

Chronic Fatigue Syndrom – Chronisches Erschöpfungssyndrom

Kurzrecherche

Im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit

Autorinnen:

Daniela Pertl

Heidi Stürzlinger

Projektassistenz:

Romana Landauer

Wien, im Dezember 2015

Im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit

Zl. P4/3/4595-5/15

Herausgeber und Verleger: Gesundheit Österreich GmbH, Stubenring 6, 1010 Wien,
Tel. +43 1 515 61, Fax +43 1 513 84 72, Homepage: www.goeg.at

Der Umwelt zuliebe:

Dieser Bericht ist auf chlorfrei gebleichtem Papier ohne optische Aufheller hergestellt.

Inhalt

Tabellen	IV
1 Hintergrund.....	1
2 Fragestellung.....	2
3 Methodik.....	3
3.1 Literatursuche und Selektion	3
3.2 Einschätzung der Studienqualität	4
4 Ergebnisdarstellung identifizierter Studien	5
4.1 Ätiologie.....	5
4.1.1 Infektionen	5
4.1.2 Immunsystem	6
4.1.3 Genetik.....	7
4.1.4 Umwelteinflüsse.....	7
4.2 Diagnose	7
4.3 Therapie	12
5 Diskussion und Schlussfolgerungen	15
6 Literatur	17
7 Anhang	19
7.1 Suchstrategie PubMed (via Ovid).....	19
7.2 Suchstrategie Cochrane (via Ovid)	19
7.3 Beurteilung des Bias-Risikos	21
7.4 Falldefinitionen	26

Tabellen

Tabelle 2.1: PICO: Therapie des Chronischen Erschöpfungssyndroms	2
Tabelle 3.1: Ein- und Ausschlusskriterien der Selektion.....	3
Tabelle 4.1: Übersicht systematische Übersichtsarbeiten zur Diagnose des CFS	8
Tabelle 4.3: Übersicht zu rezenten systematischen Übersichtsarbeiten zur Therapie des CFS ...	13
Tabelle 6.1: Haney et al. (2015) – interne Validität (Bias-Risiko)	21
Tabelle 6.2: Crichton et al. (2015) – interne Validität (Bias-Risiko)	21
Tabelle 6.3: Robert Koch-Institut (2015) – interne Validität (Bias-Risiko)	22
Tabelle 6.4: Smith et al. (2015) – interne Validität (Bias-Risiko)	23
Tabelle 6.5: Larun et al. (2015) – interne Validität (Bias-Risiko)	24
Tabelle 6.6: Wang et al. (2014) – interne Validität (Bias-Risiko).....	25

1 Hintergrund

Das Chronische Erschöpfungssyndrom (auch Chronisches Müdigkeitssyndrom, auf Englisch „chronic fatigue syndrome“ / CFS) ist eine stark beeinträchtigende, multisystemische Erkrankung, die durch eine chronische, lähmende Erschöpfung/Erschöpfbarkeit und verschiedene weitere Symptome charakterisiert wird. Dazu zählen Schmerz, Schlafstörungen, neurologische und kognitive Veränderungen, motorische Beeinträchtigungen, veränderte Immunantwort und vegetative Reaktionen. Als kritische Komponenten werden häufig eine anhaltende Verschlechterung des Zustands nach Anstrengungen (Post Exertional Malaise) und Gedächtnis- oder Konzentrationsstörungen gesehen (Smith et al. 2015).

Der Begriff „chronic fatigue syndrome“ wurde in den 1980er Jahren eingeführt. Mittlerweile werden verschiedene Begriffe parallel verwendet, was die Schwierigkeiten bei der Ursachenforschung und Zuordnung dieses Krankheitsbildes verdeutlicht (Haney et al. 2015). Weitere Termini sind insbesondere „Myalgische Enzephalomyelitis“ (ME) und die kürzlich vom Institute of Medicine (IOM) vorgeschlagene Bezeichnung „systemic exertion intolerance disease“ (SEID) (IOM 2015). In der Klassifikation nach ICD-10 der WHO (Version 2013) ist CFS unter „Sonstige Krankheiten des Nervensystems“, „Sonstige Krankheiten des Gehirns“ mit G93.3 (Chronisches Müdigkeitssyndrom, Benigne myalgische Enzephalomyelitis, Postvirales Müdigkeitssyndrom) eingeordnet.

Da es keine biologischen Marker für die Krankheit gibt, hängt die Diagnose des CFS von Falldefinitionen ab. Hierzu werden – historisch bedingt und aufgrund der schwierigen Zuordnung – international unterschiedliche Fallkriterien-Sets verwendet (Johnston et al. 2013). CFS kann Patientinnen/Patienten massiv in ihrem Alltagsleben beeinträchtigen, gehört jedoch zu den häufig erst spät diagnostizierten Krankheiten (IOM 2015). Auch existiert ein gewisses Stigmatisierungspotenzial bzw. die Gefahr der Verharmlosung, da es sich bei Erschöpfung gemeinhin um ein Alltagsphänomen handelt.

Angaben zur Prävalenz des CFS variieren, u. a. abhängig von den verwendeten Diagnosekriterien. Ein systematischer Review zu internationalen Prävalenzangaben in Abhängigkeit von Falldefinitionen zeigt eine Bandbreite von Prävalenzangaben in der Literatur (Länder: Vereinigtes Königreich, Niederlande, Japan): Allein für das Jahr 2011 variieren die Prävalenz-Werte von 0,03 bis 2,3 Prozent (Johnston et al. 2013).

2 Fragestellung

Vorliegende Kurzrecherche soll den aktuellen Wissensstand zum Chronischen Erschöpfungssyndrom (Chronic Fatigue Syndrom, CFS) hinsichtlich Ätiologie, Diagnostik und Therapie zusammenfassen.

Die operationalisierten Fragestellungen der vorliegenden Kurzrecherche lauten:

- » Welche Ursachen zur Entstehung eines Chronischen Erschöpfungssyndroms werden in der Literatur genannt?
- » Welche Methoden bzw. Kriterien werden angewandt, um das Chronische Erschöpfungssyndrom zu diagnostizieren?
- » Welche Therapien zur Behandlung bzw. Linderung des Chronischen Erschöpfungssyndroms werden angewandt? Sind diese wirksam?

Tabelle 2.1:

PICO: Therapie des Chronischen Erschöpfungssyndroms

Population	Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit CFS
Intervention	Medikamentöse Behandlung Komplementärmedizinische Behandlung (z. B. Traditionelle Chinesische Medizin, Homöopathie, Nahrungsergänzungsmittel etc.) Verhaltenstherapie, Psychotherapie Bewegungstherapie
Control	Keine Intervention bzw. Placebo-Therapie Eine andere (der oben genannten) Intervention(en)
Outcome	Nutzen, Sicherheit

Quelle und Darstellung: GÖG

3 Methodik

3.1 Literatursuche und Selektion

Es wurde eine systematische Literatursuche in den Datenbanken PubMed und Cochrane Library über die Benutzeroberfläche OVID durchgeführt. Dafür wurden die im Anhang angeführten Suchstrategien formuliert (siehe 7.1 und 7.2). Zur Identifizierung relevanter Literatur wurde eine Schlagwortgruppe mit Begriffen zum „Chronic Fatigue Syndrom“ gebildet. Weiters wurde ein Filter für die Suche nach bestimmten Studientypen (Meta-Analysen, systematische Übersichtsarbeiten, randomisierte, kontrollierte Studien) verwendet. Berücksichtigung fanden deutsch- oder englischsprachige Publikationen der letzten vier Jahre. Zur Identifizierung relevanter Studien wurden vorab Selektionskriterien definiert.

Tabelle 3.1:
Ein- und Ausschlusskriterien der Selektion

Ausschlusskriterien
Formale Ausschlusskriterien
A1 Studien, die nicht in deutscher oder englischer Sprache publiziert sind
A2 Duplikate
A3 Studien, die auf Österreich oder vergleichbare Länder nicht übertragbar sind
Thematische Ausschlusskriterien
A4 Andere Fragestellung
A5 Andere Erkrankung bzw. anderer medizinischer Schwerpunkt
A6 Andere Intervention
Publikationstyp/Studiendesign
A7 Publikationen ohne hinreichende Studienbeschreibung (z. B. Abstracts ohne Studienbeschreibung, Kongresspräsentationen, Poster, „Comments“, „Letters“)
A8 Nicht geeignetes Studiendesign (z. B. Fallstudien/Fallserien)
A9 Studien mit einer Studienpopulation < 20
Einschlusskriterien
Einschlusskriterien
E1 Grundvoraussetzungen laut Abstract, Titel bzw. Schlagwort erfüllt
E2 HTAs/Übersichtsarbeiten/Meta-Analysen zur Diagnose
E3 HTAs/Übersichtsarbeiten/Meta-Analysen zur Therapie
E4 RCT zur Diagnose
E5 RCT zur Therapie
E6 Wissenschaftlicher Hintergrund, Guideline

Quelle und Darstellung: GÖG

Ergänzend zur systematischen Literatursuche wurde eine Handsuche im Internet nach Falldefinitionen sowie weiterer Hintergrundliteratur durchgeführt.

3.2 Einschätzung der Studienqualität

Für die zur Beantwortung der Fragestellungen eingeschlossenen Studien wird die interne Validität (Bias-Risiko) der Studienergebnisse beurteilt. Die Qualitätsbewertungen werden in Tabellenform im Anhang aufbereitet (siehe 7.3) bzw. in den Ergebnistabellen angeführt.

4 Ergebnisdarstellung identifizierter Studien

Die systematische Literatursuche wurde am 14. 09. 2015 durchgeführt und erzielte in Summe 219 Treffer (dedupliziert innerhalb der beiden Datenbanken) aus den letzten vier Jahren (2012 bis einschließlich 2015).

Durch Selektion der Treffer anhand vorab definierter Selektionskriterien wird ersichtlich, dass aktuelle sowie qualitativ hochwertige Sekundärstudien (systematische Übersichtsarbeiten, Meta-Analysen oder HTA-Berichte) zur Thematik vorliegen; daher werden ausschließlich diese Sekundärstudien in der vorliegenden Kurzrecherche dargestellt.

Hinsichtlich der **ätiologischen Fragestellung** konnten nach Selektion der Treffer sechs relevante Studien bzw. Artikel identifiziert werden.

Nach Selektion der Treffer konnten drei relevante systematische Übersichtsarbeiten sowie neun Studien zu Falldefinitionen der **diagnostischen Fragestellung** zugeordnet werden.

Hinsichtlich der **therapeutischen Fragestellung** konnten nach Selektion der Treffer vier relevante systematische Übersichtsarbeiten identifiziert werden.

4.1 Ätiologie

Caruthers et al. (2011) beschreibt das Chronische Erschöpfungssyndrom (bzw. Myalgische Enzephalomyelitis) als eine Multisystemerkrankung mit einer Dysregulation des Immunsystems, des Nervensystems sowie des zellulären Energiestoffwechsels. Die genauen Ursachen des Chronischen Erschöpfungssyndroms sind jedoch trotz Durchführung und Vorliegen zahlreicher Untersuchungen bis heute ungeklärt und heterogen (CDC 2012; Haney et al. 2015; IOM 2015; RKI 2015). Wissenschaftler mutmaßen, dass das Chronische Erschöpfungssyndrom nicht nur durch eine Infektion oder einen Krankheitserreger bzw. -zustand allein ausgelöst wird, sondern durch eine Vielzahl an unterschiedlichen Erkrankungen oder Krankheitszuständen (CDC 2012). Im Folgenden werden die wichtigsten möglichen Krankheitsverursacher kurz dargestellt.

4.1.1 Infektionen

Bei den meisten Patientinnen und Patienten beginnt das Chronische Erschöpfungssyndrom mit einer akuten Infektion, wobei die Betroffenen auch in weiterer Folge anhaltende Infektionssymptome aufweisen, ohne dass sich noch eine aktive Infektion nachweisen lässt. Untersuchungen zeigen, dass bestimmte Infektionserkrankungen Symptome eines CFS auslösen können bzw. nach einer Infektion die Kriterien der CFS-Falldefinitionen zutreffen. Laut Angaben des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) treffen bei rund 10 bis 12 Prozent der Personen, die

sich mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV), Ross River Virus oder Coxiella burnetii infiziert haben, Kriterien der CFS-Falldefinition zu (CDC 2012).

Für das EBV liegen derzeit Hinweise für eine relevante Virusbeteiligung vor, jedoch gibt es „keinen Konsensus für eine EBV-Ätiologie von CFS/ME“ (RKI 2015, 11). Weitere Infektionserreger wie beispielsweise das Pfeiffersche Drüsenfieber, das Humane Herpesvirus Typ 6, Enteroviren, Influenza, Röteln, Bornavirus, Mykoplasmen, HIV sowie intrazelluläre Bakterien wie Chlamydien, Legionellen und Coxiellen sind ebenfalls im Zusammenhang mit CFS untersucht worden (RKI 2015; Scheibenbogen et al. 2014). Im Jahr 2009 wurde in einer Studie veröffentlicht, dass 75 Prozent der CFS-Patienten/-Patientinnen mit dem Retrovirus XMRV (Xenotropic murine leukemia virus-related virus) infiziert wären, jedoch ließ sich ein Zusammenhang in Folgestudien nicht bestätigen und die Aussagen bzgl. des Zusammenhangs mit CFS wurden von den Autoren zurückgezogen (RKI 2015).

4.1.2 Immunsystem

Untersuchungen, ob eine Beeinträchtigung des Immunsystems zu einem Chronischen Erschöpfungssyndrom führt, zeigen unterschiedliche Ergebnisse. In einigen Studien wurde beispielsweise beobachtet, dass bei Patientinnen und Patienten mit CFS im Vergleich zu gesunden Personen eine anhaltende T-Zell-Aktivierung vorliegt (wie bei einem intrazellulären Infekt), andere Studien beobachten diese Unterschiede jedoch nicht (CDC 2012; Scheibenbogen et al. 2014). Auch scheint chronischer Stress (physisch oder emotional), der das Immunsystem schwächt, gemeinsam mit einer Infektion eine Rolle bei der Entstehung eines CFS zu spielen, z. B. „bei der Förderung der Aktivierung von EBV, die nachfolgend zur Bildung pro-inflammatorischer Zytokine und weiterer Dysregulation auf metabolischer und immunologischer Ebene führt“ (RKI 2015, 11).

Weiters verändert Stress die Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse und es kommt zur veränderten Freisetzung von Hormonen (z. B. Cortisol, Corticotropin Releasing Hormon), die sowohl das Immunsystem als auch andere Körpersysteme beeinflussen können. Beispielsweise weisen manche CFS-Patientinnen und -Patienten im Vergleich zu gesunden Personen niedrigere Cortisolspiegel auf, die sich jedoch noch im Normalbereich befinden. Auch wurden bei einigen CFS-Patientinnen und -Patienten Autoantikörper und Immunkomplexe festgestellt, jedoch keine für Autoimmunerkrankungen typischen Gewebeschäden. Allergien und Folgeerkrankungen (z. B. Sinusitis) könnten ein prädisponierender Faktor für CFS sein, jedoch weisen nicht alle CFS-Patientinnen und Patienten Allergien auf.

Bei einigen CFS-Patientinnen und Patienten wurden Störungen der vegetativen Regulation von Blutdruck und Puls (ungewöhnlich niedriger Blutdruck, Benommenheit, Schwindel etc.) festgestellt, jedoch liegen diese Bedingungen nicht bei allen CFS-Patientinnen und -Patienten vor (CDC 2012).

4.1.3 Genetik

Eine Übersichtsarbeit mit 40 inkludierten Studien, die genetische Marker bei CFS-/ME-Patientinnen und -Patienten untersucht, zeigt auf, dass aufgrund der Heterogenität des Phänotyps, methodischer Mängel der inkludierten Studien und zu kleiner Studienpopulationen bislang keine ausreichend belastbaren Ergebnisse vorliegen. Einzelne Primärstudien zeigen bei Patientinnen und Patienten mit CFS, unterteilt nach Sub-Genotypen, spezifische Zusammenhänge mit dem Eppstein-Barr-Virus sowie mit dem Enterovirus (RKI 2015).

4.1.4 Umwelteinflüsse

Im Zusammenhang mit der Entstehung eines Chronischen Erschöpfungssyndroms werden auch chemische oder physikalische Umwelteinflüsse als mögliche Ursachen diskutiert, bislang liegen jedoch kaum Untersuchungen bzw. nur hypothetische Ansätze / Spekulationen vor (z. B. „hochtoxisches Schwermetall Cadmium und die Analogie neurologischer Schäden im Vergleich zu CFS/ME“ (RKI 2015, 10).

4.2 Diagnose

Im folgenden Kapitel werden die identifizierten Studien zur Diagnose des Chronischen Erschöpfungssyndroms tabellarisch dargestellt.

Im Anschluss werden die unterschiedlichen Falldefinitionen tabellarisch aufbereitet, um die Unterschiede hinsichtlich vorliegender Einzelsymptome bzw. Symptomkategorien beim Chronischen Erschöpfungssyndrom aufzuzeigen. Die Darstellung folgt dabei dem Vorgehen aus der Übersichtsarbeit von Haney et al. (2015). Die identifizierten Falldefinitionen finden sich im Anhang (siehe 7.4). Zusätzlich werden die Publikationen zu den unterschiedlichen Falldefinitionen dem vorliegenden Bericht als ergänzende Information (Anlage) beigelegt.

Tabelle 4.1:
Übersicht systematische Übersichtsarbeiten zur Diagnose des CFS

Autor(en) (Jahr), Studiendesign	Literatursuche	Intervention	Ergebnisse	Einschätzung des Bias-Risikos
Haney et al. (2015), systematische Übersichtsarbeit	Datenbanken: MEDLINE, PsycINFO, Cochrane Databases Suchzeitraum: Jänner 1988 - September 2014 Anzahl eingeschlossener Studien: 44	Methoden und Kriterien zur Diagnose des Chronischen Erschöpf- ungssyndroms bei Erwachsenen	<ul style="list-style-type: none"> » Es wurden 9 Falldefinitionen mit klinischen Kriterien identifiziert, die dazu dienen, Erwachsene mit CFS zu diagnostizieren bzw. CFS von anderen Erkrankungen zu unterscheiden. Von folgenden Autoren/Autorinnen bzw. Organisationen wurden Falldefinitionen für CFS, ME bzw. SEID identifiziert (siehe auch Kapitel 7.4): » ME-/CFS-/SEID-Falldefinition des IOM (2015) » Internationale Konsens-Kriterien für ME von Carruthers et al. (2011) » Überarbeitete kanadische ME-/CFS-Falldefinition von Jason et al. (2010) » CFS-Falldefinition von Reeves et al. (2005) » ME-/CFS-Falldefinition aus der kanadischen Guideline von Carruthers et al. (2003) » CFS-Falldefinition des CDC 1994 von Fukuda et al. (1994) » London-Kriterien für ME von Dowsett et al. (1994) » CFS-Falldefinition von Sharpe et al. (1991) » CFS-Falldefinition von Holmes et al. (1988) <p>In drei Studien wurden symptomorientierte Messinstrumente zur Diagnose/Beurteilung eines CFS in Subgruppen untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> » Fatigue Impact Scale » Chalder Fatigue Scale » Hospital Anxiety and Depression Scale (Depression subscale) » SF-36 <p>Bislang liegt keine adäquate Evaluierung bzw. Testung der Falldefinitionen zur Identifizierung von Erwachsenen mit CFS vor, wenn diagnostische Unsicherheit besteht.</p>	Gering

Autor(en) (Jahr), Studiendesign	Literatursuche	Intervention	Ergebnisse	Einschätzung des Bias-Risikos
RKI (2015), systematische Übersichtsarbeit	Datenbanken: PubMed, CDC Suchzeitraum: 2009 bis April 2014 Anzahl eingeschlossener Studien: 71	Untersuchung des aktuellen Erkenntnisstandes zum CFS (u. a. Fallkriterien/-definitionen, Symptomkategorien, Risikofaktoren, Diagnose, Therapie) In vorliegender Tabelle werden ausschließlich Ergebnisse zur Diagnose sowie Fallkriterien des CFS berücksichtigt.	<ul style="list-style-type: none"> » Bislang liegt eine Vielzahl an uneinheitlichen Falldefinitionen für CFS/ME vor. » Am häufigsten wird die Falldefinition des CDC aus dem Jahr 1994 verwendet, worauf auch die meisten Schätzungen zur CFS-/ME-Prävalenz beruhen. » Für CFS/ME gibt es keinen direkten diagnostischen Zugang. » Eine Möglichkeit bietet der diagnostische Leitfaden CFS-Toolkit (http://www.cdc.gov/cfs/pdf/cfs-toolkit.pdf, entwickelt vom CDC in Atlanta; verschiedene Varianten auch in Europa verbreitet): Zu Beginn erfolgt eine allgemeinärztliche Ausschlussdiagnostik über Anamnese, physische Untersuchung, Erhebung des mentalen Status (Fragebogen) und laborbasierte Tests. Wenn andere Erkrankungen ausgeschlossen werden konnten, finden die Kriterien der Falldefinition des CDC (1994) Anwendung. Ggf. können weitere labordiagnostische Tests angewendet werden (z. B. das Immunsystem oder Infektionsparameter betreffend). 	Mittel
Crichton et al. (2015), systematische Übersichtsarbeit	Datenbanken: MEDLINE, CINAHL, PsycINFO Suchzeitraum: Jänner 1990 bis August 2013 (Update Juni 2014) Anzahl eingeschlossener Studien: 89, davon 19 Studien zum Chronischen Erschöpfungssyndrom	Untersuchung von Messinstrumenten zur Bewertung/Beurteilung von Erschöpfung bei Kindern und Jugendlichen ≤ 18 Jahre mit unterschiedlichen chronischen Erkrankungen. In vorliegender Tabelle werden ausschließlich Ergebnisse zum CFS berichtet.	<p>Es wurden keine Falldefinitionen von CFS untersucht. Zur Diagnose/Beurteilung eines CFS wurden in den Studien folgende symptomorientierte Messinstrumente angewandt:</p> <ul style="list-style-type: none"> » Checklist Individual Strength-20 (CIS-30): Misst die Schwere und den Einfluss (subjektives Empfinden der Erschöpfung, Konzentration, Motivation, körperliche Aktivität) der Erkrankung. Hinsichtlich der Validität (interne Konsistenz, Reliabilität, Messfehler, inhaltliche/strukturelle/übergreifende Validität, Änderungssensibilität) des Assessmentinstruments liegt unzureichende Evidenz vor (unklare, widersprüchliche bzw. fehlende Angaben in den zugrunde liegenden 8 Studien) » Chalder Fatigue Scale: Misst die Schwere der Erkrankung (körperliche und mentale Erschöpfung). Die Evidenz zeigt keine positiven Ergebnisse hinsichtlich der Validität des Assessmentinstruments (unklare bzw. fehlende Angaben in den 7 zugrunde liegenden Studien) » Fatigue Severity Scale (FSS): Misst die Schwere und den Einfluss der Erkrankung. Die Evidenz zeigt keine positiven Ergebnisse hinsichtlich der Validität des Assessmentinstruments (unklare bzw. fehlende Angaben in den 4 zugrunde liegenden Studien) 	Gering

CDC = Centers for Disease Control and Prevention; CFS = Chronic Fatigue Syndrom / Chronisches Erschöpfungssyndrom; IOM = Institute of Medicine; ME = Myalgische Enzephalomyelitis; SEID = systemic exertion intolerance disease; SF-36 = Short Form 36 (Gesundheitsfragebogen)

Darstellung: GÖG

Table 4.1:

Vergleich von unterschiedlichen Falldefinitionen hinsichtlich vorliegender Symptome beim Chronischen Erschöpfungssyndrom

Einzelne Symptome bzw. Symptomkategorien	ME-/CFS-/SEID-Falldefinition des IOM (2015)	London-Kriterien für ME von Dowsett et al. (1994)	ME-/CFS-Falldefinition aus der kanadischen Guideline von Carruthers et al. (2003)	Überarbeitete kanadische ME-/CFS-Falldefinition von Jason et al. (2010)	Internationale Konsens Kriterien für ME von Carruthers et al. (2011)	CFS-Falldefinition von Holmes et al. (1988)	CFS-Falldefinition von Sharpe et al. (1991)	CFS-Falldefinition des CDC 1994, Fukuda et al. (1994)	CFS-Falldefinition von Reeves et al. (2005)
Allgemeine körperliche Symptome									
Erschöpfung	X ¹ Zusammengefasst als ein Symptom, wobei tägl. Funktionsstörung ≥ 6 Monate bestehen muss	X (keine Zeitangabe)	X ≥ 6 Monate	X ≥ 6 Monate		X ≥ 6 Monate	X ≥ 6 Monate oder ≥ 50 %	X ≥ 6 Monate	X ≥ 6 Monate
Plötzliches oder erstmaliges Auftreten			X (Erkrankung kann schrittweise auftreten)			X ⁷	X		X ⁸
Einschränkung der täglichen Funktionsfähigkeit						X ≥ 50 %	X		
Neurologische/kognitive Symptome									
Muskelschwäche				X		X ⁷			
Muskelschmerzen			X		X ⁴	X ⁷		X ⁸	X ⁸
Erschöpfung nach Belastung/Anstrengung	X ¹	X	X	X	X	X ⁷		X ⁸	X ⁸
Neu auftretende Kopfschmerzen			X			X ⁷		X ⁸	X ⁸
Arthralgie (migratorisch)			X	X	X ⁴	X ⁷		X ⁸	X ⁸
Schlafstörungen	X ¹	X ²	X	X	X ⁴	X ⁷		X ⁸	X ⁸
Neurologische/neuropsychiatrische Beeinträchtigungen		X ²	X (mind. 2 Symptome müssen zutreffen)		X ⁴	X ⁷			
Gedächtnis oder Kognition	X (ein Symptom von beiden muss zutreffen)	X ²		X (mind. 2 Symptome aus der Kategorie müssen zutreffen)	X ⁴		X	X ⁸	
Unausgeglichenheit		X							
Dysregulierung der Körpertemperatur					X ⁵				

Einzelne Symptome bzw. Symptomkategorien	ME-/CFS-/SEID-Falldefinition des IOM (2015)	London-Kriterien für ME von Dowsett et al. (1994)	ME-/CFS-Falldefinition aus der kanadischen Guideline von Carruthers et al. (2003)	Überarbeitete kanadische ME-/CFS-Falldefinition von Jason et al. (2010)	Internationale Konsens Kriterien für ME von Carruthers et al. (2011)	CFS-Falldefinition von Holmes et al. (1988)	CFS-Falldefinition von Sharpe et al. (1991)	CFS-Falldefinition des CDC 1994, Fukuda et al. (1994)	CFS-Falldefinition von Reeves et al. (2005)
Symptome des Immun- bzw. Neuroendokrinsystems									
vegetative Funktionsstörungen			X ³	X ³					
Fieber, Schüttelfrost						X ⁷			
Halschmerzen						X ⁷		X ⁸	X ⁸
Schmerzen in den Lymphknoten						X ⁷		X ⁸	X ⁸
Neuroendokrine Dysfunktion			X ³	X ³	X ⁶				
Immunologische Manifestationen			X ³	X ³					
Beeinträchtigungen anderer Systeme									
Kardiovaskulär	X ¹ (orthostatische Intoleranz)				X ⁵				
Pulmonal					X ⁵				
Gastrointestinal					X ⁶				
Urogenital					X ⁶				

Darstellung: GÖG nach Haney et al. (2015)

X Symptom muss zutreffen.

X¹ Alle unter X¹ gekennzeichneten Symptome müssen zutreffen.

X² Mindestens ein Symptom der drei gekennzeichneten Symptome muss zutreffen.

X³ Mindestens ein Symptom muss in zwei der folgenden Symptomkategorien zutreffen: a) vegetative Funktionsstörungen, b) neuroendokrine Dysfunktion, c) immunologische Manifestationen).

X⁴ Mindestens ein Symptom muss in drei der folgenden Symptomkategorien zutreffen: a) neurokognitive Beeinträchtigungen (Schwierigkeiten mit der Informationsverarbeitung wie verlangsamtes Denken oder Beeinträchtigung der Konzentration; b) Verlust des Kurzzeitgedächtnisses; c) Schmerzen (Kopfschmerzen, Muskelschmerzen); d) Schlafstörungen (gestörte Schlafmuster, nicht erholsamer Schlaf); e) neurosensorische, Wahrnehmungs- und Bewegungsstörungen (Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Lärm, Gerüchen etc., Bewegungskoordinationsstörungen) (Caruthers et al. 2011).

X⁵ Mindestens ein Symptom hinsichtlich der Energieproduktion und des Ionenkanaltransports muss zutreffen: a) kardiovaskuläre Beeinträchtigungen (orthostatische Intoleranz, neural vermittelter niedriger Blutdruck, posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom (POTS), Herzklopfen mit oder ohne Herzrhythmusstörungen, Benommenheit/Schwindel; b) pulmonale Beeinträchtigungen / Atemstörungen; c) Verlust der thermostatischen Stabilität (unternormale Körpertemperatur, ausgeprägte Tagesschwankungen, Schweißausbrüche, wiederholtes Fiebergefühl mit oder ohne geringgradiges Fieber, kalte Extremitäten); d) Intoleranz gegenüber Temperaturextremen (Caruthers et al. 2011).

X⁶ Mindestens ein Symptom muss in drei der folgenden Symptomkategorien zutreffen: a) Grippe-ähnliche Symptome (Halschmerzen, Sinusitis, vergrößerte/schmerzhafte Hals- und/oder Achsellymphknoten), b) Anfälligkeit für virale Infektionen mit verlängerten Erholungsphasen, c) gastrointestinale Beeinträchtigungen (Übelkeit, Bauchschmerzen, Blähungen, Reizdarmsyndrom), d) urogenitale Beeinträchtigungen (dringendes/häufiges Urinieren, vermehrtes nächtliches Urinieren), e) Überempfindlichkeit auf Nahrungsmittel, Medikamente, Gerüche oder Chemikalien (Caruthers et al. 2011).

X⁷ Acht von elf (milden) Symptomen müssen zutreffen.

X⁸ Vier oder mehrere Symptome treten über einen Zeitraum von \geq sechs Monaten gleichzeitig auf.

4.3 Therapie

Im folgenden Kapitel werden die vier identifizierten Studien zur Therapie des Chronischen Erschöpfungssyndroms tabellarisch dargestellt. Die Publikationen werden zur ergänzenden Information als Anlage beigelegt.

Tabelle 4.2:
Übersicht zu rezenten systematischen Übersichtsarbeiten zur Therapie des CFS

Autor(en) Jahr, Studiendesign	Literatursuche	Intervention Population	(signifikante) Ergebnisse	Einschätzung des Bias-Risikos
Smith et al. (2015), systematische Übersichtsarbeit	Datenbanken: MEDLINE, PsycINFO, CENTRAL, CDSR, DARE, National Health Sciences Economic Evaluation Database; Handsuche Suchzeitraum: 0/1988 – 09/2014 Anzahl eingeschlossener Studien: 9 RCTs zu medikamentöser Therapie, 7 RCTs zu Komplementär- und Alternativmedizin, 14 RCTs zu beratenden und Verhaltenstherapien 7 RCTs zu Bewegungstherapie 4 RCTs zu einem Vergleich oder einer Kombination verschiedener Therapien	Verschiedene Therapieformen: Medikamentöse Therapie, Komplementär- und Alternativmedizin, Beratungs- und Verhaltenstherapie, Bewegungstherapie, Kombinationstherapien Diagnosekriterien: CDC 1994 (Fukuda et al. 1994) bei 20 Studien, Oxford (Sharpe et al. 1991) bei 9 Studien, andere/gemischt bei 3 Studien	<u>Körperliche Funktion:</u> Verbesserte Trainingsdauer und -werte, verbesserte kardiopulmonare Belastungstoleranz mit Rintatolimod (<i>Stärke der Evidenz: niedrig</i>) Verbesserte physische Funktionen mit kognitiver Verhaltenstherapie (<i>Stärke der Evidenz: niedrig</i>) und mit GET (<i>Stärke der Evidenz: moderat</i>) <u>Fatigue</u> Verbesserte Werte mit Beratungstherapie bei verschiedenen Mess-Skalen (<i>Stärke der Evidenz: niedrig</i>) Verbesserte Chalder-Fatigue-Scale-Scores mit GET (<i>Stärke der Evidenz: niedrig</i>) <u>Lebensqualität</u> Verbesserte Lebensqualität mit Beratungstherapie (<i>Stärke der Evidenz: niedrig</i>) <u>„Global improvement“</u> Verbesserte „global impression of change“ mit Beratungstherapie und mit GET (<i>Stärke der Evidenz: jeweils moderat</i>) <u>„Work impairment“</u> Verbesserte Arbeitsfähigkeit mit kognitiver Verhaltenstherapie und GET (<i>Stärke der Evidenz: niedrig</i>) <u>Schaden:</u> In einer Studie weniger Ereignisse (gesamt und schwerwiegende) mit kognitiver und Verhaltenstherapie im Vergleich zu anderen Therapien, in einer anderen Studie keine Unterschiede (<i>Stärke der Evidenz: niedrig</i>)	Gering
Larun et al. (2015), systematische Übersichtsarbeit	Datenbanken: CCDAN, CCDAN Group's Specialized Register (created from routine generic searches of MEDLINE, EMBASE and PsycINFO), SPORTSDiscus, CENTRAL, WHO International Clinical Trials Portal; Handsuche Suchzeitraum: alle Jahre bis Mai 2014 8 RCTs zu Bewegungstherapie vs. „passive“ Kontrolle 2 RCTs zu Bewegungstherapie vs. kognitive Verhaltenstherapie 1 RCT zu Bewegungstherapie vs.	Bewegungstherapie (inkl. GET) Diagnosekriterien: CDC 1994 (Fukuda et al. 1994) bei 3 Studien, Oxford (Sharpe et al. 1991) bei 5 Studien, andere/gemischt bei 1 Studie	<u>Fatigue:</u> Verbesserung der Werte am Ende der Behandlungsdauer, auch wenn die verwendeten Mess-Skalen verschiedene Scoring-Systeme einsetzten (<i>Stärke der Evidenz: gering bis moderat, 7 Studien</i>) <u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse:</u> Keine Unterschiede, Anzahl gering (<i>Stärke der Evidenz: moderat, 1 Studie</i>) <u>Schlaf:</u> Positiver Effekt am Behandlungsende (<i>Stärke der Evidenz: niedrig, 2 Studien</i>) <u>Körperliche Funktion:</u> Positiver Effekt am Behandlungsende (<i>Stärke der Evidenz: niedrig, 5 Studien</i>) <u>Selbst wahrgenommene allgemeine Gesundheitsveränderungen:</u> Positiver Effekt am Behandlungsende (<i>Stärke der Evidenz: moderat, 4 Studien</i>) <u>Andere Outcomes:</u> Keine Schlussfolgerungen möglich “general benefit of exercise over adaptive pacing”	Gering

Autor(en) Jahr, Studiendesign	Literatursuche	Intervention Population	(signifikante) Ergebnisse	Einschätzung des Bias-Risikos
	„Adaptive pacing“ 1 RCT zu Bewegungstherapie vs. „Supportive listening“		“benefit of exercise over supportive listening”	
Wang et al. (2014), systematische Übersichtsarbeit	Datenbanken: PubMed, CENTRAL, CNKI, VIP, Chinese Biomedical Database (Sino-Med), Wanfang Database Suchzeitraum: alle Jahre bis September 2013 9 RCTs zu Kräutermedizin vs. keine spezifische Behandlung 6 RCTs zu Akupunktur vs. Schein-Akupunktur 1 RCT zu Elektroakupunktur vs. Schein- Elektroakupunktur 1 RCT zu Moxibustion vs. Schulmedizin 2 RCTs zu Moxibustion vs. keine spezifische Behandlung 1 RCT zu Akupunkt-Anwendung vs. Placebo 1 RCT zu Qigong vs. keine Behandlung	TCM Diagnosekriterien: CDC 1994 (Fukuda et al. 1994) bei allen Studien	<u>Fatigue:</u> Kräutermedizin zeigt im Vergleich zu keiner Behandlung zum überwiegenden Teil bessere Ergebnisse, wobei aufgrund von Heterogenität nicht alle Studien in einer Meta-Analyse gepoolt werden konnten und unterschiedliche Skalen verwendet wurden (5 Studien in Meta-Analyse und 4 Studien einzeln ausgewertet). Akupunktur zeigt in 2 Meta-Analysen (4 bzw. 2 Studien) und 3 einzelnen Studien signifikant bessere Effekte. Zwei einzelne Studien zeigten keinen signifikanten Unterschied zw. Akupunktur und Schein-Akupunktur. Verschiedene Skalen wurden angewendet. Elektroakupunktur zeigt im Vergleich zu Schein-Elektroakupunktur in einer Studie signifikant bessere Effekte. Moxibustion zeigt in 2 Studien bessere Effekte vs. Fluoxetin bzw. Hydrocortison. Akupunkt-Anwendung zeigt in 1 Studie bessere Effekte im Vergleich zu Placebo. Qigong zeigt in 1 Studie signifikant bessere Effekte im Vergleich zu keiner Behandlung. Kombinationstherapien: 2 Studien zeigen für unterschiedliche Kombinationstherapien tendenziell bessere Ergebnisse für TCM. <u>Lebensqualität:</u> Keine ausreichende Evidenz für eine verbesserte Lebensqualität mit TCM. <u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse:</u> Nicht berichtet <i>Methodische Qualität: Die inkludierten Studien hatten durchwegs hohes Bias-Risiko.</i>	Mittel
RKI (2015), systematische Übersichtsarbeit	Datenbanken: PubMed, zusätzlich verschiedene andere Quellen, z. B. aus der CDC Literaturdatenbank und zum Thema CFS/ME und Infektionen Suchzeitraum: 2009–2014 12 Reviews zu „Therapie/Klinik“	Verschiedene Therapieformen Diagnosekriterien: nicht im Detail berichtet In vorliegender Tabelle werden ausschließlich Ergebnisse zur Therapie berücksichtigt.	Antidepressiva: effektiver als Placebo zur Linderung somatischer Schmerzen bei CFS/ME (Meta-Analyse von 94 Studien) Komplementär-/Alternativmedizin: Wirkungsgrad unbefriedigend (Analyse von 26 RCTs); positive Effekte in 60 Studien, aber keine Bewertung möglich wegen schlechter methodischer Qualität → Hinweis, dass Akupunkturtechniken am aussichtsreichsten sind (systematischer Review von 70 klinischen Studien) GET: Nutzen positiv evaluiert (1 Review) kognitive Verhaltenstherapie: Nutzen belegt (2 Reviews) Bewegungstherapie und (auf Änderung der Vermeidung von Aktivität abzielende) Verhaltenstherapie: moderat effektiv und bessere physische Funktion sowie weniger Müdigkeit als APT, effektiver als nur medizinische Behandlung (1 RCT)	Mittel

APT = Adaptive Pacing Therapy. CCDAN = The Cochrane Collaboration's Depression, Anxiety and Neurosis. CDSR = Cochrane Database of Systematic Reviews. CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials. CFS = Chronic Fatigue Syndrome. GET = Graded Exercise Therapy (angepasstes Ausdauertraining). ME = Myalgische Enzephalomyelitis. CNKI = China National Knowledge Infrastructure. DARE = Database of Abstracts of Reviews of Effects. TCM = Traditional Chinese Medicine. VIP = Chinese Scientific Journals Database.

Darstellung: GÖG

5 Diskussion und Schlussfolgerungen

Die Ursachen für die Entstehung eines Chronischen Erschöpfungssyndroms sind trotz Durchführung und Vorliegen zahlreicher Untersuchungen bis heute ungeklärt. Vermutlich handelt es sich um ein ätiologisch heterogenes Krankheitsbild.

Diese Heterogenität erschwert den diagnostischen Zugang zum CFS. Bislang kann das CFS nur durch den Ausschluss von anderen Erkrankungen sowie durch Falldefinitionen bzw. –kriterien diagnostiziert werden. Hierzu liegen international unterschiedliche Instrumente vor. Das übergeordnete Ziel dieser Falldefinitionen/–kriterien ist die Operationalisierung der uneinheitlichen, multi-systemischen Symptome. Die vorliegenden Falldefinitionen/–kriterien weisen großteils Überlappungen hinsichtlich der zutreffenden Symptome und Symptomkategorien auf, jedoch zeigen sich auch erhebliche Unterschiede bei Vergleich der Neben- und Ausschlusskriterien. Zudem sind sie nicht ausreichend validiert. Zur Unterstützung bei der Diagnose eines CFS bzw. Ausschlussdiagnose anderer Erkrankungen liegen dementsprechend verschiedene Anleitungen und Toolkits vor.

Aussagen zur Therapie des CFS sind ebenfalls unter dem Licht der bereits genannten Einschränkungen bzw. der Heterogenität bei Ätiologie und Diagnose zu sehen. Die meisten randomisierten kontrollierten Studien zur Therapie des CFS¹ verwenden die Falldefinitionen nach Fukuda et al. 1994 (CDC 1994) bzw. die – deutlich weniger restriktiven – Kriterien von Sharpe et al. 1991 (Oxford). Das Institute of Medicine hat 2015 wiederum neue, teils abweichende Kriterien definiert. Zudem ist die methodische Qualität der den Reviews zugrunde liegenden Primärstudien gemischt (tendenziell geringes Bias-Risiko etwa bei Studien zur Bewegungstherapie (Larun et al. 2015), hohes Bias-Risiko bzw. Intransparenz hingegen bei Studien zu TCM (Wang et al. 2014)) und die Verwendung von Outcome-Skalen (Fatigue, körperliche Funktion) uneinheitlich. Auch die klinische Relevanz von Veränderungen bei den in Frage kommenden Skalen ist nicht immer klar (Smith et al. 2015).

In Summe zeigen sich, bei entsprechend geringer bis mittelmäßiger Stärke der Evidenz, gute Wirkungen von Bewegungstherapie sowie Beratungs- und Verhaltenstherapien (z. B. kognitive Verhaltenstherapie), insbesondere bei den Outcomes Fatigue und körperliche Funktion. Einschränkend gilt für die Bewegungstherapie, dass Patientinnen/Patienten zur Teilnahme körperlich fähig sein (Larun et al. 2015) bzw. die notwendige Akzeptanz und aktive Mithilfe an den Tag legen müssen (RKI 2015). Seitens Patientenorganisationen gibt es laut Review des Robert-Koch-Instituts (RKI 2015) „massive Vorbehalte“, angepasstes Ausdauertraining (GET) und kognitive Verhaltenstherapie werden „als potentiell schädlich“ eingeschätzt „im Sinne einer Symptomverschlechterung“. Patientenorganisationen „bevorzugen und propagieren eine spezialisierte medizinische Versorgung mit Pharmaka [...], sowie die „Adaptive Pacing Therapy.“ (RKI 2015) Für diese zeigen sich jedoch in einer dazu durchgeführten Studie keine Vorteile

¹

Die Aussage bezieht sich auf die hier untersuchten vier Übersichtsarbeiten und die darin eingeschlossenen Studien.

(Larun et al. 2015) (Smith et al. 2015). Zu medikamentöser Therapie gibt es wenig (signifikante) Befunde. Zur Komplementär- und Alternativmedizin stellen sich die Ergebnisse aufgrund mangelnder Belastbarkeit der Evidenz unklar dar. Smith et al. (Smith et al. 2015) finden keine signifikanten Verbesserungen, die zumindest niedrige Evidenzstärke zeigen, Wang et al. (Wang et al. 2014) finden durchwegs positive Ergebnisse für verschiedene Methoden der TCM, verweisen jedoch ebenfalls auf hohes Bias-Risiko. Unerwünschte (schwerwiegende) Ereignisse sind tendenziell selten oder wurden nicht berichtet/erfasst.

Für Betroffene eines CFS ist es wichtig, mit ihren Beschwerden ernst genommen und bestmöglich unterstützt zu werden. Hierfür sollte an den individuell unterschiedlich auftretenden Symptomen angesetzt werden und den körperlichen und psychischen Belastungen bzw. Krankheitsverschlechterungen mit verschiedenen symptomorientierten Therapien entgegengewirkt werden.

6 Literatur

- Carruthers, B. M.; van de Sande, M. I.; De Meirleir, K. L.; Klimas, N. G.; Broderick, G.; Mitchell, T.; Staines, D.; Powles, A. C.; Speight, N.; Vallings, R.; Bateman, L.; Baumgarten–Austrheim, B.; Bell, D. S.; Carlo–Stella, N.; Chia, J.; Darragh, A.; Jo, D.; Lewis, D.; Light, A. R.; Marshall–Gradisbik, S.; Mena, I.; Mikovits, J. A.; Miwa, K.; Murovska, M.; Pall, M. L.; Stevens, S. (2011): Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. In: *Journal of Internal Medicine* 270/4:327–338
- Carruthers, Bruce M.; Kumar Jain, Anil; De Meirleir, Kenny L.; Peterson, Daniel L.; Klimas, Nancy G.; Lerner, A. Martin; Bested, Alison C.; Flor–Henry, Pierre; Joshi, Pradip; Powles, A. C. Peter; Sherkey, Jeffrey A.; Van de Sande, Marjorie I. (2003): Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols. In: *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 11/1:
- Caruthers et al. (2011): Myalgische Enzephalomyelitis : Internationale Konsenskriterien. In: *Journal of Internal Medicine*
- CDC (1994): The CDC (Fukuda 1994) Definition for Chronic Fatigue Syndrome. Guidelines for the Evaluation and Study of CFS. Hg. v. Centers for Disease Control and Prevention
- CDC (2012): Chronic Fatigue Syndrome (CFS). Causes [Online]. Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/cfs/causes/index.html> [Zugriff am November 2015]
- Crichton, A.; Knight, S.; Oakley, E.; Babl, F. E.; Anderson, V. (2015): Fatigue in child chronic health conditions: a systematic review of assessment instruments. In: *Pediatrics* 135/4:e1015–1031
- Dowsett, E.G.; Goudsmit, E.; Macintyre, A.; Shepherd, C.B. (1994): London Criteria for M.E. In: Report from The National Task Force on Chronic Fatigue Syndrome (CFS), Post Viral Fatigue Syndrome (PVFS), Myalgic Encephalomyelitis (ME). Westcare: 98–96
- Haney, E.; Smith, M. E.; McDonagh, M.; Pappas, M.; Daeges, M.; Wasson, N.; Nelson, H. D. (2015): Diagnostic Methods for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Systematic Review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. In: *Annals of Internal Medicine* 162/12:834–840
- Holmes, Gary P.; Kaplan, Jonathan E.; Gantz, Nelson M.; Komaroff, Anthony L.; Schonberger, Lawrence B.; Straus, Stephen E.; Jones, James F.; Dubois, Richard E.; Cunningham–Rundles, Charlotte; Pahwa, Savita; Tosato, Giovanna; Zegans, Leonard S.; David T. Purtilo; Brown, Nathaniel; Schooley, Robert T.; Brus, Irena (1988): The 1988 Holmes Definition for CFS. *Chronic Fatigue Syndrome: A Working Case Definition*. In: 387–389
- IOM (2015): Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Redefining an Illness. Report Guide for Clinicians. Hg. v. Institut for Medicine of the National Academies, Washington

- Jason, Leonard, A.; Evans, Meredyth; Porter, Nicole; Brown, Molly; Brown, Abigail; Hunnell, Jessica; Anderson, Valerie; Lerch, Athena; De Meirleir, K.; Friedberg, F. (2010): The Development of a Revised Canadian Myalgic Encephalomyelitis Chronic Fatigue Syndrome Case Definition. In: *American Journal of Biochemistry and Biotechnology* 6/2:120–135
- Johnston, S.; Brenu, E. W.; Staines, D. R.; Marshall–Gradisnik, S. (2013): The adoption of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis case definitions to assess prevalence: a systematic review. In: *Annals of Epidemiology* 23/6:371–376
- Larun, L.; Brurberg, K. G.; Odgaard–Jensen, J.; Price, J. R. (2015): Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2/CD003200
- Reeves, W. C.; Wagner, D.; Nisenbaum, R.; Jones, J. F.; Gurbaxani, B.; Solomon, L.; Papanicolaou, D. A.; Unger, E. R.; Vernon, S. D.; Heim, C. (2005): Chronic fatigue syndrome—a clinically empirical approach to its definition and study. In: *BMC Medicine* 3/19
- RKI (2015): Erkenntnisstand zum "Chronic Fatigue Syndrome" (CFS). Robert Koch–Institut
- Scheibenbogen, C.; Volk, H.–D.; Grabowski, P.; Wittke, K.; Giannini, C.; Hoffmeister, B.; Hanitsch, L. (2014): Chronisches Fatigue–Syndrom. Heutige Vorstellung zur Pathogenese, Diagnostik und Therapie. In: *Tägliche Praxis* 55/567–574
- Sharpe, M.C.; Archard, L.C.; Banatvala, J.E.; Borysiewicz, L.K.; Clare, A.W.; David, A.; Edwards, R.H.T.; Hawton, K.E.H.; Lampert, H.P.; Lane, R.J.M.; Mc Donald, E.M.M.; Mowbray, J.F.; Pearson, D.J.; Peto, T.E.A.; Preedy, V.R.; Smith, A.P.; Smith, D.G.; Taylor, D.J.; Tyrrell, D.A.J.; Wessely, S.; White, P.D.; Behan, P. O.; Rose, F.C.; Peters, T.J.; Wallace, P.G.; Warrell, D.A.; Wright, D.J.M. (1991): A report – chronic fatigue syndrome: guidelines for research. In: *Journal of the Royal Society of Medicine* 84/118–121
- Smith, M. E.; Haney, E.; McDonagh, M.; Pappas, M.; Daeges, M.; Wasson, N.; Fu, R.; Nelson, H. D. (2015): Treatment of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Systematic Review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. In: *Annals of Internal Medicine* 162/12:841–850
- Wang, Y. Y.; Li, X. X.; Liu, J. P.; Luo, H.; Ma, L. X.; Alraek, T. (2014): Traditional Chinese medicine for chronic fatigue syndrome: a systematic review of randomized clinical trials. In: *Complementary Therapies in Medicine* 22/4:826–833

7 Anhang

7.1 Suchstrategie PubMed (via Ovid)

1	exp Fatigue Syndrome, Chronic/	9439
2	exp Myalgia/	752
3	exp Encephalomyelitis/	19665
4	exp Fatigue/	44583
5	2 and 3	14
6	3 and 4	792
7	1 or 5 or 6	9509
8	(chronic\$ adj3 fatig\$ adj3 syndrom\$).ab,ti.	8837
9	(myalg\$ adj3 encephal\$).ab,ti.	1046
10	(Systemic\$ adj3 Exertion\$ adj3 Intolerance\$ adj3 Disease\$).ab,ti.	6
11	8 or 9 or 10	9244
12	7 or 11	11446
13	limit 12 to (english or german)	10371
14	limit 13 to humans	9843
15	limit 14 to (meta analysis or "review" or systematic reviews)	1898
16	limit 14 to (controlled clinical trial or randomized controlled trial)	522

7.2 Suchstrategie Cochrane (via Ovid)

1	exp Fatigue Syndrome, Chronic/	258
2	exp Myalgia/	9

3	exp Encephalomyelitis/	267
4	exp Fatigue/	1694
5	2 and 3	0
6	3 and 4	20
7	1 or 5 or 6	258
8	(chronic\$ adj3 fatig\$ adj3 syndrom\$).ab,ti.	544
9	(myalg\$ adj3 encephal\$).ab,ti.	34
10	(Systemic\$ adj3 Exertion\$ adj3 Intolerance\$ adj3 Disease\$).ab,ti.	0
11	8 or 9 or 10	545
12	7 or 11	584
13	limit 12 to (english or german) [Limit not valid in CDSR, DARE, CLCMR, CLEED; records were retained]	385
14	limit 13 to humans [Limit not valid in CCTR, CDSR, DARE, CLCMR; records were retained]	375
15	limit 14 to (meta analysis or "review" or "review literature" or "review of reported cases" or review, academic or review, multicase) [Limit not valid in CDSR, DARE, CLCMR, CLHTA, CLEED; records were retained]	30
16	limit 14 to (controlled clinical trial or randomized controlled trial) [Limit not valid in CDSR, DARE, CLCMR, CLHTA, CLEED; records were retained]	272

7.3 Beurteilung des Bias-Risikos

Tabelle 7.1:
Haney et al. (2015) – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von systematischen Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen	Ja	Nein	Unklar	
Basiert der Review auf einer klar definierten Forschungsfrage?	X			
Wurden Selektionskriterien für Studien klar definiert?	X			
Wurde eine umfangreiche systematische Literatursuche durchgeführt?	X			
Wurde der Ein- oder Ausschluss von Studien von zumindest zwei Personen beurteilt?	X			
Wurde die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien von zumindest zwei Personen beurteilt?	X			
Wurde die methodische Qualität der Studien bei der Evidenzsynthese berücksichtigt?	X			
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Gering	Mittel	Hoch	Unklar*
	X			
Kommentare				

* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 7.2:
Crichton et al. (2015) – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von systematischen Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen	Ja	Nein	Unklar	
Basiert der Review auf einer klar definierten Forschungsfrage?	X			
Wurden Selektionskriterien für Studien klar definiert?	X			
Wurde eine umfangreiche systematische Literatursuche durchgeführt?	X			
Wurde der Ein- oder Ausschluss von Studien von zumindest zwei Personen beurteilt?	X			
Wurde die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien von zumindest zwei Personen beurteilt?	X			
Wurde die methodische Qualität der Studien bei der Evidenzsynthese berücksichtigt?	X			
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Gering	Mittel	Hoch	Unklar*
	X			
Kommentare				

* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 7.3:
Robert Koch-Institut (2015) – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von systematischen Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen	Ja	Nein	Unklar	
Basiert der Review auf einer klar definierten Forschungsfrage?	X			
Wurden Selektionskriterien für Studien klar definiert?	X			
Wurde eine umfangreiche systematische Literatursuche durchgeführt?	X+			
Wurde der Ein- oder Ausschluss von Studien von zumindest zwei Personen beurteilt?			X	
Wurde die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien von zumindest zwei Personen beurteilt?			X	
Wurde die methodische Qualität der Studien bei der Evidenzsynthese berücksichtigt?	X (tw)			
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Gering	Mittel	Hoch	Unklar*
		X		
Kommentare				
+ Hinsichtlich der systematischen Literatursuche fehlen detailliertere Angaben zur Suchstrategie (z. B. zu Suchworte)				

* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 7.4:
Smith et al. (2015) – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von systematischen Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen	Ja	Nein	Unklar	
Basiert der Review auf einer klar definierten Forschungsfrage?	X			
Wurden Selektionskriterien für Studien klar definiert?	X			
Wurde eine umfangreiche systematische Literatursuche durchgeführt?	X			
Wurde der Ein- oder Ausschluss von Studien von zumindest zwei Personen beurteilt?	X			
Wurde die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien von zumindest zwei Personen beurteilt?	X			
Wurde die methodische Qualität der Studien bei der Evidenzsynthese berücksichtigt?	X			
META-ANALYSEN				
Wurde der Publikationsbias beurteilt?		X mit Begründung (geringe Studienanzahl)		
Wurde Heterogenität statistisch beurteilt?	X			
Wurden die Ursachen für vorhandene Heterogenität adäquat analysiert?	X			
War die Auswahl des statistischen Modells adäquat?	X			
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Gering	Mittel	Hoch	Unklar*
	X			
Kommentare				
* Unklar aufgrund fehlender Angaben				

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 7.5:
Larun et al. (2015) – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von systematischen Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen	Ja	Nein	Unklar	
Basiert der Review auf einer klar definierten Forschungsfrage?	X			
Wurden Selektionskriterien für Studien klar definiert?	X			
Wurde eine umfangreiche systematische Literatursuche durchgeführt?	X			
Wurde der Ein- oder Ausschluss von Studien von zumindest zwei Personen beurteilt?	X			
Wurde die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien von zumindest zwei Personen beurteilt?	X			
Wurde die methodische Qualität der Studien bei der Evidenzsynthese berücksichtigt?	X			
META-ANALYSEN				
Wurde der Publikationsbias beurteilt?		X mit Begründung (geringe Studienanzahl)		
Wurde Heterogenität statistisch beurteilt?	X			
Wurden die Ursachen für vorhandene Heterogenität adäquat analysiert?	X			
War die Auswahl des statistischen Modells adäquat?	X			
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Gering	Mittel	Hoch	Unklar*
	X			
Kommentare				

* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle und Darstellung: GÖG

Tabelle 7.6:
Wang et al. (2014) – interne Validität (Bias-Risiko)

Kriterien zur Beurteilung von systematischen Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen	Ja	Nein	Unklar
Basiert der Review auf einer klar definierten Forschungsfrage?	X		
Wurden Selektionskriterien für Studien klar definiert?	X		
Wurde eine umfangreiche systematische Literatursuche durchgeführt?	X		
Wurde der Ein- oder Ausschluss von Studien von zumindest zwei Personen beurteilt?	X		
Wurde die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien von zumindest zwei Personen beurteilt?	X		
Wurde die methodische Qualität der Studien bei der Evidenzsynthese berücksichtigt?	X nur teilweise		
META-ANALYSEN			
Wurde der Publikationsbias beurteilt?	X		
Wurde Heterogenität statistisch beurteilt?	X		
Wurden die Ursachen für vorhandene Heterogenität adäquat analysiert?			X
War die Auswahl des statistischen Modells adäquat?	X		
Beurteilung des Bias-Risikos unter Berücksichtigung des Studiendesigns	Gering	Mittel	Hoch
		X	
Kommentare			

* Unklar aufgrund fehlender Angaben

Quelle und Darstellung: GÖG

7.4 Falldefinitionen

Table 7.1:
Identifizierte Falldefinitionen von CFS, ME bzw. SEID

Autoren/Autorinnen bzw. Organisationen	Falldefinition
ME-/CFS-/SEID- Falldefinition des IOM (2015)	<p>„Diagnosis requires that the patient have the following three symptoms:</p> <ul style="list-style-type: none"> » A substantial reduction or impairment in the ability to engage in pre-illness levels of occupational, educational, social, or personal activities, that persists for more than 6 months and is accompanied by fatigue, which is often profound, is of new or definite onset (not lifelong), is not the result of ongoing excessive exertion, and is not substantially alleviated by rest, and » Post-exertional malaise,* and » Unrefreshing sleep* <p>At least one of the two following manifestations is also required:</p> <ul style="list-style-type: none"> » Cognitive impairment* or » Orthostatic intolerance <p>* Frequency and severity of symptoms should be assessed. The diagnosis of ME/CFS (SEID) should be questioned if patients do not have these symptoms at least half of the time with moderate, substantial, or severe intensity.“ (IOM 2015)</p>
London-Kriterien für ME von Dowsett et al. (1994)	<p>“All three criteria must be present for a diagnosis of ME/PVFS to be made:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Exercise-induced fatigue precipitated by trivially small exertion (physical or mental) relative to the patient’s previous exercise tolerance. 2. Impairment of short-term memory and loss of powers of concentration, usually coupled with other neurological and psychological disturbances such as emotional lability (= being upset by things that would not normally cause distress), nominal dysphasia (= difficulty finding the right word), disturbed sleep patterns, dysequilibrium (= imbalance or unsteadiness rather than vertigo/spinning round) or tinnitus (= noises in the ear). 3. Fluctuation of symptoms, usually precipitated by either physical or mental exercise. <p>These symptoms should have been present for at least 6 months and should be ongoing. Although ME/PVFS typically follows an infection, usually a viral illness (which may be subclinical) in a previously fit and active person, it has also been observed to be triggered by other factors such as immunisation, life traumas and exposure to chemicals. Furthermore, in a minority of patients, ME/PVFS has a gradual onset with no apparent triggering factor. For these reasons proof of a preceding viral illness is not a prerequisite for diagnosis.</p> <p>Many symptoms are experienced by people suffering from ME/PVFS and in the right symptomatic context they contribute to the validity of the diagnosis. Nevertheless, not all people suffering from ME/PVFS experience all these symptoms and their absence does not exclude the condition.</p> <p>These symptoms can be subdivided into the following two categories:</p> <p>Autonomic:</p> <ul style="list-style-type: none"> » bouts of inappropriate night- or day-time sweating » Raynaud’s phenomenon (= cold extremities) » postural hypotension (= lowered blood pressure on standing) » disturbance of bowel motility manifesting as recurrent diarrhoea or occasionally constipation (these symptoms are frequently indistinguishable from those of irritable bowel syndrome) » photophobia (= sensitivity to bright light); blurred vision due to disturbed accommodation » hyperacusis (= sensitivity to loud noise) » frequency of micturition (= passing urine more often than normal); nocturia (= passing urine at night) <p>Immunological (symptoms suggesting persistent viral infection):</p> <ul style="list-style-type: none"> » episodes of low-grade fever (not exceeding an oral temperature of 38.6C) combined with

Autoren/Autorinnen bzw. Organisationen	Falldefinition
	<p>feeling feverish, (i.e. a down-regulated 'thermostat')</p> <ul style="list-style-type: none"> » sore throat which may be persistent or recurrent (i.e. present for at least one week per month) » arthralgia (pain but not swelling in the joints) - fixed or migratory <p>This list is by no means exhaustive.</p> <p>Headaches, nausea and bloating, for instance are common symptoms in many patients but are not sufficiently discriminative because of their widespread occurrence in many other disorders. The curious intolerance to alcohol and hypersensitivity to drugs are highly specific in this context. It should also be emphasised that the symptoms of ME tend to vary capriciously from hour to hour and day to day. Nevertheless it is absolutely characteristic that they tend to be exacerbated by physical or mental exertion and the association should always be sought whilst taking the history." (Dowsett et al. 1994)</p>
<p>ME-/CFS- Falldefinition aus der kanadischen Guideline von Carruthers et al. (2003)</p>	<p>„A patient with ME/CFS will meet the criteria for fatigue, post-exertional malaise and/or fatigue, sleep dysfunction, and pain; have two or more neurological/cognitive manifestations and one or more symptoms from two of the categories of autonomic, neuroendocrine and immune manifestations; and adhere to item 7.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fatigue: The patient must have a significant degree of new onset, unexplained, persistent, or recurrent physical and mental fatigue that substantially reduces activity level. 2. Post-Exertional Malaise and/or Fatigue: There is an inappropriate loss of physical and mental stamina, rapid muscular and cognitive fatigability, post exertional malaise and/or fatigue and/or pain and a tendency for other associated symptoms within the patient's cluster of symptoms to worsen. There is a pathologically slow recovery period - usually 24 hours or longer. 3. Sleep Dysfunction:* There is unrefreshed sleep or sleep quantity or rhythm disturbances such as reversed or chaotic diurnal sleep rhythms. 4. Pain:* There is a significant degree of myalgia. Pain can be experienced in the muscles and/or joints, and is often widespread and migratory in nature. Often there are significant headaches of new type, pattern, or severity. 5. Neurological/Cognitive Manifestations: Two or more of the following difficulties should be present: confusion, impairment of concentration and short-term memory consolidation, disorientation, difficulty with information processing, categorizing and word retrieval, and perceptual and sensory disturbances - e.g., spatial instability and disorientation and inability to focus vision. Ataxia, muscle weakness, and fasciculation are common. There may be overload phenomena: cognitive, sensory - e.g., photophobia and hypersensitivity to noise-and/or emotional overload, which may lead to "crash" periods and/or anxiety. 6. At Least One Symptom from Two of the Following Categories: <ol style="list-style-type: none"> a. Autonomic Manifestations: orthostatic intolerance-neurally mediated hypotension (NMH), postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS), delayed postural hypotension; light-headedness; extreme pallor; nausea and irritable bowel syndrome; urinary frequency and bladder dysfunction; palpitations with or without cardiac arrhythmias; exertional dyspnea. b. Neuroendocrine Manifestations: loss of homeostatic stability-subnormal body temperature and marked diurnal fluctuation, sweating episodes, recurrent feelings of feverishness and cold extremities; intolerance of extremes of heat and cold; marked weight change - anorexia or abnormal appetite; loss of adaptability and worsening of symptoms with stress. c. Immune Manifestations: tender lymph nodes, recurrent sore throat, recurrent flu-like symptoms, general malaise, new sensitivities to food, medications and/or chemicals. 7. The illness persists for at least six months. It usually has a distinct onset,** although it may be gradual. Preliminary diagnosis may be possible earlier. Three months is appropriate for children. <p>To be included, the symptoms must have begun or have been significantly altered after the onset of this illness. It is unlikely that a patient will suffer from all symptoms in criteria 5 and 6. The disturbances tend to form symptom clusters that may fluctuate and change over time. Children often have numerous prominent symptoms but their order of severity tends to vary from day to day. *There is a small number of patients who have no pain or sleep dysfunction, but no other diagnosis fits except ME/CFS. A diagnosis of ME/CFS can be entertained when this group has an infectious illness type onset. **Some patients have been unhealthy for other reasons prior to the onset of ME/CFS and lack detectable triggers at onset and/or have more</p>

Autoren/Autorinnen bzw. Organisationen	Falldefinition
	<p>gradual or insidious onset.</p> <p>Exclusions: Exclude active disease processes that explain most of the major symptoms of fatigue, sleep disturbance, pain, and cognitive dysfunction. It is essential to exclude certain diseases, which would be tragic to miss: Addison's disease, Cushing's Syndrome, hypothyroidism, hyperthyroidism, iron deficiency, other treatable forms of anemia, iron overload syndrome, diabetes mellitus, and cancer. It is also essential to exclude treatable sleep disorders such as upper airway resistance syndrome and obstructive or central sleep apnea; rheumatological disorders such as rheumatoid arthritis, lupus, polymyositis and polymyalgia rheumatica; immune disorders such as AIDS; neurological disorders such as multiple sclerosis (MS), Parkinsonism, myasthenia gravis and B12 deficiency; infectious diseases such as tuberculosis, chronic hepatitis, Lyme disease, etc.; primary psychiatric disorders and substance abuse.</p> <p>Exclusion of other diagnoses, which cannot be reasonably excluded by the patient's history and physical examination, is achieved by laboratory testing and imaging. If a potentially confounding medical condition is under control, then the diagnosis of ME/CFS can be entertained if patients meet the criteria otherwise.</p> <p>Co-Morbid Entities: Fibromyalgia Syndrome (FMS), Myofascial Pain Syndrome (MPS), Temporomandibular Joint Syndrome (TMJ), Irritable Bowel Syndrome (IBS), Interstitial Cystitis, Irritable Bladder Syndrome, Raynaud's Phenomenon, Prolapsed Mitral Valve, Depression, Migraine, Allergies, Multiple Chemical Sensitivities (MCS), Hashimoto's thyroiditis, Sicca Syndrome, etc. Such co-morbid entities may occur in the setting of ME/CFS. Others such as IBS may precede the development of ME/CFS by many years, but then become associated with it. The same holds true for migraines and depression. Their association is thus looser than between the symptoms within the syndrome. ME/CFS and FMS often closely connect and should be considered to be "overlap syndromes."</p> <p>Idiopathic Chronic Fatigue: If the patient has unexplained prolonged fatigue (6 months or more) but has insufficient symptoms to meet the criteria for ME/CFS, it should be classified as idiopathic chronic fatigue." (Carruthers et al. 2003)</p>
<p>Überarbeitete kanadische ME/CFS-Falldefinition von Jason et al. (2010)</p>	<p>"Definition of Research ME/CFS criteria</p> <p>I. Over the past 6 months, persistent or recurring chronic fatigue that is not lifelong and results in substantial reductions in previous levels of occupational, educational, social and personal activities. The concurrent occurrence of the following classic ME/CFS symptoms (See II through VI), which must have persisted or recurred during the past six months of illness (symptoms may predate the reported onset of fatigue).</p> <p>II. Post-exertional malaise and/or post-exertional fatigue. With activity (it need not be strenuous and may include walking up a flight of stairs, using a computer, or reading a book), there must be a loss of physical or mental stamina, rapid/sudden muscle or cognitive fatigability, postexertional malaise and/or fatigue and a tendency for other associated symptoms within the patient's cluster of symptoms to worsen. The recovery is slow, often taking 2-24 hours or longer.</p> <p>III. Unrefreshing sleep or disturbance of sleep quantity or rhythm disturbance. May include unrefreshing sleep, prolonged sleep (including frequent naps), disturbed sleep (e.g., inability to fall asleep or early awakening) and/or day/night reversal.</p> <p>IV. Pain (or discomfort) that is often widespread and migratory in nature. At least one symptom from any of the following:</p> <p>Myofascial and/or joint pain. Myofascial pain can include deep pain, abdomen/stomach pain, or achy and sore muscles. Pain, stiffness, or tenderness may occur in any joint but must be present in more than one joint and lacking edema or other signs of inflammation.</p> <p>Abdominal and/or head pain. May experience stomach pain or chest pain. Headaches often described as localized behind the eyes or in the back of the head. May include headaches localized elsewhere, including migraines. Headaches would need to be more frequent than they were before, which would indicate new pattern, of a new type as compared to headaches previously experienced (i.e., location of pain has changed, nature of pain has changed), or different in severity type as compared to headaches previously experienced by the patient.</p> <p>V. Two or more neurological/cognitive manifestations:</p> <ul style="list-style-type: none"> » Impaired memory (self-reported or observable disturbance in ability to recall information or events on a short-term basis) » Difficulty focusing vision and attention (disturbed concentration may impair ability to

Autoren/Autorinnen bzw. Organisationen	Falldefinition
	<p>remain on task, to screen out extraneous/excessive stimuli)</p> <ul style="list-style-type: none"> » Loss of depth perception » Difficulty finding the right word » Frequently forget what wanted to say » Absent mindedness » Slowness of thought » Difficulty recalling information » Need to focus on one thing at a time » Trouble expressing thought » Difficulty comprehending information » Frequently lose train of thought » Sensitivity to bright lights or noise » Muscle weakness/muscle twitches <p>VI. At least one symptom from two of the following three categories:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Autonomic manifestations: Neurally mediated hypotension, postural orthostatic tachycardia, delayed postural hypotension, palpitations with or without cardiac arrhythmias, dizziness or fainting, feeling unsteady on the feet--disturbed balance, shortness of breath, nausea, bladder dysfunction, or irritable bowel syndrome. 2. Neuroendocrine manifestations Recurrent feelings of feverishness and cold extremities, subnormal body temperature and marked diurnal fluctuations, sweating episodes, intolerance of extremes of heat and cold, marked weight change--loss of appetite or abnormal appetite. 3. Immune manifestations: Recurrent flu-like symptoms, non-exudative sore or scratchy throat, repeated fevers and sweats, lymph nodes tender to palpitation - generally minimal swelling noted, new sensitivities to food, odors, or chemicals. <p>VII. Exclusionary versus Non-Exclusionary conditions:</p> <p>A. Exclusionary conditions:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Any active medical condition that may explain the presence of chronic fatigue, such as: <ol style="list-style-type: none"> i. Untreated hypothyroidism ii. Sleep apnea iii. Narcolepsy iv. Malignancies v. Leukemia vi. Unresolved hepatitis vii. Multiple Sclerosis viii. Juvenile rheumatoid arthritis ix. Lupus erythematosus x. HIV/AIDS xi. Severe obesity (BMI greater than 40; but if weight gain follows onset of ME/CFS, the patient could meet the Clinical Criteria) xii. Celiac disease xiii. Lyme disease 2. Some active psychiatric conditions that may explain the presence of chronic fatigue, such as: <ol style="list-style-type: none"> i. Schizophrenia or psychotic disorders ii. Bipolar disorder iii. Active alcohol or substance abuse--except as below: <ol style="list-style-type: none"> a. Alcohol or substance abuse that has been successfully treated and resolved should not be considered exclusionary. iv. Active anorexia nervosa or bulimia nervosa--except as below: <ol style="list-style-type: none"> b. Eating disorders that have been treated and resolved should not be considered exclusionary. v. Depressive disorders with melancholic or psychotic features <p>B. Not necessarily exclusionary</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. May have presence of concomitant disorders that do not adequately explain fatigue and are,

Autoren/Autorinnen bzw. Organisationen	Falldefinition
	<p>therefore, not necessarily exclusionary.</p> <p>i. Psychiatric diagnoses such as:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Anxiety disorders b. Somatoform disorders c. Depressive disorders <p>ii. Other conditions defined primarily by symptoms that cannot be confirmed by diagnostic laboratory tests, such as:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Multiple food and/or chemical sensitivity b. Fibromyalgia <p>iii. Any condition under specific treatment sufficient to alleviate all symptoms related to that condition and for which the adequacy of treatment has been documented.</p> <p>iv. Any condition that was treated with definitive therapy before development of chronic symptomatic sequelae.</p> <p>v. Any isolated and unexplained physical examination, laboratory or imaging test abnormality that is insufficient to strongly suggest the existence of an exclusionary condition." (Jason et al. 2010)</p>
<p>Internationale Konsens Kriterien für ME von Carruthers et al. (2011)</p>	<p>„Ein Patient erfüllt die Kriterien für neuroimmunologische Entkräftung nach Belastung (A), mindestens einem Symptom von drei Kategorien neurologischer Beeinträchtigung (B), mindestens einem Symptom von drei Kategorien immunologischer/gastrointestinaler/urogenitaler Beeinträchtigung (C) und mindestens einem Symptom der Kategorie Beeinträchtigung des Energiestoffwechsels/Ionenkanaltransports (D).</p> <p>A Neuroimmunologische Entkräftung nach Belastung (Post-Exertional Neuroimmune Exhaustion – PENE): zwingend erforderlich. Bei diesem Hauptmerkmal handelt es sich um die pathologische Unfähigkeit, bei Bedarf genügend Energie zu produzieren, verbunden mit hervorstechenden Symptomen vorwiegend in neuroimmunologischen Bereichen. Die Charakteristika sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Deutliche, schnelle körperliche und/oder kognitive Erschöpfbarkeit als Reaktion auf Belastung; auch minimale Belastungen wie Aktivitäten im Alltagsleben oder einfache mentale Aufgaben können entkräftend sein und einen Rückfall verursachen. 2. Symptomverstärkung nach Belastung: Das heißt, akute, grippe-ähnliche Symptome, Schmerzen und eine Verschlimmerung anderer Symptome. 3. Die Entkräftung nach Belastung kann sofort nach der Aktivität auftreten oder verzögert erst nach Stunden oder Tagen. 4. Die Erholungszeit ist verlängert und bedarf üblicherweise 24 Stunden oder länger. 5. Die niedrige Schwelle körperlicher und mentaler Erschöpfbarkeit (mangelndes Durchhaltevermögen) führt zu einer erheblichen Verminderung des vor Beginn der Erkrankung vorhandenen Aktivitätsniveaus. <p>B Neurologische Beeinträchtigungen Mindestens ein Symptom von drei der folgenden vier Symptomkategorien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Neurokognitive Beeinträchtigungen <ol style="list-style-type: none"> a) Schwierigkeiten mit der Informationsverarbeitung: verlangsamtes Denken, Beeinträchtigung der Konzentration. Das heißt, Verwirrung, Desorientierung, kognitive Überlastung, Schwierigkeiten, Entscheidungen zu treffen, verlangsamte Sprache, erworbene oder belastungsabhängige Dyslexie (Schwierigkeiten beim Lesen und Verstehen von Wörtern und Texten, d.Ü.) b) Verlust des Kurzzeitgedächtnisses: Das heißt, Schwierigkeiten, sich an das zu erinnern, was man gerade sagen wollte, was man gesagt hat, Schwierigkeiten bei der Wortfindung, beim Abrufen von Informationen, schlechtes Arbeitsgedächtnis 2. Schmerzen <ol style="list-style-type: none"> a) Kopfschmerzen: Das heißt, chronische, generalisierte Kopfschmerzen beinhalten oft schmerzende Augen, Schmerzen hinter den Augen oder im Hinterkopf, die mit Muskelverspannungen im Halsbereich verbunden sein können; Migräne; Spannungskopfschmerzen. b) Es können beträchtliche Schmerzen in den Muskeln auftreten, den Muskel-Sehnen-Verbindungen, den Gelenken, im Bauchraum oder der Brust. Diese Schmerzen sind nicht-entzündlicher und oft wandernder Natur. Das heißt, generalisierte Hyperalgesie (übermäßige

Autoren/Autorinnen bzw. Organisationen	Falldefinition
	<p>Schmerzempfindlichkeit), großflächige Schmerzen (kann die Kriterien für Fibromyalgie erfüllen), myofasziale (lokal begrenzte, d.Ü.) oder ausstrahlende Schmerzen</p> <p>3. Schlafstörungen</p> <p>a) Gestörte Schlafmuster; das heißt: Schlaflosigkeit, verlängerter Schlaf einschließlich kurze Schlafphasen tagsüber (Nickerchen), die meiste Zeit des Tages schlafen und die meiste Zeit der Nacht wach sein, häufiges Erwachen, viel früheres Erwachen als in der Zeit vor Krankheitsbeginn, lebhaftige Träume/Alpträume</p> <p>b) Nicht erholsamer Schlaf; das heißt, Aufwachen, sich erschöpft fühlen unabhängig von der Schlafdauer, Tagesschläfrigkeit</p> <p>4. Neurosensorische -, Wahrnehmungs- und Bewegungsstörungen</p> <p>a) Neurosensorik und Wahrnehmung; das heißt: Unfähigkeit, den Blick zu fokussieren, Überempfindlichkeit gegenüber Licht, Lärm, Erschütterungen, Gerüchen, Geschmack und Berührung; beeinträchtigte Tiefenwahrnehmung</p> <p>b) Bewegung: das heißt, Muskelschwäche, Zuckungen, schlechte Koordination, sich wackelig auf den Füßen fühlen, Ataxien (Bewegungskoordinationsstörungen, d.Ü.)</p> <p>C. Immunologische, gastro-intestinale und urogenitale Beeinträchtigungen.</p> <p>Mindestens ein Symptom von drei der folgenden Symptomkategorien</p> <p>1. Grippe-ähnliche Symptome können wiederholt oder chronisch auftreten und werden typischerweise durch Belastung aktiviert oder verstärkt. Das heißt, Halsschmerzen, Sinusitis (Nasennebenhöhlenentzündungen), die Hals- und/oder Achsellymphknoten können vergrößert oder beim Abtasten schmerzhaft sein.</p> <p>2. Anfälligkeit für virale Infektionen mit verlängerten Erholungsphasen</p> <p>3. Gastro-Intestinal-(Magen-Darm-)Trakt; das heißt: Übelkeit, Bauchschmerzen, Blähungen, Reizdarmsyndrom</p> <p>4. Urogenital-Trakt: dringendes oder häufiges Wasserlassen, vermehrtes nächtliches Wasserlassen</p> <p>5. Überempfindlichkeit auf Nahrungsmittel, Medikamente, Gerüche oder Chemikalien</p> <p>D. Beeinträchtigungen der Energieproduktion und des Ionenkanaltransports:</p> <p>Mindestens eines der folgenden Symptome:</p> <p>1. Herz-Kreislauf-System; das heißt: Unfähigkeit, eine aufrechte Position zu tolerieren - orthostatische Intoleranz, neural vermittelter niedriger Blutdruck, Posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom (POTS), Herzklopfen mit oder ohne Herzrhythmusstörungen, Benommenheit/Schwindel</p> <p>2. Atemstörungen; das heißt: Lufthunger, mühsame Atmung, Erschöpfung der Muskeln des Brustkorbes</p> <p>3. Verlust der thermostatischen Stabilität; das heißt: unternormale Körpertemperatur, ausgeprägte Tagesschwankungen, Schweißausbrüche, wiederholtes Fiebergefühl mit oder ohne geringgradiges Fieber, kalte Extremitäten.</p> <p>4. Intoleranz gegenüber Temperaturextremen</p> <p>Pädiatrische Erwägungen</p> <p>Die Symptome können bei Kindern langsamer fortschreiten als bei Teenagern oder Erwachsenen. Zusätzlich zu der neuroimmunologischen Entkräftung nach Belastung sind die hervorstechendsten Symptome tendenziell neurologischer Art: Kopfschmerzen, kognitive Beeinträchtigungen und Schlafstörungen.</p> <p>1. Kopfschmerzen: Schwere oder chronische Kopfschmerzen sind oft entkräftend. Migräne kann durch einen Abfall der Temperatur, Zittern, Erbrechen, Durchfall und schwere Schwäche begleitet sein.</p> <p>2. Neurokognitive Beeinträchtigungen: Schwierigkeiten beim Fokussieren der Augen und beim Lesen treten häufig auf. Kinder können legasthenisch werden, was auch nur dann zutage treten kann, wenn sie erschöpft sind. Die langsame Informationsverarbeitung erschwert es ihnen, akustische Anweisungen zu befolgen oder etwas zu notieren. Alle kognitiven Beeinträchtigungen werden bei körperlicher oder mentaler Belastung schlimmer. Es kann sein, dass die jungen Menschen keinen vollen Schultag durchhalten können.</p> <p>3. Schmerzen können wechselhaft sein und schnell wandern. Häufig ist eine Hypermobilität der Gelenke vorhanden.“ (Caruthers et al. 2011)</p>

Autoren/Autorinnen bzw. Organisationen	Falldefinition
<p>CFS-Falldefinition von Holmes et al. (1988)</p>	<p>„Case Definition for The Chronic Fatigue Syndrome</p> <p>A case of the chronic fatigue syndrome must fulfill major criteria 1 and 2, and the following minor criteria: 6 or more of the 11 symptom criteria and 2 or more of the 3 physical criteria; or 8 or more of the 11 symptom criteria.</p> <p>MAJOR CRITERIA</p> <p>1. New onset of persistent or relapsing, debilitating fatigue or easy fatigability in a person who has no previous history of similar symptoms, that does not resolve with bedrest, and that is severe enough to reduce or impair average daily activity below 50% of the patient's premorbid activity level for a period of at least 6 months.</p> <p>2. Other clinical conditions that may produce similar symptoms must be excluded by thorough evaluation, based on history, physical examination, and appropriate laboratory findings. These conditions include malignancy; autoimmune disease; localized infection (such as occult abscess); chronic or subacute bacterial disease (such as endocarditis, Lyme disease, or tuberculosis), fungal disease (such as histoplasmosis, blastomycosis, or coccidioidomycosis), and parasitic disease (such as toxoplasmosis, amebiasis, giardiasis, or helminthic infestation); disease related to human immunodeficiency virus (HIV) infection; chronic psychiatric disease, either newly diagnosed or by history (such as endogenous depression; hysterical personality disorder; anxiety neurosis; schizophrenia; or chronic use of major tranquilizers, lithium, or antidepressive medications); chronic inflammatory disease (such as sarcoidosis, Wegener granulomatosis, or chronic hepatitis); neuromuscular disease (such as multiple sclerosis or myasthenia gravis); endocrine disease (such as hypothyroidism, Addison disease, Cushing syndrome, or diabetes mellitus); drug dependency or abuse (such as alcohol, controlled prescription drugs, or illicit drugs); side effects of a chronic medication or other toxic agent (such as a chemical solvent, pesticide, or heavy metal); or other known or defined chronic pulmonary, cardiac, gastrointestinal, hepatic, renal, or hematologic disease. Specific laboratory tests or clinical measurements are not required to satisfy the definition of the chronic fatigue syndrome, but the recommended evaluation includes serial weight measurements (weight change of more than 10% in the absence of dieting suggests other diagnoses); serial morning and afternoon temperature measurements; complete blood count and differential; serum electrolytes; glucose; creatinine, blood urea nitrogen; calcium, phosphorus; total bilirubin, alkaline phosphatase, serum aspartate aminotransferase, serum alanine aminotransferase; creatine phosphokinase or aldolase; urinalysis; posteroanterior and lateral chest roentgenograms; detailed personal and family psychiatric history; erythrocyte sedimentation rate; antinuclear antibody; thyroid-stimulating hormone level; HIV antibody measurement; and intermediate-strength purified protein derivative (PPD) skin test with controls. If any of the results from these tests are abnormal, the physician should search for other conditions that may cause such a result. If no such conditions are detected by a reasonable evaluation, this criterion is satisfied.</p> <p>MINOR CRITERIA</p> <p>Symptom Criteria</p> <p>To fulfill a symptom criterion, a symptom must have begun at or after the time of onset of increased fatigability, and must have persisted or recurred over a period of at least 6 months (individual symptoms may or may not have occurred simultaneously). Symptoms include:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mild fever – oral temperature between 37.5 degrees C and 38.6 degreesC, if measured by the patient – or chills. (Note: oral temperatures of greater than 38.6 degrees C are less compatible with chronic fatigue syndrome and should prompt studies for other causes of illness.) 2. Sore throat. 3. Painful lymph nodes in the anterior or posterior cervical or axillary distribution. 4. Unexplained generalized muscle weakness. 5. Muscle discomfort or myalgia. 6. Prolonged (24 hours or greater) generalized fatigue after levels of exercise that would have been easily tolerated in the patient's premorbid state. 7. Generalized headaches (of a type, severity, or pattern that is different from headaches the patient may have had in the premorbid state). 8. Migratory arthralgia without joint swelling or redness. 9. Neuropsychologic complaints (one or more of the following: photophobia, transient visual

Autoren/Autorinnen bzw. Organisationen	Falldefinition
	<p>scotomata, forgetfulness, excessive irritability, confusion, difficulty thinking, inability to concentrate, depression).</p> <p>10. Sleep disturbance (hypersomnia or insomnia).</p> <p>11. Description of the main symptom complex as initially developing over a few hours to a few days (this is not a true symptom, but may be considered as equivalent to the above symptoms in meeting the requirements of the case definition).</p> <p>Physical Criteria</p> <p>Physical criteria must be documented by a physician on at least two occasions, at least 1 month apart.</p> <p>1. Low-grade fever – oral temperature between 37.6° C and 38.6° C, or rectal temperature between 37.8° C and 38.8° C. (See note under Symptom Criterion 1.)</p> <p>2. Nonexudative pharyngitis.</p> <p>3. Palpable or tender anterior or posterior cervical or axillary lymph nodes. (Note: lymph nodes greater than 2 cm in diameter suggest other causes. Further evaluation is warranted.)” (Holmes et al. 1988)</p>
<p>CFS–Falldefinition von Sharpe et al. (1991)</p>	<p>„Glossary</p> <p>This glossary provides provisional definitions of the principal symptoms and suggests how they may be described. Each symptom is considered as follows:</p> <p>(i) A description of the symptom (what it is).</p> <p>(ii) What it is to be distinguished from (what it is not).</p> <p>(iii) Criteria for rating its presence.</p> <p>(iv) Additional description.</p> <p>Fatigue</p> <p>(i) When used to describe a symptom this is a subjective sensation and has a number of synonyms including, tiredness and weariness. A clear description of the relationship of fatigue to activity is preferred to the term fatiguability. Two aspects of fatigue are commonly reported: mental and physical. Mental fatigue is a subjective sensation characterized by lack of motivation and of alertness. Physical fatigue is felt as lack of energy or strength and is often felt in the muscles.</p> <p>(ii) Fatigue as a symptom should be distinguished from low mood and from lack of interest. The symptom of fatigue should not be confused with impairment of performance as measured by physiological or psychological testing. The physiological definition of fatigue is of a failure to sustain muscle force or power output.</p> <p>(iii) To be regarded as a symptom, fatigue must:</p> <p>(a) be complained of;</p> <p>(b) significantly affect the person's functioning;</p> <p>(c) should be disproportionate to exertion;</p> <p>(d) should represent a clear change from a previous state; and</p> <p>(e) be persistent, or if intermittent should be present more than 50% of the time.</p> <p>(iv) The symptom should be described as follows:</p> <p>(a) severity: mild, moderate, or severe;</p> <p>(b) frequency: continuous or intermittent. If intermittent the proportion of the time present;</p> <p>(c) relation to activity: it should be stated whether the fatigue is greatly increased by minor exertion and whether it occurs at rest.</p> <p>Disability</p> <p>(i) This refers to any restriction or lack (resulting from loss of psychological or physiological function) of ability to perform an activity in the manner or within the range considered normal for a human being (i.e. things people cannot do in the areas of occupational, social, and leisure activities because of their illness⁶).</p> <p>(ii) Disability (e.g. inability to walk) should be distinguished from impairment of function (eg weak legs), and from handicap (e.g. unable to work).</p> <p>(iii) There should be a definite and persistent change from a previous level of functioning and it is desirable to seek supportive evidence from an informant.</p> <p>(iv) The disability should be described as follows:</p> <p>(a) area of disability (i.e. occupational, social, leisure, self care);</p>

Autoren/Autorinnen bzw. Organisationen	Falldefinition
	<p>(b) degree of disability.</p> <p>Mood disturbance</p> <p>(i) The term mood disturbance has been used to include depression, loss of interest and loss of pleasure (anhedonia), anxiety, emotional lability and irritability.</p> <p>(ii) These phenomena should be distinguished from each other.</p> <p>(iii) To be regarded as a symptom the mood disturbance should be</p> <p>(a) complained of;</p> <p>(b) should represent a significant change from a previous state; and</p> <p>(c) should be relatively persistent or recurrent.</p> <p>Judgements of the appropriateness of mood disturbance are unreliable and should be avoided.</p> <p>(iv) The symptom should be described as follows:</p> <p>(a) type: depressed mood, anhedonia, anxious mood, emotional lability, irritability;</p> <p>(b) severity: standard scales are available to assess the severity of depressed mood and anxiety. In addition it should be determined whether the patient's disorder is sufficient to meet operational diagnostic criteria for major depressive disorder, generalized anxiety disorder or panic disorder according to a recognized psychiatric classification, eg the current edition of the Diagnostic and Statistical Manual of the American Psychiatric Association, DSM-III-R'7;</p> <p>(c) duration and frequency of the mood disturbance should be reported.</p> <p>Myalgia</p> <p>(i) This refers to the symptom of pain or aching, felt in the muscles.</p> <p>(ii) It should be distinguished from feelings of weakness and from pain felt in other areas such as joints.</p> <p>(iii) The myalgia should be</p> <p>(a) complained of;</p> <p>(b) be disproportionate to exertion;</p> <p>(c) be a change from a previous state;</p> <p>(d) should be persistent or recurrent.</p> <p>(iv) The symptom should be described as follows:</p> <p>(a) severity: mild, moderate, or severe;</p> <p>(b) frequency and duration;</p> <p>(c) relation to exertion: if after exertion the time of onset relative to the exertion, and duration should be described.</p> <p>Sleep disturbance</p> <p>(i) The symptom of sleep disturbance refers to a subjective report of a change in the duration or quality of sleep.</p> <p>(ii) Sleep disturbance should be distinguished from feelings of daytime fatigue or tiredness.</p> <p>(iii) The sleep disturbance should</p> <p>(a) be complained of;</p> <p>(b) not simply be a response to external disturbance;</p> <p>(c) be a change from the previous state;</p> <p>(d). be persistent.</p> <p>(iv) The symptom should be described as follows:</p> <p>(a) type: hypersomnia or increased sleep; insomnia or reduced sleep (which should be further described as either difficulty getting off to sleep, early waking, or subjectively disturbed or unrefreshing sleep);</p> <p>(b) severity: the amount of change in duration of sleep should be quantified in hours.</p> <p>Other symptoms</p> <p>Many other symptoms may be present and should be recorded as follows:</p> <p>(i) The definition used.</p> <p>(ii) Symptoms should be carefully distinguished from one another.</p> <p>(iii) The criteria for rating its presence.</p> <p>(iv) Additional information, e.g. severity." (Sharpe et al. 1991)</p>
CFS-Falldefinition des CDC 1994,	„1. Clinically evaluated, unexplained persistent or relapsing chronic fatigue that is of new or definite onset (i.e., not lifelong), is not the result of ongoing exertion, is not substantially

Autoren/Autorinnen bzw. Organisationen	Falldefinition
Fukuda et al. (1994)	<p>alleviated by rest, and results in substantial reduction in previous levels of occupational, educational, social, or personal activities.</p> <p>2. The concurrent occurrence of four or more of the following symptoms:</p> <ul style="list-style-type: none"> » substantial impairment in short-term memory or concentration; » sore throat; » tender lymph nodes; » muscle pain; » multi-joint pain without swelling or redness; » headaches of a new type, pattern, or severity; » unrefreshing sleep; and » post-exertional malaise lasting more than 24 hours. <p>These symptoms must have persisted or recurred during 6 or more consecutive months of illness and must not have predated the fatigue.“ (CDC 1994)</p>
CFS-Falldefinition von Reeves et al. (2005)	Siehe Ergebnisse der Fall-Kontroll-Studie als Anlage (Reeves et al. 2005).