
CFS/ME – fra hysteri til biomedisinsk sykdom

KRONIKK

OLA DIDRIK SAUGSTAD

o.d.saugstad@medisin.uio.no

Ola Didrik Saugstad er spesialist i barnesykdommer, professor emeritus ved Pediatrisk forskningsinstitutt, Universitetet i Oslo og fag- og undervisningsansvarlig lege ved Avdeling for ME ved Røysumtunet.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt reisestøtte fra Røysumtunet, sittet i datamonitoreringskomité for Fluge og medarbeideres studie og vært medisinsk sakkyndig om ME for domstolene.

DONIA JAMAL RAMADAN

Donia Jamal Ramadan er M.Sc. og ph.d.-kandidat ved Avdeling for medisinsk genetikk, Oslo universitetssykehus og Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MARTE KATHRINE VIKEN

Marte Kathrine Viken er cand.scient, ph.d. og seniorforsker ved Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin, Oslo universitetssykehus og Avdeling for medisinsk genetikk, Oslo universitetssykehus og Universitetet i Oslo. Hun er medlem av European ME Research Group og ME-foreningens medisinske fagråd.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun har mottatt forskningsstøtte fra Helse Sør-Øst og ME-fondet til ME-foreningen.

Nyere forskning tyder på at CFS/ME er en postinfeksiøs tilstand med tydelige biologiske trekk og muligheter for målrettet behandling. I påvente av det må pasientene møtes

med kunnskap og respekt.

I nyere studier er det påvist nevroinflammasjon, redusert mitokondriefunksjon, dysfunksjon i cellenes ionepumper og genetiske sårbarhetsmarkører hos pasienter med kronisk utmattelsessyndrom / myalgisk encefalomyelopati – CFS/ME. Vi oppsummerer her sentrale funn som etter vår mening representerer et gjennombrudd i forståelsen av sykdommen.

CFS/ME er en tilstand preget av utmattelse kombinert med kognitive vansker, søvnforstyrrelser og smerter. Et obligatorisk tegn ifølge de nyeste britiske retningslinjene er anstrengelsesutløst symptomforverring (post-exertional malaise, PEM) (1). En slik forverring står ikke i samsvar med den anstrengelsen personen har vært utsatt for og kommer timer og dager etter anstrengelsen. Restitusjonen kan ta lang tid, og noen ganger får personen permanent forverring. Utmattelse ved ME kombinert med PEM-forverring må skilles fra uspesifikk utmattelse (1).

Estimater antyder at antallet CFS/ME-syke kan være så høyt som 3,3 millioner i USA og over 70 millioner tilfeller på verdensbasis (2). Verken i Storbritannia eller i USA anbefaler helsemyndighetene kognitive teknikker eller gradert trening som behandling (1, 3).

«Estimater antyder at antallet CFS/ME-syke kan være så høyt som 3,3 millioner i USA og over 70 millioner tilfeller på verdensbasis»

Hva viser nyere forskning?

Hornig og medarbeidere undersøkte et stort panel av cytokiner i blod fra CFS/ME-syke og fant en distinkt endring i plasma-immunsignaturen tidlig i forløpet av sykdommen. Ved sykdomsvarighet over tre år ble denne endringen borte, noe som kan tyde på at sykdommens immunpatologi ikke er statisk (4).

Hornig og medarbeidere har også analysert spinalvæske hos CFS/ME-pasienter. Sammenlignet med friske kontrollpersoner og pasienter med multipel sklerose fant de et avvikende interleukin (IL)-1-signal som indikasjon på immunaktivering i sentralnervesystemet og et mønster assosiert med autoimmunitet (5). Hos en undergruppe har bildediagnostikk med PET-skanning og MR vist funn som peker i retning av nevroinflammasjon passende med aktiverte gliaceller relatert til smerteopplevelse og kognitiv funksjon (6).

I den første studien av metabolomikk hos CFS/ME-pasienter fant Naviaux og medarbeidere uregelmessigheter i 20 av 63 biokjemiske reaksjonsveier som ble undersøkt (7), mens Hoel og medarbeidere i sin studie mente å kunne skille ut tre CFS/ME-undergrupper basert på metabolske profiler (8). Fluge og medarbeidere ved Universitetet i Bergen fant reduksjon i oksidativ metabolisme via krebssyklusen og tegn på redusert funksjon av pyruvat dehydrogenase (9). Endringene kunne, ifølge forfatterne, ikke forklares med sykdommens alvorlighetsgrad eller graden av fysisk aktivitet. Derimot passet funnene godt med en fenotype karakterisert av manglende dannelse av adenosintrifosfat (ATP) via oksidativ fosforylering og økt laktat ved anstrengelse.

Redusert kompleks V-funksjon i oksidativ fosforylering er funnet i lymfocytter fra CFS/ME-pasienter. Dette kan redusere ATP-produksjonen, som blir sårbar spesielt ved fysisk anstrengelse (10). Andre resultater tyder på en dysfunksjon i mitokondrier i skjelettmuskulatur hos CFS/ME-pasienter. Ifølge Wirth og medarbeidere er mitokondrieskaden forårsaket av en redusert Na^+/K^+ -ATPase-aktivitet (11). Forskergruppen fant i tillegg en reversering av natrium–kalsium-utvekslingen: Kalsium blir importert i stedet for eksportert ut av cellen. Kalsiumoverskudd påvirker mitokondriene (12). De har også påvist dysfunksjon av ionekanalen TRPM3 (transient receptor potential melastatin 3) i naturlige dreperceller (NK-celler) hos CFS/ME-pasienter (13).

Sandvik, Sørland og medarbeidere har påvist endotel dysfunksjon hos CFS/ME-pasienter, og både små og store arterier synes å være affiserte (14, 15). Det er også funnet forhøyede antistoffer mot muskarin- og β 2-adrenerge reseptorer, som er viktige for vasodilatasjon. Antistoffer mot disse kan føre til vasokonstriksjon (16).

Selv har vi gjort genetiske studier som også inkluderer personer med alvorlig og svært alvorlig CFS/ME. Vi fant to uavhengige HLA-assosiasjoner med allelene HLA-C*07:04 og HLA-DQB1*03:03 (17). I en oppfølgingsstudie fant vi at det var to distinkte uavhengige assosiasjonssignaler, hvor det ene sannsynligvis er lokalisert til HLA-DQB1 (18). Nylig publiserte vi resultater som indikerer at NK-celler er involvert (19). For NK-cellereseptorgenene KIR (killer cell immunoglobulin-like receptors) fant vi tre alleler som var hyppigere hos CFS/ME-pasienter enn kontrollpersoner: KIR3DL3*002, KIR3DL1*020 og KIR3DL2*009, mens to andre hadde redusert frekvens (KIR3DL3*013 og KIR3DL2*010).

«Genetiske varianter bidrar til sårbarheten for å kunne utvikle CFS/ME, men som i andre komplekse sykdommer er dette antagelig bare én av flere faktorer»

I 2025 ble de første resultatene fra den engelske DecodeME-studien frigitt før fagfellekvadrant. Dette er den største genetiske CFS/ME-studien noensinne. DNA fra 15 579 CFS/ME-pasienter ble sammenlignet med DNA fra 259 909 kontrollpersoner. Åtte genområder knyttet til sårbarhet for å utvikle CFS/ME, blant annet relatert til immun- og nervesystemet, ble identifisert. Blant genene var det tre som produserer proteiner for å respondere på infeksjoner, og ett som var relatert til smerte. Forfatterne fant ikke holdepunkter for at det var kausale genetiske varianter som var felles med depresjon eller angst. Konklusjonen i studien var at genetiske varianter bidrar til sårbarheten for å kunne utvikle CFS/ME, men som i andre komplekse sykdommer er dette antagelig bare én av flere faktorer der også miljøfaktorer, som infeksjoner, vil kunne ha betydning (20). Studien bekrefter at man trenger en svært stor pasientkohort for å avdekke forskjeller i gener. Våre egne studier var sannsynligvis for små.

Potensiell medikamentell behandling

Det finnes ingen etablert CFS/ME-behandling. Fem av seks pasienter som fikk fjernet autoantistoffer med immunadsorpsjon viste forbigående bedring passende med at antistoffproduksjonen vedvarte i etterkant (16). Fluge og medarbeidere prøvde å fjerne

produksjonen av autoantistoffer med rituksimab, et monoklonalt antistoff mot antigenet CD20 (et plasmamembranprotein for B-celler), uten å finne en sikker effekt (21). I en pilotstudie med moderat og alvorlig syke kvinnelige CFS/ME-pasienter tok man prinsippet et skritt videre med det monoklonale antistoffet daratumumab mot antigenet CD38. Da fant man at seks av ti hadde god bedring ett til to år etter. Responderne hadde i utgangspunktet høyere NK-cellenivåer, og de fikk et større fall i immunglobuliner enn kvinnene som ikke responderte (22). På basis av disse resultatene har gruppen startet en dobbeltblindet randomisert studie med daratumumab hos moderat og alvorlig syke CFS/ME-pasienter. Nylig har både naltrekson og rapamycin gitt lovende behandlingsresultater ved CFS/ME (23, 24).

Veien videre

I 1955 oppsto det en epidemi med en ukjent tilstand ved flere sykehus i London, som vi nå kjenner som CFS/ME (25). Den gang ble tilstanden karakterisert som hysteri, og det preget synet på sykdommen de neste tiårene. De siste årene har man heldigvis trengt dypere inn i forståelsen av CFS/ME som en postinfeksiøs, ofte immunologisk utløst, tilstand. Forskningen fokuseres på inflammasjon, forstyrrelser i energimetabolismen og betydningen av autoantistoffer. Hva som er primært og sekundært er imidlertid ikke gitt.

Fluge og medarbeidere mener at CFS/ME utvikles ved at en immunrespons blir utløst av en infeksjon eller en annen trigger (26). Dette fører til produksjon av autoantistoffer som kan påvirke vaskulær autoregulering (16). Tilnærmingen med å bruke monoklonale antistoffer for å fjerne både tidlige og sene stadier av plasmaceller kan bli en fremtidig behandling av CFS/ME og representerer et vannskille i forskningen og i vår forståelse av sykdommen.

Likeså kan gjenoppretting av funksjonen til cellulære ionepumper tenkes å være effektivt. Genetisk variasjon og risiko for å utvikle CFS/ME kan også være pekepinner i videre forskning.

Ulike sykdomsdefinisjoner fører til usikre estimater av forekomst. Det er derfor viktig i all forskning og diskusjon om CFS/ME at man bruker universelle kriterier som inkluderer anstrengelsesutløst symptomforverring – PEM (1).

«God tilrettelegging nytter. Men ansvaret kan ikke ligge hos enkeltinstitusjoner alene. Det offentlige helsevesenet må ta et langt større ansvar»

CFS/ME er en sykdom som påfører pasientene store lidelser og de møter ofte lite forståelse. Ved Røysumtunet på Hadeland (eid av Diakonistiftelsen Røysum) er det etablert en spesialenhet med lyd- og lysskjermede rom for svært alvorlig CFS/ME-syke. Ved oppsummering etter tre års drift fant vi at en fjerdedel har hatt klar bedring, og like mange en viss bedring (27). Dette viser at god tilrettelegging nytter. Men ansvaret kan ikke ligge hos enkeltinstitusjoner alene. Det offentlige helsevesenet må ta et langt større ansvar for en pasientgruppe som fortsatt altfor ofte faller mellom flere stoler.

LITTERATUR

1. NICE. Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management. NICE guideline. www.nice.org.uk/guidance/ng206 Lest 10.12.2025.
2. Lim EJ, Ahn YC, Jang ES et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *J Transl Med* 2020; 18: 100. [PubMed][CrossRef]
3. CDC. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. www.cdc.gov/me-cfs/about/index.html Lest 10.12.2025.
4. Hornig M, Montoya JG, Klimas NG et al. Distinct plasma immune signatures in ME/CFS are present early in the course of illness. *Sci Adv* 2015; 1: e1400121. [PubMed][CrossRef]
5. Hornig M, Gottschalk G, Peterson DL et al. Cytokine network analysis of cerebrospinal fluid in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Mol Psychiatry* 2016; 21: 261–9. [PubMed][CrossRef]
6. Lee JS, Sato W, Son CG. Brain-regional characteristics and neuroinflammation in ME/CFS patients from neuroimaging: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2024; 23: 103484. [PubMed][CrossRef]
7. Naviaux RK, Naviaux JC, Li K et al. Metabolic features of chronic fatigue syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113: E5472–80. [PubMed]
8. Hoel F, Hoel A, Pettersen IK et al. A map of metabolic phenotypes in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *JCI Insight* 2021; 6: e149217. [PubMed][CrossRef]
9. 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: e89376. [PubMed][CrossRef]
10. Missailidis D, Annesley SJ, Allan CY et al. An Isolated Complex V Inefficiency and Dysregulated Mitochondrial Function in Immortalized Lymphocytes from ME/CFS Patients. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 1074. [PubMed][CrossRef]
11. Wirth KJ, Scheibenbogen C. Pathophysiology of skeletal muscle disturbances in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Transl Med* 2021; 19: 162. [PubMed][CrossRef]
12. Scheibenbogen C, Wirth KJ. Key pathophysiological role of skeletal muscle disturbance in post-COVID and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: accumulated evidence. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2025; 16: e13669. [PubMed][CrossRef]
13. Löhn M, Wirth KJ. Potential pathophysiological role of the ion channel TRPM3 in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) and the

therapeutic effect of low-dose naltrexone. *J Transl Med* 2024; 22: 630. [PubMed]
[CrossRef]

14. Sandvik MK, Sørland K, Leirgul E et al. Endothelial dysfunction in ME/CFS patients. *PLoS One* 2023; 18: e0280942. [PubMed][CrossRef]

15. Sørland K, Sandvik MK, Rekeland IG et al. Reduced endothelial function in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: results from open-label cyclophosphamide intervention study. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 642710. [PubMed][CrossRef]

16. Scheibenbogen C, Loebel M, Freitag H et al. Immunoadsorption to remove β 2 adrenergic receptor antibodies in Chronic Fatigue Syndrome CFS/ME. *PLoS One* 2018; 13: e0193672. [PubMed][CrossRef]

17. Lande A, Fluge Ø, Strand EB et al. Human leukocyte antigen alleles associated with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Sci Rep* 2020; 10: 5267. [PubMed][CrossRef]

18. Hajdarevic R, Lande A, Rekeland I et al. Fine mapping of the major histocompatibility complex (MHC) in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) suggests involvement of both HLA class I and class II loci. *Brain Behav Immun* 2021; 98: 101–9. [PubMed][CrossRef]

19. Ramadan DJ, Kichula KM, Tao S et al. Killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) alleles suggested to be associated with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Brain Behav Immun* 2025; 130: 106098. [PubMed]
[CrossRef]

20. Boutin T, Bretherick AD, Dibble JJ et al. Initial findings from the DecodeME genome-wide association study of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *medRxiv* 2025.
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2025.08.06.25333109v1> Lest 10.12.2025.

21. Fluge Ø, Risa K, Lunde S et al. B-lymphocyte depletion in myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome: an open-label phase II study with rituximab maintenance treatment. *PLoS One* 2015; 10: e0129898. [PubMed]
[CrossRef]

22. Fluge Ø, Rekeland IG, Sørland K et al. Plasma cell targeting with the anti-CD38 antibody daratumumab in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome-a clinical pilot study. *Front Med (Lausanne)* 2025; 12: 1607353. [PubMed][CrossRef]

23. Bolton MJ, Chapman BP, Van Marwijk H. Low-dose naltrexone as a treatment for chronic fatigue syndrome. *BMJ Case Rep* 2020; 13: e232502. [PubMed][CrossRef]

24. Ruan BT, Bulbule S, Gile B et al. Low-dose rapamycin alleviates clinical symptoms of fatigue and PEM in ME/CFS patients via improvement of autophagy: a pilot study. *J Transl Med* 2025; 23: 1148. [PubMed][CrossRef]

25. Underhill R, Baillod R. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Organic Disease or Psychosomatic Illness? A Re-Examination of the Royal Free

Epidemic of 1955. *Medicina (Kaunas)* 2020; 57: 12. [PubMed][CrossRef]

26. Fluge Ø, Tronstad KJ, Mella O. Pathomechanisms and possible interventions in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Clin Invest* 2021; 131: e150377. [PubMed][CrossRef]

27. Saugstad OD, Solli MG, Torp HA et al. Specialized care for severely affected ME/CFS patients. *Fatigue* 2025; 14: 61–73. [CrossRef]

Publisert: 1. januar 2026. *Tidsskr Nor Legeforen*. DOI: 10.4045/tidsskr.25.0729

Mottatt 21.11.2025, første revisjon innsendt 8.12.2025, godkjent 10.12.2025.

Opphavsrett: © Tidsskriftet 2026 Lastet ned fra tidsskriftet.no 25. juli 2026.