprint posted online February 8, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.02.06.21249256>.
15. Paul H. Covid-19 long-haulers and the experience of ‘hidden’ disabilities. *Stat.* October 7, 2020. <https://www.statnews.com/2020/10/07/covid-19-long-haulers-experience-hidden-disabilities/>. Accessed December 26, 2020.
16. Nacul L, Authier FJ, Scheibenbogen C, et al. *EUROPEAN ME NETWORK (EUROMENE) expert consensus on the diagnosis, service provision and care of people with ME/CFS in Europe.* Preprints. Preprint posted online October 16 2020. 2020090688.
17. International Association of CFS/ME. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a primer for clinical practitioners. July 2014. https://growthzonesitesprod.azureedge.net/wp-content/uploads/sites/1869/2020/10/Primer_post_2014_conference.pdf. Accessed December 26, 2020.
18. Rowe PC, Underhill RA, Friedman KJ, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome diagnosis and management in young people: a primer. *Front Pediatr.* 2017; 5:121.
19. Bakken IJ, Tveito K, Gunnes N, et al. Two age peaks in the incidence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a population-based registry study from Norway 2008-2012. *BMC Med.* 2014;12(1):167.
20. Jason LA, Richman JA, Rademaker AW, et al. A community-based study of chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med.* 1999;159(18):2129-2137.
21. Bhui KS, Dinos S, Ashby D, Nazroo J, Wessely S, White PD. Chronic fatigue syndrome in an ethnically diverse population: the influence of psychosocial adversity and physical inactivity. *BMC Med.* 2011;9(1):26.
22. Steele L, Dobbins JG, Fukuda K, et al. The epidemiology of chronic fatigue in San Francisco. *Am J Med.* 1998;105(3A): 83S-90S.
23. Naess H, Sundal E, Myhr K-M, Nyland HI. Postinfectious and chronic fatigue syndromes: clinical experience from a tertiary-referral centre in Norway. *Vivo.* 2010;24(2):185-188.
24. Kingdon CC, Bowman EW, Curran H, Nacul L, Lacerda EM. Functional status and well-being in people with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome compared with people with multiple sclerosis and healthy controls. *Pharmacoecon Open.* 2018;2(4):381-392.
25. Komaroff AL, Fagioli LR, Doolittle TH, et al. Health status in patients with chronic fatigue syndrome and in general population and disease comparison groups. *Am J Med.* 1996; 101(3):281-290.
26. Stein E. Chronic fatigue syndrome. Assessment and treatment of patients with ME/CFS: Clinical guidelines for psychiatrists. 2005. https://s3.amazonaws.com/kajabi-storefronts-production/sites/90617/themes/1513565/downloads/TSGD_bZnFSWQjdt3msZgv_Guidelines-Paper-English.pdf. Accessed December 26, 2020.
27. US Centers for Disease Control and Prevention. Mental health and chronic diseases. CDC fact sheet. Issue Brief No. 2. October 2012. <https://www.cdc.gov/workplacehealthpromotion/tools-resources/pdfs/issue-brief-no-2-mental-health-and-chronic-disease.pdf>. Accessed December 26, 2020.
28. Nacul LC, Lacerda EM, Campion P, et al. The functional status and well being of people with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and their carers. *BMC Public Health.* 2011;11:402.
29. Núñez M, Núñez E, del Val JL, et al. Health-related quality of life in chronic fatigue syndrome versus rheumatoid arthritis as control group. *J Chronic Fatigue Syndr.* 2007;14(2):31-43.
30. Cox DL, Findley LJ. The management of chronic fatigue syndrome in an inpatient setting: presentation of an approach and perceived outcome. *Br J Occup Ther.* 1998;61(9):405-409.
31. Unger ER, Lin J-MS, Tian H, et al. Multi-site clinical assessment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (MCAM): design and implementation of a prospective/retrospective rolling cohort study [erratum appears in *Am J Epidemiol.* 2017;186(1):129]. *Am J Epidemiol.* 2017;185(8):617-626.
32. Pendergrast T, Brown A, Sunnquist M, et al. Housebound versus nonhousebound patients with myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome. *Chronic Illn.* 2016;12(4):292-307.
33. US Food and Drug Administration. The voice of the patient. A series of reports from the U.S. Food and Drug Administration’s (FDA’s) patient-focused drug development initiative. September 2013. <https://www.fda.gov/downloads/forindustry/userfees/presscriptiondruguserfee/ucm368806.pdf>. Accessed December 26, 2020.
34. Adamowicz JL, Caikauskaitė I, Friedberg F. Defining recovery in chronic fatigue syndrome: a critical review. *Qual Life Res.* 2014;23(9):2407-2416.
35. Devendorf AR, Jackson CT, Sunnquist M, Jason LA. Defining and measuring recovery from myalgic encephalomyelitis and

- chronic fatigue syndrome: the physician perspective. *Disabil Rehabil*. 2019;41(2):158-165.
36. Cairns R, Hotopf M. A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome. *Occup Med (Lond)*. 2005;55(1):20-31.
 37. Jason LA, Porter N, Hunnell J, Brown A, Rademaker A, Richman JA. A natural history of chronic fatigue syndrome. *Rehabil Psychol*. 2011;56(1):32-42.
 38. Chu L, Valencia IJ, Garvert DW, Montoya JG. Onset patterns and course of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Front Pediatr*. 2019;7:12.
 39. Chu L. Patient survey results for FDA drug development meeting for ME and CFS. August 2013. <https://growthzonesitesprod.azureedge.net/wp-content/uploads/sites/1869/2021/01/FDA-AugustFinalReportforUS-Version2.pdf>. Accessed January 21, 2021.
 40. Bateman L, Darakjy S, Klimas N, et al. Chronic fatigue syndrome and co-morbid and consequent conditions: evidence from a multi-site clinical epidemiology study. *Fatigue*. 2015;3(1):1-15.
 41. Carruthers B, Jain A, De Meirleir K, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *J Chronic Fatigue Syndr*. 2003;11(1):7-115.
 42. Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, et al. Myalgic encephalomyelitis: international consensus criteria [erratum appears in *J Intern Med*. 2017;282(4):353]. *J Intern Med*. 2011;270(4):327-338.
 43. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med*. 1994;121(12):953.
 44. Komaroff AL, Takahashi R, Yamamura T, Sawamura M. Neurologic abnormalities in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a review. *Brain Nerve*. 2018;70(1):41-54.
 45. Komaroff AL. Advances in understanding the pathophysiology of chronic fatigue syndrome. *JAMA*. 2019;322(6):499-500.
 46. Dolezal BA, Neufeld EV, Boland DM, Martin JL, Cooper CB. Interrelationship between sleep and exercise: a systematic review [erratum appears in *Adv Prev Med*. 2017;2017:5979510]. *Adv Prev Med*. 2017;2017:1364387.
 47. Hearing CM, Chang WC, Szuhany KL, Deckersbach T, Nierenberg AA, Sylvia LG. Physical exercise for treatment of mood disorders: a critical review. *Curr Behav Neurosci Rep*. 2016;3(4):350-359.
 48. Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, Martin D, Colvin LA, Smith BH. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(4):CD011279.
 49. Godman H. Regular exercise changes the brain to improve memory, thinking skills. Harvard Health Blog. April 2014. <https://www.health.harvard.edu/blog/regular-exercise-changes-brain-improve-memory-thinking-skills-201404097110>. Accessed December 26, 2020.
 50. Van Oosterwijck J, Nijs J, Meeus M, et al. Pain inhibition and postexertional malaise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an experimental study. *J Intern Med*. 2010;268(3):265-278.
 51. Cook DB, Light AR, Light KC, et al. Neural consequences of post-exertion malaise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Brain Behav Immun*. 2017;62:87-99.
 52. Ocon AJ, Messer ZR, Medow MS, Stewart JM. Increasing orthostatic stress impairs neurocognitive functioning in chronic fatigue syndrome with postural tachycardia syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 2012;122(5):227-238.
 53. Burgess M, Chalder T. PACE manual for therapists. Cognitive behaviour therapy for CFS/ME. MREC version 2.1. PACE Trial Management Group. December 8, 2004. <https://www.qmul.ac.uk/wolfson/media/wolfson/current-projects/3.cbt-therapistmanual.pdf>. Accessed May 20, 2021.
 54. Fluge Ø, Mella O, Bruland O, et al. Metabolic profiling indicates impaired pyruvate dehydrogenase function in myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome. *JCI Insight*. 2016;1(21):e89376.
 55. Keller BA, Pryor JL, Giloteaux L. Inability of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients to reproduce VO₂peak indicates functional impairment. *J Transl Med*. 2014;12(1):104.
 56. Braam AWE, de Haan SN, Vorselaars ADM, et al. Influence of repeated maximal exercise testing on biomarkers and fatigue in sarcoidosis. *Brain Behav Immun*. 2013;33:57-64.
 57. Hodges LD, Nielsen T, Baken D. Physiological measures in participants with chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis and healthy controls following repeated exercise: a pilot study. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2018;38(4):639-644.
 58. Vermeulen RCW, Vermeulen van Eck IW. Decreased oxygen extraction during cardiopulmonary exercise test in patients with chronic fatigue syndrome. *J Transl Med*. 2014;12:20.
 59. VanNess JM, Snell CR, Stevens SR. Diminished cardiopulmonary capacity during post-exertional malaise. *J Chronic Fatigue Syndr*. 2007;14(2):77-85.
 60. Snell CR, Stevens SR, Davenport TE, Van Ness JM. Discriminative validity of metabolic and workload measurements for identifying people with chronic fatigue syndrome. *Phys Ther*. 2013;93(11):1484-1492.
 61. Nelson MJ, Buckley JD, Thomson RL, Clark D, Kwiatek R, Davison K. Diagnostic sensitivity of 2-day cardiopulmonary exercise testing in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Transl Med*. 2019;17(1):80.
 62. Mathew SJ, Mao X, Keegan KA, et al. Ventricular cerebrospinal fluid lactate is increased in chronic fatigue syndrome compared with generalized anxiety disorder: an in vivo 3.0 T ¹H MRS imaging study. *NMR Biomed*. 2009;22(3):251-258.
 63. Murrough JW, Mao X, Collins KA, et al. Increased ventricular lactate in chronic fatigue syndrome measured by ¹H MRS imaging at 3.0 T. II: comparison with major depressive disorder. *NMR Biomed*. 2010;23(6):643-650.
 64. Jones DEJ, Hollingsworth KG, Jakovljevic DG, et al. Loss of capacity to recover from acidosis on repeat exercise in chronic fatigue syndrome: a case-control study. *Eur J Clin Invest*. 2012;42(2):186-194.

65. Bartee L, Anderson C. An overview of cellular respiration. In: Mt Hood Community College Biology 101. Open Oregon Educational Resources; 2016. <https://openoregon.pressbooks.pub/mhccbiology101/chapter/overview-of-cellular-respiration/>. Accessed May 18, 2021.
66. Jones DEJ, Hollingsworth KG, Taylor R, Blamire AM, Newton JL. Abnormalities in pH handling by peripheral muscle and potential regulation by the autonomic nervous system in chronic fatigue syndrome. *J Intern Med*. 2010;267(4):394-401.
67. Lien K, Johansen B, Veierød MB, Haslestad AS, Bøhn SK, Melsom MN, et al. Abnormal blood lactate accumulation during repeated exercise testing in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Physiol Rep*. 2019;7(11): e14138.
68. Tomas C, Elson JL, Strassheim V, Newton JL, Walker M. The effect of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) severity on cellular bioenergetic function. *PLoS One*. 2020;15(4):e0231136.
69. Tomas C, Newton J. Metabolic abnormalities in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a mini-review. *Biochem Soc Trans*. 2018;46(3):547-553.
70. Rutherford G, Manning P, Newton JL. Understanding muscle dysfunction in chronic fatigue syndrome. *J Aging Res*. 2016; 2016:2497348.
71. Maes M, Twisk FNM, Johnson C. Myalgic encephalomyelitis (ME), chronic fatigue syndrome (CFS), and chronic fatigue (CF) are distinguished accurately: results of supervised learning techniques applied on clinical and inflammatory data. *Psychiatry Res*. 2012;200(2-3):754-760.
72. Nijs J, Nees A, Paul L, et al. Altered immune response to exercise in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic literature review. *Exerc Immunol Rev*. 2014;20:94-116.
73. Burton AR, Rahman K, Kadota Y, Lloyd A, Vollmer-Conna U. Reduced heart rate variability predicts poor sleep quality in a case-control study of chronic fatigue syndrome. *Exp Brain Res*. 2010;204(1):71-78.
74. Jackson ML, Bruck D. Sleep abnormalities in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a review. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(6):719-728.
75. Van Cauwenbergh D, Nijs J, Kos D, Van Weijnen L, Struyf F, Meeus M. Malfunctioning of the autonomic nervous system in patients with chronic fatigue syndrome: a systematic literature review. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(5):516-526.
76. Orjatsalo M, Alakujala A, Partinen M. Autonomic nervous system functioning related to nocturnal sleep in patients with chronic fatigue syndrome compared to tired controls. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(2):163-171.
77. Cockshell SJ, Mathias JL. Cognitive functioning in chronic fatigue syndrome: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2010;40(8): 1253-1267.
78. Cockshell SJ, Mathias JL. Test effort in persons with chronic fatigue syndrome when assessed using the validity indicator profile. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2012;34(7):679-687.
79. Cockshell SJ, Mathias JL. Cognitive deficits in chronic fatigue syndrome and their relationship to psychological status, symptomatology, and everyday functioning. *Neuropsychology*. 2013; 27(2):230-242.
80. Togo F, Lange G, Natelson BH, Quigley KS. Attention network test: assessment of cognitive function in chronic fatigue syndrome. *J Neuropsychol*. 2015;9(1):1-9.
81. Rowe PC, Lucas KE. Orthostatic intolerance in chronic fatigue syndrome. *Am J Med*. 2007;120(3):e13.
82. Lapp CW, Black L, Smith RS. Symptoms predict the outcome of tilt table testing in CFS/ME/FM. Hunter-Hopkins Center, Charlotte, North Carolina. https://drlapp.com/wp-content/uploads/TTT_symptoms.pdf. Accessed December 26, 2020.
83. van Campen CMC, Verheugt FWA, Rowe PC, Visser FC. Cerebral blood flow is reduced in ME/CFS during head-up tilt testing even in the absence of hypotension or tachycardia: a quantitative, controlled study using Doppler echography. *Clin Neurophysiol Pract*. 2020;5:50-58.
84. van Campen CMC, Rowe PC, Visser FC. Reductions in cerebral blood flow can be provoked by sitting in severe myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients. *Healthcare (Basel)*. 2020;8(4):394.
85. van Campen CMC, Visser FC. The abnormal cardiac index and stroke volume index changes during a normal tilt table test in ME/CFS patients compared to healthy volunteers, are not related to deconditioning. *J Thromb Circ Open Access*. November 7, 2018. <https://doi.org/10.29011/JTC-107.000007>.
86. Streeten DHP, Bell DS. Circulating blood volume in chronic fatigue syndrome. *J Chronic Fatigue Syndr*. 1998;4(1):3-11.
87. Hurwitz BE, Coryell VT, Parker M, et al. Chronic fatigue syndrome: illness severity, sedentary lifestyle, blood volume and evidence of diminished cardiac function. *Clin Sci (Lond)*. 2010;118(2):125-135.
88. Freeman R, Komaroff AL. Does the chronic fatigue syndrome involve the autonomic nervous system? *Am J Med*. 1997; 102(4):357-364.
89. Fletcher MA, Zeng XR, Maher K, et al. Biomarkers in chronic fatigue syndrome: evaluation of natural killer cell function and dipeptidyl peptidase IV/CD26. *PLoS One*. 2010;5(5):e10817.
90. Natelson BH, Haghghi MH, Ponzio NM. Evidence for the presence of immune dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002;9(4):747-752.
91. Strayer D, Scott V, Carter W. Low NK cell activity in chronic fatigue syndrome (CFS) and relationship to symptom severity. *J Clin Cell Immunol*. 2015;6:348.
92. Guenther S, Loebel M, Mooslechner AA, et al. Frequent IgG subclass and mannose binding lectin deficiency in patients with chronic fatigue syndrome. *Hum Immunol*. 2015;76(10): 729-735.
93. Loebel M, Strohschein K, Giannini C, et al. Deficient EBV-specific B- and T-cell response in patients with chronic fatigue syndrome. *PLoS One*. 2014;9(1):e85387.
94. Rasa S, Nora-Krukke Z, Henning N, et al. Chronic viral infections in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med*. 2018;16(1):268.

95. Komaroff AL. Inflammation correlates with symptoms in chronic fatigue syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017; 114(34):8914-8916.
96. Blomberg J, Gottfries C-G, Elfaitouri A, Rizwan M, Rosén A. Infection elicited autoimmunity and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an explanatory model. *Front Immunol*. 2018;9:229.
97. US Institute of Medicine. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: redefining an illness. Report guide for clinicians. The National Academies Press. February 2015. <https://www.nap.edu/resource/19012/MECFSciniciansguide.pdf>. Accessed December 26, 2020.
98. Chu L, Valencia IJ, Garvert DW, Montoya JG. Deconstructing post-exertional malaise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a patient-centered, cross-sectional survey. *PLoS One*. 2018;13(6):e0197811.
99. Stussman B, Williams A, Snow J, et al. Characterization of post-exertional malaise in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Front Neurol*. 2020;11:1025.
100. Rowe P. General information brochure on orthostatic intolerance and its treatment. March 2014. <https://www.dysautonomiainternational.org/pdf/RoweOlsuimary.pdf>. Accessed December 26, 2020.
101. Timbol CR, Baraniuk JN. Chronic fatigue syndrome in the emergency department. *Open Access Emerg Med*. 2019;11:15-28.
102. Kingdon C, Giotas D, Nacul L, Lacerda E. Health care responsibility and compassion visiting the housebound patient severely affected by ME/CFS. *Healthcare (Basel)*. 2020;8(3):197.
103. Speight N. Severe ME in children. *Healthcare (Basel)*. 2020; 8(3):211.
104. US ME/CFS Clinician Coalition. Testing recommendations for suspected ME/CFS. February 20, 2021. <https://mecfsciniciancoalition.org/mecfs-clinician-coalition-testing-recs-v1>. Accessed March 3, 2021.
105. Bateman L. "Simple way to assess orthostatic intolerance." Bateman Horne Center. September 2016. <http://batemanhornecenter.org/assess-orthostatic-intolerance/>. Accessed December 26, 2020.
106. Podell R, Dimmock ME, Comerford BB. Documenting disability in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Work*. 2020;66(2):339-352.
107. US ME/CFS Clinician Coalition. Diagnosing and treating myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). July 2020. <https://mecfsciniciancoalition.org/mecfs-clinician-coalition-dx-tx-handout-v2>. Accessed December 20, 2020.
108. Geraghty K, Jason L, Sunnquist M, Tuller D, Blease C, Adeniji C. The 'cognitive behavioural model' of chronic fatigue syndrome: critique of a flawed model. *Health Psychol Open*. 2019;6(1). 205510291983890.
109. Jason LA, Brown M, Brown A, et al. Energy conservation/envelope theory interventions. *Fatigue*. 2013;1(1-2):27-42.
110. Marks DF. "Special issue on the PACE trial" [erratum appears in *J Health Psychol*. 2018;23(1):139]. *J Health Psychol*. 2017; 22(9):1103-1105.
111. White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, et al. 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(9768):823-836.
112. White PD, Goldsmith K, Johnson AL, Chalder T, Sharpe M. Recovery from chronic fatigue syndrome after treatments given in the PACE trial. *Psychol Med*. 2013;43(10):2272-235.
113. Wilshire CE, Kindlon T, Courtney R, et al. Rethinking the treatment of chronic fatigue syndrome: a reanalysis and evaluation of findings from a recent major trial of graded exercise and CBT. *BMC Psychol*. 2018;6(1):6.
114. US Agency for Healthcare Research and Quality. Diagnosis and treatment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Evidence Report/Technology Assessment No. 219. AHRQ Pub. No. 15-E001-EF. December 2014. Addendum July 2016. https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/chronic-fatigue_research.pdf. Accessed December 26, 2020.
115. US Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). November 19, 2019. <https://www.cdc.gov/mecfs/treatment/index.html>. Accessed December 26, 2020.
116. UK National Institute for Health and Care Excellence. NICE draft guidance addresses the continuing debate about the best approach to the diagnosis and management of ME/CFS. November 10, 2020. <https://www.nice.org.uk/news/article/nice-draft-guidance-addresses-the-continuing-debate-about-the-best-approach-to-the-diagnosis-and-management-of-me-cfs>. Accessed December 27, 2020.
117. Woodward RV, Broom DH, Legge DG. Diagnosis in chronic illness: disabling or enabling – the case of chronic fatigue syndrome. *J R Soc Med*. 1995;88(6):325-329.
118. US Job Accommodations Network (JAN). Chronic fatigue syndrome. <https://askjan.org/disabilities/Chronic-Fatigue-Syndrome.cfm>. Accessed January 21, 2021.
119. US Centers for Disease Control and Prevention. ME/CFS in children fact sheets. July 12, 2018. <https://www.cdc.gov/mecfs/me-cfs-children/factsheets.html>. Accessed December 26, 2020.
120. Pheby D, Saffron L. Risk factors for severe ME/CFS. *Biology and Medicine*. 2009;1(4):50-74.
121. Tuller D. For chronic fatigue syndrome sufferers, a dubious treatment unravels. *Undark*. October 27, 2016. <https://undark.org/article/chronic-fatigue-graded-exercise-pace/>. Accessed December 26, 2020.
122. Campbell B. Pacing tutorial. ME/CFS and Fibromyalgia SelfHelp Program. <http://www.cfsselfhelp.org/pacing-tutorial>. Accessed December 26, 2020.
123. US ME/CFS Clinician Coalition. ME/CFS treatment recommendations. February 20, 2021. <https://mecfsciniciancoalition.org/mecfs-clinician-coalition-treatment-recs-v1>. Accessed March 3, 2021.

124. The 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019; 67(4):674-694.
125. US ME/CFS Clinician Coalition. Resources for medical providers caring for people with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. <https://mecfsccliniciancoalition.org/>. Accessed January 30, 2021.