

ME / CFS - nya riktlinjer för diagnos och behandling efter de senaste årens paradigmskifte

Medan livet går förbi var ett temanummer av Socialmedicinsk tidskrift (smt), som vi publicerade år 2016 och som syftade till att beskriva den dåvarande forskningsfronten för det som tidigare kallades kroniskt trötthetssyndrom och numera kallas Myalgisk encefalomyelit/Chronic Fatigue Syndrome (ME/ CFS) och som klassades som en neurologisk sjukdom av WHO redan 1969 (1,2). Mellan 0,4 - 2 % av befolkningen har de symtom som karaktäriserar tillståndet. Majoriteten är kvinnor i åldersgruppen 20 - 40 år. Det har gått sex år sedan detta temanummer publicerades och mycket ny forskning har hunnit publiceras inom området vad gäller orsaker och försök till behandling.



Likaså har en livlig debatt förts under de här åren där olika åsikter om ME/ CFS diskuterats i Läkartidningen och i andra forum. Konflikten har handlat om ME/ CFS är en psykosomatisk åkomma eller en infektionsutlöst sjukdom som orsakar funktionsstörningar och biologiska förändringar i olika organ. Flera raljanta och tvärsäkra inlägg från unga läkare har presenterats som skrivit under sina inlägg som AT- eller ST-läkare. Kanske kan man förstå dessa reaktioner som utslag av osäkerhet om den egna identiteten inför det som kan upplevas som oklarhet både vad gäller diagnostik och behandling. Om en som jag, följt på nära håll personer med ME/ CFS under många år och sett deras lidande kan det vara provocerande. Men, så läste jag en ny krönika i Läkartidningen av Wilma Wirén, distriktsläkare i Örebro, och den gjorde mig glad. Det hon berättar om är fyllt av empati, ödmjukhet och nyfikenhet. Egenskaper nödvändiga i mötet med människor som insjuknat och lever inte bara med ovan sjukdomar. Och Wilma skriver:

Tårögt avbryter Eriks partner mig och berättar att de är vana vid att bli illa bemötta och ifrågasatta, och att de varit förberedda att bli så även idag. Där sitter de två med ett liv i spillror, men också en upplevelse av att få kämpa mot oss – vi som finns till för att ibland kunna bota, ofta lindra och alltid trösta. Jag känner mig bedrövad. Skäms lite å professionens vägnar. Känner mig ödmjuk.”(3)

Syftet med den här krönikan är att beskriva kunskapstillväxten under de senaste sex åren, att diskutera likheten mellan ME/CFS och Långtidscovid samt att avsluta med nya studier om tänkbara orsaker till dessa sjukdomar och nya möjligheter till behandling.

Nya riktlinjer för diagnos och behandling av ME/CFS

ME/ CFS har under en följd av år främst setts som en psykosomatisk företeelse och patienterna har därför hänvisats till psykiatrisk behandling. Just nu är vi i ett paradigmskifte där sjukdomen, som sedan 1969 betraktats som en neurologisk sjukdom i t.ex. WHO:s klassificering av sjukdomar, alltmer börjar accepteras som en biomedicinsk sjukdom av hälso- och sjukvården, i Sverige och internationellt. Men kunskapen om ME/CFS är tyvärr låg inte bara inom hälso- och sjukvården utan också inom sjuk- och socialförsäkringssystemet i Sverige.

Vi har just genomlevt en pandemi där vi i tillägg till de ca 40 000 patienter som finns med ME/CFS också har fram till idag fått ca 20 000 nya patienter med långtidscovid-19 med i stort sett identisk symptomatologi som ME/CFS patienter. *Corona is just another trigger*, visar aktuella studier som jämför ME/CFS och Långtidscovid (4). Allt fler företrädare för att virus är just en trigger som utlöser komplexa reaktioner från olika organ har medfört att man också reviderat synen på ME/CFS och ändrat riktlinjerna för diagnostik och behandling, publicerade av brittiska National Institute for Health and Care Excellence (NICE) under oktober 2021 (5). Det är en revidering av den hårt kritiserade föregångaren från 2007 (6).

Synen på hur ME/CFS skall betraktas har också förändrats vid andra institutioner runt om i världen. Amerikanska CDC (Centers for Disease Control and Prevention) rekommenderar inte längre KBT och gradvis ökad träning (7), och belgiska och holländska myndigheter har ändrat uppfattning om gradvis ökad träning (8,9). Cochrane har dragit tillbaka sin rapport om KBT (10) och håller på att revidera den om träning (11). Organisationen Doctors with ME stödjer helhjärtat riktlinjerna från NICE (12).

Paradigmskiftet presenterades också i läkartidningen i december 2021 (13). NICE rapporten konstaterar att ME/CFS är klassificerad som en neurologisk sjukdom, och i likhet med den amerikanska expertrapporten från 2015 (14) beskrivs sjukdomen som ett komplext, kroniskt medicinskt tillstånd som påverkar

flera organsystem och som leder till omfattande personliga, sociala och ekonomiska konsekvenser för de drabbade. De nya riktlinjerna rekommenderar ett patientcentrerat omhändertagande där

- en vårdplan upprättas av ett specialistteam
- aktiviteter sker med respekt för patientens gränser
- hälsovård och socialtjänst måste ta hänsyn till patienternas funktionsnedsättning vid kontakter.

Modell för sjukdomsutveckling

Jonas Blomberg presenterade år 2016 i ett temanummer av Socialmedicinsk tidskrift (15) en modell för hur ME/CFS kunde tänkas utvecklas och reste en rad frågor som borde ställas för att kunna ge ökad förståelse för sjukdomen (16). Det är vanligt att ME/CFS debuterar efter en infektion. En förklaringsmodell är att den leder till autoimmunitet som drabbar bland annat hjärna och energiomsättning. ME/CFS patienter har ofta ”Irritable Bowel Syndrome”, IBS. Vid den har hittats en förändrad tarmflora avseende både virus och bakterier. Dessutom har mikroläckage från tarmen till blodet observerats.

En funktion hos tarmfloran är att bidra till utvecklingen av immunsystemet, ett antigen tråningssystem som ibland leder till tolerans. Ett potentiellt skadligt immunsvaret mot antigener som korsreagerar med kroppsegna antigener kan då undvikas. Men om tarmfloran ändras, och mikroläckage uppstår, störs toleransutvecklingen. Därefter sker gradvis utveckling av autoimmunitet som beroende på genetik och mikrobiell exposition kan leda till samtidigt förekommande sjukdomar som fibromyalgi, sköldkörtelsjukdom och ortostatisk hypotension (svimningstendens vid upprättstående). Till slut kommer en avgörande infektion då autoimmunisering leder till ME/CFS. Förklaringsmodellen innehåller flera hypotetiska steg, men har fått stöd i senare forskning. Blomberg o.a. presenterade detta 2018 i *Frontiers in Immunology* (17). Jared Younger har nyligen utvecklat en metod att skanna hjärnans aktivitet och inflammationsstatus hos patienter med ME/CFS (18,19) med hjälp av Magnetisk Resonans Spectroskopi. Denna metod ger nya förutsättningar både för diagnostik och behandling av ME/CFS.

SBU-rapport om ME/CFS

På uppdrag av Socialstyrelsen granskade SBU kunskapsläget kring ME/CSF och publicerade i december 2018 rapporten »Myalgisk encefalomyelit och kroniskt trötthetssyndrom« (20). I rapporten skrev man att »vid myalgisk encefalomyelit (ME) och kroniskt trötthetssyndrom (CFS) förekommer såväl autonoma som kognitiva och immunologiska symtom. Symtomen förvärras av fysisk el-

ler mental ansträngning och försämring ska kvarstå mer än 24 timmar efteråt (post-exertional malaise, PEM). Det saknas diagnostiska test eller biomarkörer för att fastställa diagnosen ME/CFS på individnivå så i stället används kliniska kriterier för att ställa diagnos, när andra kroppsliga eller psykiska orsaker till symtomen har uteslutits. Vid ett konsensusmöte i Vancouver 2003 formulerades mer specifika diagnostiska kriterier för ME/CFS, de så kallade Kanadakriterierna (21). Till skillnad från tidigare kriterier är ansträngningsutlöst försämring (PEM) ett obligatoriskt symptom i Kanadakriterierna.

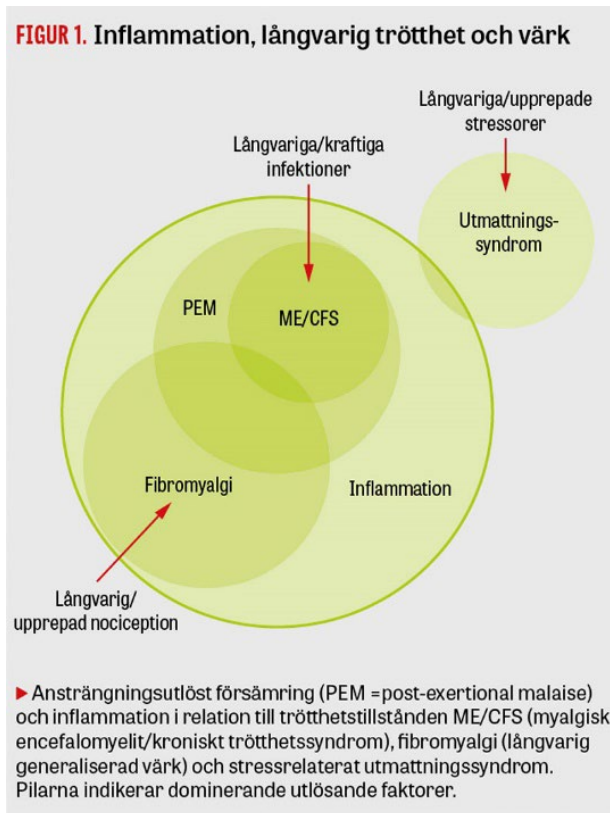
År 2019 presenterades vid Karolinska Institutet en avhandling av Martin Jonsö (22): *Sickness & Behavior in ME/CFS (Chronic Fatigue Syndrome)*. Detta var en av de första svenska avhandlingarna om ME/CFS. Kroniskt trötthetssyndrom/myalgisk encefalomyelit beskrivs som en allvarlig, kronisk och komplex multi-systemsjukdom som ofta leder till kraftigt begränsad aktivitetsförmåga hos personer som drabbas. Ett kardinalsymtom är s.k. *post-exertional malaise* (PEM), som innebär att symptom förvärras av fysisk eller psykisk ansträngning med en försämring som kvarstår i minst 24 timmar. Andra symptom är bl. a. smärta, influensaliknande symptom, yrsel, minnesproblematik och koncentrationssvårigheter. Jonsö:s arbete avsåg att undersöka faktorer som påverkar symptombilden och dess relation till funktionsnivå och livskvalitet. Men, även att relatera funktionsnivå och symptom till utfall av olika inflammationsmarkörer. Inflammation i hjärnan har t.ex. påvisats i olika studier (23).

Uppdaterat kunskapsläge för ME/CFS

År 2020 presenterades i Läkartidningen en översikt om *Inflammation, långvarig trötthet och värk – en uppdatering av kunskapsläget* (24). Huvudbudskapet var att trots SBU rapporten är kunskapsläget bland svenska läkare mycket bristfälligt om de besvär som Långvarig trötthet och värk (ME/CFS och fibromyalgi) som drabbar ett par procent av den vuxna befolkningen. Författarna syftade till att uppdatera och fokusera på betydelsen av inflammationsaktivering för att förstå och differentiera mellan olika trötthetstillstånd, som illustreras i Venn diagrammet (figur 1).

Långtidscovid

Bragée reste i en debattartikel i Dagens Medicin under våren 2020 frågor i relation till långtidscovid. Rubriken för hans artikel var *ME/CFS kan öka dramatiskt efter pandemin* (26). Skälen är att ME/CFS har ett känt samband med virusutbrott. Samtidigt har gruppen av personer med långvariga fluktuerande febertillstånd efter COVID-19-insjuknande ökat dramatiskt under våren 2020. I Sverige har två nya facebookgrupper utvecklats med ca 10 000 medlemmar på kort tid, ”COVID-19, vi som är drabbade” och ”Vi som har/har haft Corona”. Bragée spekulerar att till de redan ca 40 000 personer som har ME/CFS i Sverige kan



Figur 1. Från artikel i Läkartidningen 2020 av Lars-Gunnar Gunnarsson, Per Julin och Torbjörn Norén (25) Inflammation, långvarig trötthet och värk – en uppdatering av kunskapsläget

ytterligare ca 20 000 personer läggs när vi ser resultatet av pandemin, vilket oroar även andra ME forskare (27).

I en artikel i april 2022 presenteras i DN en översikt över vad man vet idag om biologiska förklaringar till postcovid (28). Man anger att det finns ca 20 000 svenskar som fått postcovid idag varav ca 500 barn upp till 17 år (29). Kawasakis sjukdom är en sjukdom med inflammation i blodkärl som drabbat barn. Symptom är kvarstående långvarig feber, utslag och lymfkörtelsvullnad. Postcovid definieras enligt Världshälsoorganisationen, WHO, som kvarstående besvär efter tre månader från insjuknandet i covid-19.

Vid undersökningar visar sig i många fall kvarstående lungförändringar med andningssvårigheter, trötthet, långvarig feber, hjärtrytmrubbningar och pulshöjning vid minsta ansträngning, kognitiva svårigheter, sömnproblem, förlorat lukt- och smaksinne och smärta (30). Man har funnit förändringar i hjärnan fr a i områdena för lukt och smak men också en allmänt förminskad hjärnvoly.

Minnes- och koncentrationssvårigheter med s.k. hjärndimma där hjärnan känns trög (31). Både i USA och i Sverige har man avsatt stora medel till projekt inom Postcovidforskning.

Mot bakgrund av COVID-19 fortsätter *Open Medicine Foundation (OMF)* att fokusera på att skaffa den kunskap som behövs för att vinna kampen mot ME/CFS och andra kroniska, komplicerade sjukdomar (32). På grund av pandemin finns det idag en möjlighet att få en ökad förståelse för ME/CFS.

Forskning i USA fokuserar framför allt på de med långvariga besvär och kvarvarande fluktuerande feber kopplade till olika typer av symptom. I Sydsvenskan har man kunnat följa sådana s.k. ”mitten mellan sjuka” vars symptom-bild ser ut ungefär så här:

Vecka 1. Huvudvärk som sedan kvarstod i fem veckor, svår smärta bakom bröstet, 38 graders feber. Extrem värk i benen. Vecka 2 och vecka 3. Kvarvarande tryck över bröstet. Stor trötthet och frossa, hög puls. Vecka 4. Tappade smak och lukt. Senare fyra dagar av dålig mage. Trycket över bröstet avtar. Vecka 5. Extrem muskelvärk i benen, varade i 4 dagar. Vecka 6. Trycket över bröstet återkom. Vecka 7. Svår värk, värme och svullnad av knäna, feber 38,1. Höll i sig i fyra dagar. Svårläkta herpesblåsor i munnen. Vecka 8. Hela veckan i trötthetens tecken. Temperaturhöjning vid minsta aktivitet och rörelse. Vecka 9 och 10. Fortsatt värk i benen och handlederna. Därefter en enorm trötthet så fort personen gjort något.

WHO uppskattar att omkring 10 procent av de som insjuknat drabbas av postcovid. I Sverige har över 1,2 miljoner individer fått positiva laboratoriesvar för sars-cov-2-infektion, vilket skulle innebära att omkring 120 000 personer i landet kan ha postcovid. Med fortsatt pandemi kan antalet sannolikt öka.

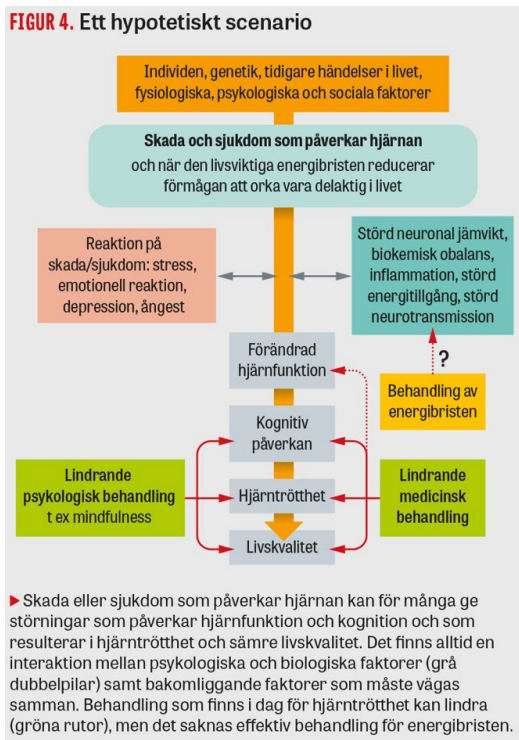
Symtombilden vid postcovid innefattar nedsatt funktions- och aktivitetsnivå i frånvaro av andra sjukdomar. Detta överensstämmer med symtombilden vid ME/CFS, men vid postcovid ställs krav på sannolik eller bekräftad sars-cov-2-infektion. Båda tillstånden innefattar postviral trötthet, men de klassificeras under olika diagnoskoder.

Studier visar att postcovid manifesteras olika hos patienter som legat på sjukhus med svår infektion än hos dem som haft en lindrigare form. Det finns även en grupp patienter med medelsvår infektion och kort vistelse på sjukhus. Män och äldre drabbas oftare av svår infektion (33)], medan yngre individer och kvinnor får en lindrigare form. Tröttheten anses drabba lika och oberoende av den initiala infektionen (34).

Hjärntrötthet en ny kunskapsöversikt

I en översiktsartikel i *Läkartidningen* från våren 2022 (35): Hjärntrötthet – ett osynligt gissel. Möjliga förklaringar, diagnostik och möjliga behandlingar presen-

teras en aktuell översikt med bl.a. en bild med ett hypotetiskt scenario (figur 2). Författarna presenterar i artikeln en hypotes om neuroinflammation i hjärnans vävnader som grundorsak till utvecklingen med hjärntrötthet och ”Hjärndimma”. Författarna avslutar artikeln med ett slutord: *Våra forskningsresultat visar att hjärntröttheten kan lindras med farmakologiska och icke-farmakologiska metoder. Effekterna för enskilda personer varierar, men många får en förbättring av livskvaliteten. Lindrande behandling bör kunna implementeras i sjukvården inom överskådlig tid, men bör handbas av sjukvårdspersonal med kunskap och erfarenhet av patienter med hjärntrötthet och dessutom kunskaper om vad behandlingen innebär. Vi vill framhålla vikten av individens egen kunskap om sitt tillstånd och att hjälpa henne eller honom att finna och använda gynnsamma strategier att hantera sin hjärntrötthet.*



Figur 2 Ett hypotetiskt scenario för hjärntrötthet. Figuren från Läkartidningen. Läkartidningen. 2022;119:21073 (35)

Vad betyder relationen till Hypermobile Spectrum Disorder (HSD)

Överrörliga leder är överrepresenterade hos personer som utvecklat ME/CFS (36) Har detta något med kollagenmetabolismen att skaffa? Vad betyder ärftligheten i dessa observationer?

Den medicinska matrevolutionen och betydelsen för ME/CFS

Charmen med tarmen av Giulia Enders är en uppmärksammad bok som kom ut år 2014 i Tyskland. I den hävdar författaren att det medicinska paradigmskiftet, d.v.s. ett nytt synsätt, eller den medicinska revolution som vi ser just nu inleddes år 2011. Det var då som kunskapen om tarmbakteriernas betydelse för vår hälsa började växa till följd av tekniska framsteg vad gäller studier av anaeroba tarmbakterier (37). Susan V. Lynch vid University of California är en forskare som redovisar samma berättelse i ett föredrag med titeln *The Microbiome: A New Frontier in Health* på Youtube, och där setts av mer än 900 000 tittare (38).

Fokus för ett temanummer av smt år 2021 var att redovisa kostens och tarmbakteriernas betydelse för hälsa och sjuklighet (39). Med frågeställningar som: vad vet vi idag om betydelsen av kost för sjukdomar som irritabel tarm (IBS) och inflammatorisk tarmsjukdom (IBD), reumatism och andra autoimmuna sjukdomar. Vi ville belysa det paradigmskifte eller ”Medicinska revolution” som just nu äger rum, med mängder av ny kunskap som publiceras i vetenskapliga tidskrifter, där fokus är kopplingen mellan den mat vi äter, tarmfloran av bakterier/ mikrober och olika sjukdomar.

Tarmfloran har relationer till metabola system och sjukdomar som t.ex. övervikt och fetma, psykisk hälsa och autoimmuna sjukdomar. I ett TV program i Vetenskapens värld (mitt favoritprogram), 2020, med rubriken *Guldet i dina tarmar* hävdades att det som sker med kunskapsutvecklingen runt tarmbakterierna är en medicinsk revolution. Antalet bakterier i tarmen är minst lika många som antalet celler i kroppen. Dessa mikrober är bra för matsmältningen, skyddar oss mot sjukdomar, tillverkar vitaminer, utvecklar vårt immunsystem och påverkar hjärnan och vårt sinnestillstånd. Tillsammans säger man att de utgör den andra hjärnan, fast i tarmen.

Vissa specifika mikrober som fattas i tarmfloran är t.ex. avgörande för utvecklingen av Crohns sjukdom. Med behandling av *Fecalibacterium prausnitzii*, en mikrob som fungerar antiinflammatoriskt så kunde tarmförändringarna försvinna. Det här är *ett nytt sätt att tänka*. Man tillför ”goda mikrober” och en kost med prebiotika, dvs olika kostfibrer som kan hela tarmen.

Ett annat exempel är om mikroben *Clostridium difficile* tagit över en utarmad tarmflora, vilket medför kroniska diarréer. Bara i USA avlider mer än 20 000 personer per år i detta. Med avföringstransplantation eller bajsterapi kan så mycket som 90 % bli besvärsfria inom ett dygn. Det har utvecklats företag, vilka tillhandahåller kapslar med specifika mikrober för att behandla sjukdom orsakad av *clostridium* (40).

Men, även svenska forskare har utvecklat motsvarande kapslar fast med utvalda probiotiska bakterier avsedda för behandling av ME/CFS (41). GutMag-

nific® är ett evidensbaserat probiotiskt kosttillskott, vetenskapligt utformat, som vid utvecklingen av nya läkemedel, för att effektivt återställa samspelet mellan tarmfloran, immunsystemet och tarmens barriärfunktion. Stamkombinationen i GutMagnific® har noggrant designats för sin effektivitet vid bakomliggande orsak till IBS och därför kan det rimligen förväntas vara effektiv även vid ME/CFS (42-44).

Samtidigt som störning i tarmens ekosystem, dysbios, anses vara bakomliggande orsak till IBS (45) föreslår nya rön fler andra utlösande faktorer som t ex en låggradig inflammation, ökad tarmpermeabilitet (leaky gut) och överväxt av bakterier i tunntarmen ”Small Intestinal Bacterial Overgrowth; SIBO” (46).

GutMagnific® är en vetenskapligt framtagen kombination av probiotiska mjölksyrabakterier som tillsammans har unik förmåga att korrigera obalanser i tarmfloran genom bl a att minska andelen sjukdomsalstrande bakterier, minska ett förhöjt läckage från tarm till blod (leaky gut) och minska inflammation i både tarm och övriga organ (47).

Utvecklingen av GutMagnific® har pågått under många år. Den består av olika stammar som har utvalts med vetenskapliga metoder från en samling av 150 probiotiska bakterier. Olika kombinationer av dessa stammar testades bland annat för förmågan att inhibera tillväxt av dysbiotiska bakterier, aktivera antiinflammatoriska lymfocyter och leaky gut hos djur. Selektionsarbetet och testningarna är en tidsmässigt långdragen process. Man fick fram en kombination av fem stammar med en synergistisk antibakteriell så väl som antiinflammatorisk effekt som följdes av klinisk validering i IBS.

Eftersom IBS och leaky gut förekommer hos mellan 50-90% av ME patienter (48,49) planerades det under fyra år en klinisk studie på personer med ME vilka lottades in i tre olika grupper. En med placebobehandling två med olika antal bakterier i kapslarna, s.k. högdos respektive lågdos.

Vid ett webinarium (50) den 12 maj 2022 presenterades resultaten av ovan kliniska studie (41). Dessa visade att lovande signifikanta förbättringar av symtomen både för IBS och ME/CFS och förbättringen kom redan efter 3 veckors behandling. Studien var ju designad för att påverka IBS med påverkan på tarmen enligt ovan. Men, man fick också en signifikant neurologisk påverkan efter samma tid.

Det verkar som att vi som en effekt av den ”Medicinska matrevolutionen” kan börja se mekanismerna och därmed möjligheter till både bättre diagnostik och behandling av ME/CFS och LångtidsCovid.

Stockholm i maj 2022

Bo J A Haglund

Professor och redaktör för smt

Referenser

- Haglund BJA. (2016). En kontroversiell folksjukdom – Om ME/CFS (Myalgisk encefalomyelit/Kroniskt trötthetssyndrom). <https://socialmedicinsktidskrift.se/index.php/smt/article/view/1495/1273>
- Haglund BJA, Forstenius L, Heiling K. (2016) Medan livet går förbi – Om sjukdomen ME/CFS (Myalgisk encefalomyelit/ Kroniskt trötthetssyndrom). <https://socialmedicinsktidskrift.se/index.php/smt/article/view/1491/1246>
- Wirén W. (2022) Krönika: Ödmjukhet kanske är en av de allra viktigaste egenskaperna hos en duktig läkare. <https://lakartidningen.se/aktuellt/kronika/2022/04/odmjukhet-kanske-ar-en-av-de-allra-viktigaste-egenskaperna-hos-en-duktig-lakare/>
- Van Campen L, Rower P C, Visser F C. (2021). Orthostatic Symptoms and Reductions in Cerebral Blood Flow in Long-Haul COVID-19 Patients: Similarities with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Medicina* (Kaunas, Lithuania). 58 (1)28. DOI: 10.3390/medicina58010028
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2021). Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management. 29 okt 2021. NICE guideline NG206. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng206>
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)(2007). Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management. Clinical guideline (CG53). 22 aug 2007. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg53>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Treatment of ME/CFS. 28 jan 2021. <https://www.cdc.gov/me-cfs/treatment/index.html>
- Hoge Gezondheidsraad. Myalgische encefalomyelitis/chronisch vermoeidheidssyndroom. HGR Nr 9508. Oktober2020. https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/20201020_hgr-9508_cvs_vweb.pdf
- Hoge Gezondheidsraad. ME/ CVS. Nr 2018/07. 19 mar 2018. <https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2018/03/19/me-cvs>
- Cochrane Library; Price JR, Mitchell E, Tidy E, et al. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults. Editorial note. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001027.pub2/full>
- Cochrane Community; Bastian H. Cochrane exercise and ME/CFS review update. 31 maj 2021. <https://community.cochrane.org/organizational-info/people/central-executive-team/editorial-methods/projects/stakeholder-engagement-high-profile-reviews-pilot/cochrane-exercise-and>
- Doctors with ME. NICE 2021: A triumph of science over discrimination. 1 nov 2021. <https://doctorswith.me/nice-2021-a-triumph-of-science-over-discrimination/>
- Helmfrid S, Heiling K, Eriksson S. (2021). Låt NICE:s nya riktlinjer bli en vändpunkt för ME/CFS. <https://lakartidningen.se/opinion/debatt/2021/12/lat-nices-nya-riktlinjer-bli-en-vandpunkt-for-me-cfs/>
- Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome; Board on the Health of Select Populations; Institute of Medicine. *Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: redefining an illness*. Washington, DC: National Academies Press; 2015
- Temanummer i socialmedicinsk tidskrift. *Medan livet går förbi – Om sjukdomen ME/CFS (Myalgiskeencefalomyelit/Kroniskttrötthetsyndrom)*. (2016) Socialmedicinsk tidskrift 93: 341-469. <https://socialmedicinsktidskrift.se/index.php/smt/issue/view/112/showToC>

16. Blomberg J. *Infektionsutlöst autoimmunitet vid ME/CFS. En förklaringsmodell.* (2016) Socialmedicinsk tidskrift 93: 392-404. <https://socialmedicinsk.tidskrift.se/index.php/smt/article/view/1482/1257>
17. Blomberg J., Gottfries C-G., Elfaitouri A., Rizwan M., Rosén A. *Infection Elicited Autoimmunity and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: An Explanatory Model.* (2018). Front. Immunol., 15 February 2018. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00229>
18. Younger J. How Brain Inflammation Causes ME/CFS (2018). <https://www.omf.ngo/what-is-mecfs/>
19. Mueller C., Lin J.C., Sheriff S., Maudsley A.A., Yonger J.W. *Evidence of widespread metabolite abnormalities in Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: assessment with whole-brain magnetic resonance spectroscopy.* *Brain Imaging and Behavior* 14, 562–572 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11682-018-0029-4>. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11682-018-0029-4>
20. Myalgisk encefalomyelit och kroniskt trötthetssyndrom (ME/ CFS). En systematisk översikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering; 2018. SBU-rapport nr 295.
21. Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome.* 2003;11(1):7-116.
22. Jonsö M. (2019). *Sickness & Behavior in ME/CFS (Chronic Fatigue Syndrome)* <https://openarchive.ki.se/xmlui/handle/10616/46839>
23. <https://www.omf.ngo/what-is-mecfs/>
24. <https://lakartidningen.se/klinik-och-vetenskap-1/artiklar-1/klinisk-oversikt/2020/11/inflammation-langvarig-trotthet-och-vark-uppdatering-av-kunskapslaget>
25. Gunnarsson L-G, Juhlin P och Norén T (2020). Inflammation, långvarig trötthet och värk – en uppdatering av kunskapsläget. *Läkartidningen.* 2020;117:20008 <https://lakartidningen.se/klinik-och-vetenskap-1/artiklar-1/klinisk-oversikt/2020/11/inflammation-langvarig-trotthet-och-vark-uppdatering-av-kunskapslaget/>
26. Bragée B. *ME/CFS kan öka dramatiskt efter pandemin* (2020) Dagens Medicin. Debattartikel. <https://www.dagensmedicin.se/artiklar/2020/04/28/mecfs-kan-oka-dramatiskt-efter-pandemin/>
27. ME action: *Researchers Expect COVID-19 will cause surge of chronic illness, including ME.* https://www.meaction.net/2020/05/10/researchers-expect-covid-19-will-cause-surge-of-chronic-illness-including-me/?utm_source=%23MEAction+Newsletter+2020&utm_campaign=135cbbcb52-EMAIL_CAMPAIGN_2019_05_13_06_57_COPY_01&utm_medium=email&utm_term=0_f3c3e8823d-135cbbcb52-351782865&mc_cid=135cbbcb52&mc_eid=cf9004e1dd
28. Bratt A. (2022). Så försöker forskarna lösa postcovid-gåtan (2022). <https://www.dn.se/vetenskap/annavoltaire-fick-postcovid-jag-blev-90-ar-over-en-natt/>
29. Winer R M, Whittaker M. (2020). Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. [www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31129-6/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31129-6/fulltext)
30. Haglund BJA. En sjukdom med många ansikten – några reflektioner över COVID-19 (2020). <https://socialmedicinsk.tidskrift.se/index.php/smt/article/view/2215/2077>
31. Johansson B, Andréll, P, Mannheimer C, Rönnbäck L. (2022). Hjärntrötthet ett osynligt gissel. Möjliga förklaringar, diagnostik och möjliga behandlingar. <https://lakartidningen.se/klinik-och-vetenskap-1/artiklar-1/klinisk-oversikt/2022/03/hjarntrötthet-ett-osynligt-gissel/>

32. <https://www.omf.ngo/what-is-mecfs/>
33. Mandal S, Barnett J, Brill SE, et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax*. 2021;76:396-8.
34. Townsend L, Dyer AH, Jones K, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One*. 2020;15:e0240784.
35. Johansson B, Andréll P, Mannheimer C, Rönback L. Hjärntrötthet – ett osynligt gissel. Möjliga förklaringar, diagnostik och möjliga behandlingar. <https://lakartidningen.se/klinik-och-vetenskap-1/artiklar-1/klinisk-oversikt/2022/03/hjarntrottet-ett-osynligt-gissel/>
36. Ronge E. hEDS och HSD, ofta förbisedda och missförstådda i öppenvården <https://lakartidningen.se/opinion/debatt/2020/11/heds-och-hsd-ofta-forbisedda-och-missforstadda-i-oppenvarden/>
37. Enders, G. Charmen med tarmen: allt om ett av kroppens mest underskattade organ. Falun: Forum förlag; 2015
38. University of California Television. The Human Microbiome: A New Frontier in Health. 2019, 23 dec [citerad 2021-05-11]. Hämtad från: <https://www.youtube.com/watch?v=XCaTQzjX2rQ>
39. Gillberg T, Haglund BJA. Den medicinska matrevolutionen. <https://socialmedicinsktidskrift.se/index.php/smt/article/view/2573/2381>
40. Le Roy T, Aron-Wisniewsky J, Clément K. Fecal microbiota transfer: What therapeutic potential in the treatment of metabolic diseases? [Internet]. Paris: Sorbonne Université; 2020 [citerad 2021-05-05]. Hämtad från: <https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-02880082>
41. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04741841>
42. <https://news.smileincubator.com/posts/pressreleases/immunobiotech-startar-klinisk-studie-av-gutma>
43. <https://www.gutmagnific.com>
44. <https://cordis.europa.eu/article/id/415546-probiotic-ibs-supplement-shows-promise-for-me-sufferers-too>
45. Benno *et al.* Bakomliggande dysbios kan vara orsak till vissa former av IBS. *Läkartidningen* 2015;112:DF71 <https://lakartidningen.se/klinik-och-vetenskap-1/artiklar-1/fallbeskrivning/2015/06/bakomliggande-dysbios-kan-vara-orsak-till-vissa-former-av-ibs/>
46. B. I. Brown. Does Irritable Bowel Syndrome Exist? Identifiable and Treatable Causes of Associated Symptoms. Suggest It May Not. *Gastrointest. Disord.* 2019, 1, 314–340; doi:10.3390/gidisord1030027
47. L. Olsson. Therapeutic efficacy of GutMagnific™ – a scientifically designed consortium of probiotic bacteria against IBS - in an animal model for multiple sclerosis. *Examensarbete, Lunds universitet* 2019. *Handledare S. Lavasani* <https://www.lunduniversity.lu.se/lup/publication/8990540>
48. Maes *et al.* Evidence for the existence of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) with and without abdominal discomfort (irritable bowel) syndrome. *Neuro Endocrinol Lett.* 2014;35(6):445-53
49. https://me-pedia.org/wiki/Irritable_bowel_syndrome
50. Lavasani S. Presentation av klinisk studie med behandling av IBS och ME/CFS vid Webinarium i regi av RME 12 maj 2022. <https://rme.nu/Aktivitet/inbjudan-till-webbinarium-12-maj-2022/>