

National Institute for Health and Care Excellence

Entwurf

Myalgische Enzephalomyelitis (oder Enzephalopathie) / Chronisches Fatigue Syndrom: Diagnose und Krankheitsmanagement Anhang 3: Expertenaussage

NICE-Leitlinie <Nummer>

Anhang

November 2020

Entwurf zur Beratung

*Diese Leitlinie wurde vom National
Guideline Centre entwickelt*

Beglaubigte Übersetzung für Fatigatio e. V.

Diplom-Übersetzerin Brigitte Fuchs, Kuthstr. 154, 51107 Köln

Für die Gerichte und Staatsanwaltschaften des Landes Nordrhein-Westfalen durch den Präsidenten
des Oberlandesgerichts Köln ermächtigte Übersetzerin für die englische Sprache

Köln, den 09.04.2021

Haftungsausschluss

Die Empfehlungen in dieser Leitlinie stellen die Ansicht des NICE [*Anm. d. Übers.: National Institute for Health and Care Excellence*] dar, die nach sorgfältiger Abwägung der verfügbaren Belege gewonnen wurde. Von den Fachleuten wird erwartet, dass sie in ihrem fachlichen Urteil neben den individuellen Bedürfnissen, Präferenzen und Werten ihrer Patienten oder Nutzer von medizinischen Versorgungsleistungen auch diese Leitlinie in vollem Umfang berücksichtigen. Die Empfehlungen in dieser Leitlinie sind nicht verpflichtend und die Leitlinie setzt nicht die Verantwortung des medizinischen Fachpersonals außer Kraft, Entscheidungen zu treffen, die den Umständen des einzelnen Patienten angemessen sind, und zwar in Absprache mit dem Patienten und ggf. dessen Betreuer oder Vormund.

Die Anbieter von medizinischen Versorgungsleistungen vor Ort sind dafür verantwortlich, die Anwendung der Leitlinie zu ermöglichen, wenn einzelne Angehörige der Gesundheitsberufe und deren Patienten oder Nutzer von medizinischen Versorgungsleistungen diese anwenden möchten. Dies sollten sie im Kontext lokaler und nationaler Prioritäten für die Finanzierung und Entwicklung von medizinischen Versorgungsleistungen tun und dabei die Notwendigkeit der Vermeidung unrechtmäßiger Diskriminierung, der Förderung der Gleichstellung und des Abbaus gesundheitlicher Ungleichheiten berücksichtigen. Nichts in dieser Leitlinie sollte in einer Weise interpretiert werden, die mit der Einhaltung dieser Verpflichtung unvereinbar wäre.

Die Leitlinien des NICE beziehen sich auf Gesundheit und Pflege in England. Entscheidungen darüber, wie sie in anderen Ländern des Vereinigten Königreichs gelten, werden von den Ministern der walisischen Regierung, der schottischen Regierung und der nordirischen Regierung getroffen. Alle NICE-Leitlinien unterliegen einer regelmäßigen Überprüfung und können aktualisiert oder zurückgezogen werden.

Copyright

© NICE 2021. Alle Rechte vorbehalten. Vorbehaltlich Urheberrechtshinweis.

ISBN

Inhalt

1 Jonathan Edwards	5
2 Nina Muirhead	16
3 Mujtaba Husain	20

1 Jonathan Edwards

Abschnitt A: Vom Ersteller auszufüllen	
Name:	Professor Jonathan Edwards
Funktion:	Akademiker
Institution/Organisation (falls zutreffend)	University College London
Titel der Leitlinie:	Myalgische Enzephalomyelitis (oder Enzephalopathie) / Chronisches Fatigue Syndrom: Diagnose und Krankheitsmanagement
Leitlinienkomitee:	6. September 2019 im Holiday Inn Regents Park
Gegenstand der Expertenaussage:	Die Probleme bei der Durchführung von Interventionsstudien zur Behandlung der Myalgischen Enzephalomyelitis/des Chronischen Fatigue Syndroms.
Evidenzlücken oder -unsicherheiten:	
Abschnitt B: Vom Experten auszufüllen	
Zusammenfassung der Expertenaussage:	<p>Therapiestudien zu ME/CFS unterliegen aufgrund der subjektiven Kernmerkmale und des fluktuierenden Charakters der Erkrankung vor allem dem Risiko der Erwartungsverzerrung. Von Therapeuten durchgeführte Behandlungen mit fehlender Verblindung und insbesondere solche, die eine kognitive Intervention beinhalten, unterliegen aufgrund der verschiedenen Rollen, die der Therapeut gegenüber dem Patienten „spielt“, und der bewussten Beeinflussung der Einstellung zum Gesundheitszustand einem noch höheren Risiko. Studien zur medikamentösen Therapie haben diese Schwierigkeiten tendenziell angemessen gemeistert, jedoch negative (oder zweideutige) Ergebnisse geliefert. Bisherige Studien zu von Therapeuten durchgeführten Behandlungen erfüllten nicht die grundlegenden Anforderungen zur Minimierung von Verzerrungen und sind daher als Evidenzbasis für Therapieempfehlungen ungeeignet. Soweit sie auswertbar sind, deuten sie darauf hin, dass die Einstellung zum Gesundheitszustand zwar beeinflusst werden kann, dies aber nicht zu einer signifikanten Verbesserung des objektiven Schweregrads der Beeinträchtigung führt. Es gibt auch spezifische ethische Bedenken im Hinblick auf Studien zu Therapien, die darauf abzielen, Patienten von einem unbewiesenen theoretischen Modell für ihre Krankheit zu überzeugen und für die es Anscheinsbeweise für einen signifikanten Schaden gibt (bei der Trainingstherapie). Die Nichterfüllung grundlegender Anforderungen deutet auf ein Problem mit der Qualitätskontrolle durch ein Peer Review in diesem Bereich hin, wie die Probleme mit Cochrane-Reviews zeigen (siehe Literaturverzeichnis: Vink und Vink-Niese, 2018; Vink und Vink-Niese, 2019). In den bisherigen Studien wurden keine Methoden eingesetzt, die die Verzerrungsproblematik durch subjektive Ergebnisse signifikant abschwächen können, aber es könnte sein, dass für unverblindete Therapien neue Formen der Studienmethodik erforderlich sind, wenn eine sinnvolle Bewertung erzielt werden soll. Meiner Meinung nach bedeutet die mangelnde Auswertbarkeit der Belege aus Studien, die grundlegende Probleme nicht</p>

überwinden können, verbunden mit ethischen Bedenken, dass es unangemessen ist, entweder kognitive Verhaltenstherapie oder Trainingstherapie bei ME/CFS zu empfehlen.

Die Probleme bei der Durchführung von Interventionsstudien zur Behandlung der Myalgischen Enzephalomyelitis/des Chronischen Fatigue Syndroms.

EINLEITUNG

Ich wurde gebeten, als Experte für das NICE-Leitlinienkomitee für ME/CFS in Bezug auf die Probleme bei der Durchführung von Interventionsstudien zur Behandlung von ME/CFS zu fungieren. Die folgenden Kommentare legen meine Ansichten zu den aus meiner Sicht relevanten Problemen dar. Ich habe mich in den letzten fünf Jahren mit ME/CFS beschäftigt, da ich von Hilfsorganisationen und Fördermittelgebern zur Beratung hinsichtlich der Forschungsqualität gebeten wurde. Meine bisherige berufliche Erfahrung lag in der translationalen Rheumatologie/Immunologie. Ich betreute Patienten mit Erkrankungen, die mit Fatigue einhergingen, darunter auch ME/CFS, hatte aber zu dieser Zeit kein besonderes Interesse bezüglich dieser Krankheit. Meine Forschung konzentrierte sich auf die Mechanismen und die Therapie von Autoimmunerkrankungen, einschließlich der Einführung von Rituximab für nicht-hämatologische Erkrankungen. Ich war sowohl an der Grundlagenforschung im Labor als auch an klinischen Studien beteiligt, von Pilotstudien bis hin zu großen Proof-of-Concept-Studien. Seit meiner Pensionierung bin ich als Sachverständiger in großen Patentfällen tätig, bei denen es um die Interpretation von klinischen Studien geht.

Als ich gebeten wurde, die Forschung zu ME/CFS zu überprüfen, war mein allgemeiner Eindruck, dass, abgesehen von einigen nützlichen epidemiologischen Studien und einigen gut gestalteten mechanistischen und klinischen Studien mit negativen Ergebnissen, die Forschungsqualität enttäuschend gering war. In Bezug auf Interventionsstudien scheint es auch ein Missverhältnis zwischen den Evidenzstandards zu geben, die für pharmakologische und nicht-pharmakologische Therapien gelten.

Hinsichtlich klinischer Studien zu pharmakologischen Wirkstoffen, die auf die Krankheit selbst und nicht auf interkurrente Symptome abzielen, besteht ein Konsens darüber, dass wir in Ermangelung positiver Studien mit entweder adäquater Verblindung oder objektiven Endpunkten keine verlässlichen Belege für die Wirksamkeit haben. Ich gehe davon aus, dass wahrscheinlich keine Empfehlungen bezüglich pharmakologischer Therapien für ME/CFS als solches gegeben werden. Ich werde mich nur auf Medikamentenstudien beziehen, um die Probleme zu verdeutlichen, mit denen Studien zu ME/CFS im Allgemeinen behaftet sind, und das Ausmaß, in dem sie umgangen werden können und wurden.

Schwieriger ist die Situation bei Behandlungen, die von Therapeuten durchgeführt werden. Trotz eines ähnlichen Mangels an positiven Studien mit entweder adäquater Verblindung oder objektiven Endpunkten besteht ein fehlender Konsens über den Einsatz dieser Behandlungen. Sowohl die kognitive Verhaltenstherapie (KVT) als auch die gestaffelte medizinische Trainingstherapie (MTT) wurden früher empfohlen, und ich bin der Ansicht, dass die Rechtfertigung für ihre Einbeziehung überprüft werden muss. Studien zu diesen Behandlungen zeigen die Probleme auf, die das Design klinischer Studien zu ME/CFS mit sich bringt, und dies muss behoben werden.

Probleme bei Studien zur Behandlung von ME/CFS

Das zentrale Problem hinsichtlich des Studiendesigns bei ME/CFS ist das hohe Risiko systematischer Erwartungsverzerrungen bei einem fluktuierenden Zustand mit subjektiven Kernmerkmalen. Entscheidend ist, dass die Studien entweder effektiv verblindet sein müssen, oder dass die Ergebnismessungen durch objektive Beweise untermauert werden müssen. Ich entnehme der Literatur, dass diese Probleme zwar in einigen pharmakologischen Studien erfolgreich gemeistert wurden, aber die Versuche, dies für Studien mit von Therapeuten durchgeführten Behandlungen umzusetzen, unzureichend waren und gescheitert sind.

Eine Reihe von detaillierten methodischen Problemen wurden bei Studien zur KVT und Trainingstherapien bei ME/CFS festgestellt (siehe Wilshire et al., 2018; Vink und Vin-Niese, 2018; Vink und Vink-Niese, 2019). Ich halte alle für relevant, werde jedoch meine Kommentare auf allgemeine Probleme in Bezug auf Verzerrungen beschränken, die meiner Meinung nach Vorrang vor den individuellen Problemen haben und mehr oder weniger alle bisherigen Studien als Grundlage für eine Therapieempfehlung ungeeignet machen.

Alle Studien, die behaupten, einen Nutzen von durch Therapeuten durchgeführten Behandlungen bei ME/CFS aufzuzeigen, sind unverblindete Studien, die subjektive Ergebnismessungen verwenden. (Einige Studien zum Thema Training zeigen objektive Veränderungen bei den Kennzahlen für die Fitness, aber das bedeutet nicht unbedingt eine

Linderung der Krankheit oder Beeinträchtigung). Ich möchte versuchen, so zu erklären, warum dies so kritisch ist, dass es auch für diejenigen nachvollziehbar ist, die nicht mit dem Design von Studien vertraut sind.

Die Begründung für die Verblindung in Studien ist, dass es zwangsläufig zu einer systematischen Verzerrung in Richtung eines positiven Ergebnisses für die Testbehandlung kommt, wenn bei subjektiven Messwerten entweder die Patienten oder die Forscher wissen, welches der "Test" und welches der "Dummy" ist. Es ist ein Aspekt der menschlichen Natur, der sich auf alle Arten von wissenschaftlichen Experimenten sowohl im Labor als auch in der Klinik auswirkt, dass dann, wenn die Messwerte wirklich objektiv sind, eine Verblindung nicht notwendig ist, und umgekehrt. Aus diesem Grund werden *unverblindete Studien mit subjektiven Ergebnissen* ausdrücklich als unzuverlässig angesehen.

Zuverlässigkeit ist nie perfekt, und es ist vernünftig, sich zu fragen, wie ernst dieses Problem ist. Es wurde als so kritisch angesehen, dass es einen allgemeinen Grundsatz gibt, die Ergebnisse einer Medikamentenstudie unter Verwendung dieser Methodik nicht zu akzeptieren. Aber was rechtfertigt diesen Grundsatz und wie relevant ist dieser für die von Therapeuten durchgeführten Behandlungen bei ME/CFS?

Ein vernünftiger Test der unverblindeten/subjektiven Ergebnis-Methodik ist, ob eine Studie eines inaktiven Medikaments oder einer komplementären Therapie ohne bekannte aktive Modalität (z. B. kraniale Osteopathie) mit dieser Methodik wahrscheinlich ein falsches "positives" Ergebnis produzieren würde. Die Erfahrung zeigt, dass dies der Fall wäre. In der Vergangenheit haben unverblindete Studien immer wieder positive Ergebnisse gezeigt, die bei Verblindung verschwinden. Dazu zählen Studien zu ME/CFS mit Wirkstoffen wie antiviralen Medikamenten und Rituximab, wobei letzteres einen nützlichen Maßstab darstellt.

In einer Open-Label-Studie zu Rituximab aus Norwegen wurden nach der Anwendung von Rituximab über einen Zeitraum von bis zu drei Jahren erhebliche Verbesserungen der Ergebniswerte festgestellt (siehe Anhang 1), eine nachfolgende verblindete Studie zeigte jedoch, dass es keinen wirklichen Medikamenteneffekt gab, wiederum mit einem hohen (35 %) Ansprechen auf Placebo (Fluge et al. 2019). Aufgrund der „positiv denkenden“ Rolle, die alle Beteiligten einnehmen und die zu einem scheinbaren "Placebo-Effekt" beiträgt, können wir davon ausgehen, dass unverblindete Studien immer dann ein scheinbar positives Ergebnis liefern, wenn diejenigen, die die Therapie durchführen, die Patienten in dem Glauben bestärken, dass sie wirken wird. Obwohl die Autoren der PACE-Studie und Kollegen behauptet haben, dass Placebo-Effekte bei ME/CFS wahrscheinlich gering und von kurzer Dauer sind, deuten die Rituximab-Studien darauf hin, *dass dies nicht der Fall ist*. Mit anderen Worten: Unverblindete Studien wie die PACE-Studie liefern uns keine brauchbaren Informationen, da eine Therapie, die keine spezifische positive Wirkung hat, das gleiche Ergebnis liefern kann. Dies gilt insbesondere für große Studien, bei denen unter Verwendung von Standardstatistiken eher eine systematische Verzerrung als "signifikanter" Unterschied erkennbar wird.

Darüber hinaus gilt ME/CFS trotz einiger gegenteiliger Behauptungen von Autoren von ME/CFS-Studien in der Regel als Hochrisikokrankheit im Hinblick auf subjektive Verzerrungen. Das muss der Fall sein, wenn psychologische Faktoren als wichtiger Faktor bei der Symptomatik angesehen werden; als ich dem medizinischen Leiter am UCH [Anm. d. Übers.: *University College Hospital London*] gegenüber die Möglichkeit einer Medikamentenstudie zu ME/CFS erwähnte, war sein einziger Kommentar, dass bei ME/CFS eine Verblindung zu 100% sichergestellt sein müsste.

Darüber hinaus stellt sich die Frage, ob von Therapeuten durchgeführte Behandlungen wie KVT und MTT im Vergleich zu medikamentösen Therapien eher ein relativ geringes oder hohes Risiko für subjektive Verzerrungen aufweisen. Bei diesen Therapien ist das von allen Therapien höchste Verzerrungsrisiko zu erwarten, da die vorsätzliche Herbeiführung von subjektiver Verzerrung dem theoretischen Modell, auf dem diese Therapien basieren, inhärent ist. Die Patienten werden aktiv ermutigt, eine positive subjektive Stimmung als Bestandteil ihrer Rolle in der Therapie anzunehmen. Knoop, White und Kollegen (2007) behaupteten tatsächlich, dass die KVT, *ebenso wie Placebo*, über eben diesen Mechanismus wirkt.

Die SMILE-Studie liefert eine brauchbare Bestätigung für dieses Problem, da sie ein scheinbar positives Ergebnis für die Lightning Process-Therapie lieferte, für die es keinen Grund zu der Annahme gibt, dass ein bestimmter Bestandteil einen spezifischen therapeutischen Effekt hat, der über das allgemeine Spielen verschiedener Rollen hinausgeht.

Direkte Vergleiche ähnlicher Therapieschemata, jedoch mit spezifischen Unterschieden, könnten Bestandteile mit einer Wirksamkeit bei geringerem Verzerrungsrisiko aufdecken, doch weder die PACE-Studie noch die SMILE-Studie, noch die heterogenen Studien zur Trainingstherapie, die in dem Cochrane-Review von Larun et al. (2017) beinhaltet sind, sind meines Wissens nach in dieser Hinsicht hilfreich. (Die KVT und MTT, die sich überschneiden, ergaben in der PACE-Studie fast das gleiche Ergebnis, so dass der Vergleich nicht weiterhilft.) Die Standardannahme ist, dass die Ergebnisse all dieser Studien eine gemeinsame Verzerrung aufgrund des Spielens verschiedener Rollen widerspiegeln (siehe auch Wilshire et al. 2018). Da diese Studien das *versuchsspezifische Spielen verschiedener Rollen* beinhalten, gibt es zudem keine Garantie, dass dies auch in der Routinepraxis gilt.

Das Problem, nicht zu wissen, was, wenn überhaupt, ein aktiver Bestandteil dieser Therapien ist, ist relevant für die Behauptung, dass schlechte Ergebnisse eine unzureichende Ausbildung des Therapeuten widerspiegeln könnten.

■■■■■ hat mir gegenüber diese Bedenken geäußert, als Vorbehalt gegenüber der Verwendung der PACE-Studie zur Rechtfertigung für die Einführung von Therapien. Die Ironie ist, dass wir nicht wissen können, was eine "geeignete Trainingstherapie" wäre, da wir keine Ahnung haben, welcher Aspekt der Therapie, wenn überhaupt, eine nützliche Wirkung erzeugt.

Die Annahme, dass es möglich ist, zu wissen, wie man gute Praxis in Abwesenheit jeglicher kontrollierter Evidenz definiert, ist ein hervorstechendes Merkmal der Literatur bis zurück zu den frühen Arbeiten. Wessely, Chalder und Kollegen (1989) beschreiben die KVT für ME/CFS in einem Artikel, der mindestens ein Dutzend mal das Wort "sollte" enthält, wenn es darum geht, den Einsatz der Therapie zu empfehlen. Und das in einem Stadium, in dem noch kein formeller Versuch unternommen wurde, einen Wirksamkeitsnachweis zu erbringen. Dies wirft große Bedenken hinsichtlich der Gültigkeit des gesamten Therapie-Entwicklungsprogramms auf.

Es wurde wiederholt behauptet, dass die Verwendung von unverblindeten Studien mit subjektiven Ergebnissen durch die Schwierigkeit der Verblindung von Behandlungen durch Therapeuten gerechtfertigt ist. Dies spiegelt sich auf Seite 26 von "Clinical Trials in Psychiatry" [*Klinische Studien in der Psychiatrie*] von Everitt und Wessely (2008) wider, wo die Verblindung als "wünschenswert" und nicht als zwingend erforderlich beschrieben wird, ohne angemessen auf das Problem der Subjektivität einzugehen. Die Verblindung macht oft einen großen Teil der Kosten einer Studie aus, da zusätzliches Personal benötigt wird. Die Pharmafirmen würden nicht viele hundert Millionen Dollar pro Jahr für die Verblindung ausgeben, wenn sie nur "wünschenswert" wäre. Im Zusammenhang mit subjektiven Ergebnissen ist sie *erforderlich*, um zuverlässige Ergebnisse zu erhalten.

Wenn die Ergebnisse unzuverlässig sind, *können sie nicht als zuverlässig angesehen werden, nur weil es schwierig ist, zuverlässigere Ergebnisse zu erhalten*. Dass diese Scheinproblematik immer wieder angesprochen wird, unterstreicht nur das Bestehen der Problematik. Außerdem gibt es Methoden, diese Problematik zu verringern. Die Verbesserungskriterien des American College of Rheumatology bei rheumatoider Arthritis verwenden ein System mit mehreren Schwellenwerten, anstatt die Werte aus unterschiedlichen Variablen zu summieren, so dass ein einziger Verbesserungsindex anzeigt, dass die wichtigsten subjektiven Ergebnisse durch relevante objektive Ergebnisse bestätigt werden. Mir ist nicht bekannt, dass solche Instrumente bei ME/CFS-Studien angewendet wurden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der allgemeine Grundsatz, dass Studien mit subjektiven Ergebnismessungen für Test gegenüber Dummy verblindet sein müssen, für von Therapeuten durchgeführte Behandlungen noch relevanter ist als für medikamentöse Therapien. Studien mit diesem Design können nicht so angesehen werden, als lieferten sie ausreichend verlässliche Informationen als Grundlage für die klinische Praxis. Andernfalls könnte jede unwirksame Therapie für die Aufnahme in die Leitlinien in Frage kommen.

Es gibt eine Reihe weiterer Schwierigkeiten in Bezug auf Verzerrungen in Studien zu von Therapeuten durchgeführten Behandlungen bei ME/CFS, von denen vielleicht drei Erwähnung finden sollten.

Zum einen besteht eine zusätzliche Schwierigkeit bei unverblindeten Studien darin, dass das Analyseverfahren bereits vor Beginn der Studie festgelegt werden muss und nicht erst, wenn die Daten analysiert werden. In ME/CFS-Studien gab es eine Vielzahl von Analysen, die im Grunde genommen Post-Hoc-Analysen darstellen, bei denen die primären Ergebniswerte angepasst wurden. Das generelle Problem mit Post-hoc-Analysen wird erneut durch die Andeutung eines positiven Ergebnisses in der verblindeten Phase-2-Studie zu Rituximab bei ME/CFS veranschaulicht. Eine erneute Analyse nach sechs Monaten schien ein signifikantes Ergebnis zu liefern. Die Phase-3-Studie zeigte jedoch, dass dies ein Trugschluss war. Wichtig ist, dass die Autoren im Fall von Rituximab deutlich gemacht haben, dass die Phase-2-Analyse eine Post-hoc-Analyse war. Dies war bei Studien zu von Therapeuten durchgeführten Behandlungen in der Regel nicht der Fall.

Zweitens muss bei unverblindeten Studien unbedingt vermieden werden, dass die Unausgewogenheit in den Erwartungen an die Wirksamkeit bei der Anwerbung für die Studie verstärkt wird. Bei mehreren Gelegenheiten wurde die Wahrnehmung des Therapienutzens unnötigerweise durch die Werbung verfälscht, die behauptete, dass die Test-Therapien wirkungsvoll sind. Es wurde argumentiert, dass der adaptive Pacing-Zweig der PACE-Studie eine vergleichbare "aktive Kontrolle" sei, klar ist jedoch, dass sich das beim Pacing erwartete Spielen verschiedener Rollen von der KVT und MTT unterscheidet. Die KVT und MTT wurden als wirksame Therapien im Hinblick auf die Genesung angepriesen und von *Therapeuten durchgeführt, die dies wahrscheinlich auch glaubten*. "Adaptives Pacing" wird einen anderen psychologischen Kontext gehabt haben. Die Anpreisung von Therapien als wirkungsvoll im Vorfeld einer Studie ist auch bei Studien an Kindern vorgekommen. Der problematische psychologische Hintergrund wurde durch den Kommentar von Richard Horton in einem Video zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der PACE-Studie hervorgehoben. Ihm war offenbar gesagt worden, dass es bei der PACE-Studie um einen "Kampf der Philosophien" zwischen Psychologen und Patienten gehe - kaum ein unparteiisches Szenario.

Zum dritten ist es wahrscheinlich, dass Studien zu von Therapeuten durchgeführten Behandlungen unter Rekrutierungsverzerrungen leiden, die mit der Wahrnehmung der Angemessenheit der Modalitäten zusammenhängen, so dass die Erwartungsverzerrung noch verstärkt

wird. Bei Patienten, die für Studien rekrutiert werden, ist es wahrscheinlich, dass sie eine eher positive Einstellung gegenüber den Studientherapien haben. Die Patienten könnten eine KVT-Studie als eine Möglichkeit angesehen haben, vom NHS [Anm. d. Übers.: staatlicher britischer Gesundheitsdienst] eine KVT zu erhalten, auf die sie sonst hätten warten müssen - dies ist beim Adaptiven Pacing eher unwahrscheinlich, da dieses normalerweise eigenverantwortlich durchgeführt wird. Patienten, die eine Intoleranz gegenüber körperlicher Betätigung erfahren haben (charakteristisch für ME), würden wahrscheinlich von MTT-Studien eher abgeschreckt werden. Diese Probleme sind nicht einfach zu lösen, aber sie müssen gelöst werden. Wie nachstehend angeführt, muss die Methodik für Studien zu diesen Therapien möglicherweise erheblich vom Standardformat abweichen.

Im Kontext dieser Problematik ist das Beste, was wir wahrscheinlich von derartigen Studien erwarten können, ein negatives Ergebnis, trotz des Störeffekts der positiven Verzerrung zu Gunsten der Testbehandlungen. Möglicherweise ist dies der Fall. Die Follow-up-Ergebnisse der PACE-Studie zeigten keinen Vorteil von KVT und MTT gegenüber den Vergleichstherapien. Objektive Messungen, die in der finalen Auswertung der PACE-Studie beibehalten wurden, zeigten keine überzeugenden Nachweise für eine Minderung der Beeinträchtigung. Die Studie scheint das Modell zu widerlegen, dass Überzeugungen über den Gesundheitszustand die Beeinträchtigungen aufrechterhalten. Zumindest in Bezug auf die subjektiven Berichte schienen sich die Überzeugungen zu ändern, jedoch *ohne signifikante Veränderung der Beeinträchtigung*, was darauf hindeutet, dass die Überzeugungen *nicht* die Ursache der Beeinträchtigung sind.

Abschließend sei angemerkt: Der wahre Goldstandard für klinische Studien ist eine Kombination aus randomisierten, adäquat kontrollierten/verblindeten Studien, die die Wirksamkeit aufzeigen, *plus* eine Bestätigung durch beispielsweise eine Dosis-Wirkung-Beziehung oder ein konsistentes Reaktionszeitprofil (Kinetik). Dosierungsstudien und kinetische Studien werden üblicherweise zuerst durchgeführt, und große kontrollierte Studien werden erst dann angelegt, wenn eine wirksame Mindestdosis, eine Dosis-Wirkungs-Beziehung und ein kinetisches Profil dokumentiert wurden, wenn auch nicht mit voller statistischer Aussagekraft. Ohne die Festlegung dieser Ausgangsdaten ist es immer schwierig sicherzustellen, dass ein bestimmter aktiver Wirkstoff ermittelt wurde und auf reproduzierbare Weise verabreicht werden kann. Für Studien zu Behandlungen, die von Therapeuten durchgeführt werden, gibt es wenn überhaupt nur wenige solcher Daten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Studien zu ME/CFS, insbesondere solche, bei denen es um von Therapeuten durchgeführte Behandlungen geht, mehrere grundlegende Mängel aufweisen. Die PACE-Studie war als abschließende Studie zu KVT und MTT gedacht, weist jedoch die gleichen Mängel auf. In ihrer jüngsten Reaktion auf die Kritik gehen die Verfasser der PACE-Studie nicht auf diese Punkte ein (siehe Kindlon und Wilshire, 2019.)

Probleme im Zusammenhang mit der theoretischen Grundlage

Die Stärke der theoretischen Grundlage ist in der Regel kein Schlüsselfaktor für die Qualität klinischer Studien, stellt aber bei KVT- und MTT-Studien ein Problem dar, da die Theorie in die Durchführung der Behandlung mit einfließt. Beide scheinen in einem Rahmen durchgeführt zu werden, der von der Annahme ausgeht, dass die Patienten nicht hilfreiche Überzeugungen über das Ausmaß ihres Aktivitätsniveaus haben, die von einem Therapeuten überwunden werden können. Soweit ich sehen kann, gibt es keine Belege dafür, dass diese Annahme mehr als ein gängiges Vorurteil ist. Das einzige Argument, das ich verwendet gesehen habe, ist, dass der starke Glaube daran, organisch krank zu sein, mit geringeren Heilungschancen verbunden ist. Die Alternativhypothese - dass die Überzeugungen der Patienten richtig sind - sagt jedoch das gleiche Ergebnis voraus. Die einzigen weiteren Belege, die mir bekannt sind, stammen aus den Ergebnissen von Studien. Die PACE-Studie widerlegt die Hypothese, wenn überhaupt, weil offensichtliche Veränderungen in den Überzeugungen *nicht* mit objektiven Belegen für eine geringere Beeinträchtigung verbunden waren.

Es gibt auch ein eingebautes Problem bei dem theoretischen Modell, wenn es darum geht, nützliche Schlussfolgerungen aus den Studienergebnissen zu ziehen. Das wenig hilfreiche Glaubensmodell, auf dem die KVT basiert, geht davon aus, dass die selbstberichtete Einschätzung des Gesundheitszustandes durch den Patienten *nicht zuverlässig* das Funktionspotenzial widerspiegelt, das die Patienten verbessern wollen (auch wenn es die aktuellen Einschränkungen widerspiegelt). Es nützt also nichts, *abschließende Selbsteinschätzungen* als zuverlässigen Index für das Funktionspotenzial heranzuziehen. Die Auswertung muss konsistent sein, um Gültigkeit zu besitzen.

In Handbüchern für Angehörige der Gesundheitsberufe scheint es eine anhaltende Verwechslung zwischen Ziel und Mitteln zu geben. Jeder wird zustimmen, dass das Ziel die Steigerung der Aktivität ist, dies bedeutet jedoch nicht, dass das Mittel, diese zu erlangen, eine Steigerung der Aktivität sein sollte. Beim sportlichen Training ist es das Ziel, die Ruheherzfrequenz zu senken, das Mittel dazu ist es jedoch, die Herzfrequenz zu erhöhen. Die ursprüngliche MTT-Theorie basierte auf einer Analogie mit dem Unbehagen, das durch sportliches Training hervorgerufen wird. Diese Analogie ist nicht auf einfache Weise anwendbar, da die Reaktion bei Menschen mit ME/CFS eine andere ist. Die Theorie muss anerkennen, dass dieser Unterschied die Grundlage für eine andere, *ungünstige, langfristige* Reaktion in Bezug auf die Reizverträglichkeit sein kann. Die theoretische Grundlage scheint nicht mit physiologischen Messmethoden validiert worden zu sein, so wie man es vor der Anwendung auf die Therapie erwarten könnte.

Kardiopulmonale Tests liefern zumindest Gedanken-anregende Hinweise darauf, dass die physiologische Reaktion auf Aktivität bei ME/CFS eine andere ist (Keller et al., 2014).

Es stellt sich die weitergehende Frage, ob es ein konsistentes Hintergrundmodell gibt, das im Lichte der Erkenntnisse noch tragfähig ist. Nach meinem Verständnis sind die Belege für eine Dekonditionierung bei ME/CFS nicht überzeugend und erklären mit Sicherheit nicht die Symptome. Die Besserung bei der Lightning Process-Therapie, für die die Studienergebnisse wahrscheinlich mit denen der MTT vergleichbar sind, und auch beim norwegischen Achtsamkeitsprogramm wurde innerhalb weniger Tage nach intensiver Anwendung beschrieben, was wiederum darauf hindeutet, dass die Dekonditionierung nicht der begrenzende Faktor ist. Der Nachweis der Wirksamkeit ist von größter Bedeutung, aber da sowohl bei der KVT als auch bei der MTT die Patienten vor einem theoretischen Hintergrund "erzogen" werden, ist die Fragwürdigkeit dieses Hintergrunds ein zusätzliches Problem.

Die zuvor aufgeführten Bedenken werden geäußert, obwohl diejenigen, die Studien zu KVT und MTT bei ME/CFS durchführen, behaupten, dass es sich dabei um qualitativ hochwertige Wissenschaft handelt, die sich von der Alternativmedizin unterscheidet. Ich würde gerne glauben, dass dies der Fall war. In Wirklichkeit scheint es jedoch keine Trennlinie zwischen Studien zu KVT und MTT und Studien zu alternativen Therapien wie dem Lightning Process und dem in Norwegen entwickelten Achtsamkeitsansatz zu geben. Alle scheinen auf unbewiesenen Theorien zu beruhen, und keine wurde durch angemessen konzipierte Studien validiert.

Ethische Probleme:

Die vorstehenden Überlegungen implizieren, dass es neben Wirksamkeits- und Sicherheitsbedenken auch spezifische ethische Probleme sowohl bei Studien als auch bei der Leistungserbringung von KVT und MTT gibt.

Die Patienten haben ein Recht darauf, umfassend und auf der Grundlage zuverlässiger Evidenz informiert zu werden. So wie ich es verstehe, wird den Patienten, die eine KVT erhalten, nicht gesagt, dass die Erklärung, die für die Krankheit gegeben wird, spekulativ ist, dass es keine verlässlichen Beweise für die Wirksamkeit der Behandlung gibt oder dass objektive Messungen und langfristige Nachuntersuchungen darauf hindeuten, dass diese nicht ins Gewicht fällt. Den Patienten davon zu überzeugen, dass die Erklärung der Krankheit richtig ist und dass die Behandlung wirksam ist, scheint ein fester Bestandteil der Funktionsweise der KVT zu sein. Es erscheint daher unethisch, die Entwicklung und Anwendung der KVT auf der Grundlage des derzeitigen Ansatzes fortzusetzen, der darauf abzielt, Überzeugungen über z. B. die Verursachung der Krankheit oder die Auswirkungen von Trainingstherapie zu verändern.

Die MTT wird damit begründet, dass die Herbeiführung einer positiven Veränderung in der Wahrnehmung der Belastungsfähigkeit auf eine echte physiologische Verbesserung hinweist. Allerdings hat eine große Anzahl von Patienten über eine stark negative Veränderung der wahrgenommenen Belastungsfähigkeit nach einer MTT in der Routinepraxis berichtet (siehe Kindlon, 2017). Konsequenterweise muss dies ebenfalls als echte Verschlechterung des physiologischen Zustands betrachtet werden. Außerdem ist diese glaubhaft auf die MTT zurückzuführen, da die Wahrnehmung in direktem Zusammenhang mit der Erfahrung der MTT steht. Es ist nicht gerechtfertigt, eine Verbesserung des berichteten Status als gültigen Index zu betrachten, eine Verschlechterung jedoch nicht. ("Biopsychosoziale" Theoretiker können eine Schädigung nicht mit der Begründung leugnen, dass die Verschlechterung "nur psychologisch" sei.) Obwohl die Anwendung der MTT auf einer hypothetischen Desensibilisierung der Patienten gegenüber unerwünschten Symptomen nach einer Belastung beruht, wäre es ebenso glaubhaft, eine Hypersensibilisierung zu erwarten, so dass es keinen theoretischen Grund gibt, Berichte über Verschlechterungen zu ignorieren. In einem biopsychosozialen Modell, das der Einstellung eine Schlüsselrolle bei der Bestimmung des Gesundheitszustandes einräumt, scheint eine signifikante negative Veränderung, wenn überhaupt, ein besonders plausibles Ergebnis zu sein.

So wie ich die Dinge verstehe, ist der Anscheinsbeweis, dass bei den Kriterien, die in diesen Studien als Ergebnisindikatoren verwendet werden, eine signifikante Anzahl von Patienten durch die MTT geschädigt werden könnte. In diesem Kontext wäre es meiner Meinung nach unethisch, die Entwicklung und Verwendung der MTT fortzusetzen.

Qualitätskontrolle

Wie zuvor angedeutet, drehen sich die Probleme, die bei klinischen Studien zu ME/CFS auftreten, um die Psychologie - die Psychologie unserer natürlichen Tendenz als Prüfer, Erwartungsverzerrungen zuzulassen, und wie man sich davor schützen kann. Die Vermeidung von Verzerrungen erfordert eine Qualitätskontrolle durch ein von Personen, die die Problematik verstehen und anerkennen, durchgeführtes Peer-Review. Klinische Pharmakologen haben die Psychologie von Medikamentenstudien zur Kenntnis genommen. Diejenigen, die mit von Therapeuten durchgeführten Behandlungen zu tun haben, müssen das Gleiche tun.

Bei der Überprüfung von klinischen Studien zu CFS/ME war es für mich so etwas wie ein Schock festzustellen, welche Methoden als akzeptabel angesehen werden. In den 1990er Jahren beriet ich die Physiotherapieabteilung des UCLH [Anm. d. Übers.: *University College London Hospital*] beim Design von Forschungsprojekten. Damals war klar, dass unverblindete Studien mit subjektiven Resultaten keine verwertbaren Wirksamkeitsergebnisse liefern können. Das förderte den Trend zu "qualitativen Studien", die den natürlichen Verlauf dokumentierten, ohne Wirksamkeitsnachweise zu liefern. Es wurde erkannt, dass Behandlungen, die von Therapeuten durchgeführt werden, oft keine ausreichende Evidenzbasis haben.

Was mich an der PACE-Studie und anderen Studien zu ME/CFS überrascht hat, war nicht so sehr, dass Therapeuten immer noch unbewiesene Behandlungen anwenden, sondern dass irgendjemand es für wert halten sollte, teure formale Studien mit unzureichender Methodik durchzuführen. Die Verbindung zwischen Psychiatrie und Neurorehabilitation scheint in eine unglückliche Situation geraten zu sein, in der von Therapeuten durchgeführte Behandlungen nach einer mangelhaften Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit in die Routineversorgung eingeführt werden. Dies deutet darauf hin, dass das Peer-Review-System zusammengebrochen ist.

Die Peer-Review-Problematik wurde mir bei einem eigenen Manuskript vor Augen geführt. Es wurde mir empfohlen, die Problematik der unverblindeten Studien nicht zu erwähnen, nicht weil meine Kritik falsch wäre, sondern weil sie fast alle Behandlungsstudien in der klinischen Psychologie in Frage stellen würde. Ein Referent bat ausdrücklich um die Entfernung solcher Kommentare. Irgendetwas läuft hier gewaltig schief; die beteiligten Disziplinen müssen ihre Evidenzstandards auf den Prüfstand stellen. Der breitere Kontext ist in Hughes' "Psychology in Crisis" [*Psychologie in der Krise*] (2018) gut beschrieben.

Eine Reihe von Psychiatern und Psychologen, die an diesen Studien beteiligt waren, darunter auch [REDACTED] und einige Verfasser der PACE-Studie, haben in der Öffentlichkeit behauptet, dass sie nicht verstehen, warum es Probleme bei unverblindeten Studien mit subjektiven Resultaten gibt. Wie zuvor angedeutet, ist es nicht schwer zu verstehen; alle Medizinstudenten sollten dies wissen (siehe <https://www.students4bestevidence.net/blinding-comprehensive-guide-students/>). In der Allgemeinmedizin gibt es darüber keine Unstimmigkeiten. In einer kürzlich durchgeführten informellen Umfrage unter 80 versammelten Mitgliedern des UCLH Department of Medicine bei interdisziplinären Fallkonferenzen stimmten alle bis auf einen (der sich enthielt) zu, dass solche Studien unzuverlässig und unbefriedigend sind.

Jüngste Kommentare von drei Verfassern der PACE-Studie in einer veröffentlichten Antwort auf die Kritik zeigen, wie wenig die Probleme der Erwartungsverzerrung verstanden werden. Die Verfasser erklären, dass sie die geänderten Ergebniskriterien bevorzugen, die sie nachträglich eingeführt hatten, weil sie Ergebnisse lieferten, die besser mit früheren Studien und ihrer klinischen Erfahrung übereinstimmten. Sie scheinen nicht zu erkennen, dass Ergebnismessungen vordefiniert sein müssen, um *genau diese Art der Beeinflussung* durch Erwartungsverzerrungen zu vermeiden (siehe Kindlon und Wilshire, 2019).

Ein wesentlicher Grund für die mangelhafte Qualitätskontrolle bei der Durchführung von Studien könnte die Besonderheit sein, dass Therapien, die von Therapeuten durchgeführt werden, nicht den Zulassungsanforderungen für medikamentöse Behandlungen unterworfen sind. Das Fehlen einer Regulierung für Behandlungen durch Therapeuten kann die Auffassung widerspiegeln, dass diese Behandlungen keinen Schaden verursachen. Es gibt jedoch gute Gründe für die Annahme, dass sowohl die Psychotherapie als auch die Trainingstherapie Schaden anrichten können, insbesondere dann, wenn sie eine falsche Vorstellung des Wissens über eine Krankheit beinhalten.

Obwohl von Therapeuten durchgeführte Behandlungen zusätzliche Herausforderungen für das Studiendesign darstellen, haben die bisherigen Studien nicht das Beste aus den verfügbaren Optionen gemacht. Objektive Anforderungen können ohne große Schwierigkeiten in primäre Ergebnismessungen (wie zuvor erwähnt) eingearbeitet werden, wobei wichtige subjektive Elemente erhalten bleiben. Es kann jedoch sein, dass signifikant andere Methoden entwickelt werden müssen, um systematische Informationen über den Wert von durch Therapeuten durchgeführten Behandlungen zu erhalten, da der große verzerrende Effekt des theoriegeleiteten Spielens verschiedener Rollen involviert ist. Wie Geraghty (2017) hervorhebt, müssen Studien mit Behandlungen, die von Therapeuten durchgeführt werden, möglicherweise von Personen durchgeführt werden, die sich nicht zur wahrscheinlichen Wirksamkeit der Behandlung bekennen. Studienleiter können nicht behaupten, dass es notwendig ist, dass erfahrene Praktiker eingesetzt werden, da wir noch nicht wissen, welche Therapie Wirkung zeigt - d.h. wer "erfahren" ist. Kontrollverfahren mit Scheinbehandlungen müssen so gestaltet werden, dass ein eventueller Einfluss des theoriegeleiteten Spielens verschiedener Rollen im Vergleich neutral ist. Wenn das Spielen verschiedener Rollen als Teil des Behandlungsprozesses betrachtet wird, kann es sein, dass das Standardformat einer prospektiven kontrollierten Studie nicht das Erreichen kann, was erforderlich ist. Wenn dies der Fall ist, muss intensiv über Alternativen nachgedacht werden, da derzeitige Alternativen wie Service-Audits oder "pragmatische Studien" noch mehr der systematischen Verzerrung unterliegen, als formale Studien.

Cochrane-Reviews haben sich eine wichtige Rolle im Peer-Review-Prozess verdient, mit dem Vorbehalt, dass Cochrane in letzter Zeit für zu günstige Berichte über Therapien

aufgrund mangelnder Unparteilichkeit kritisiert worden ist. In diesem Zusammenhang gibt es allen Grund, die Evidenzlage für Therapien, an denen Cochrane Zweifel äußert, zu hinterfragen.

Das jüngste Cochrane-Review zur KVT bei ME/CFS (Price et al., 2008) kommt zu einem zurückhaltenden Urteil über den kurzfristigen Nutzen und betont die Notwendigkeit weiterer Studien. Darüber hinaus wurden von Vink und Vink-Niese (2019) Probleme damit diskutiert, dass dieses Review zu optimistisch ist.

Das jüngste Review zur Trainingstherapie (Larun et al., 2017) deutet auf einen gewissen Nutzen hin, aber die Cochrane-Redaktion hat ernsthafte Vorbehalte gegenüber der Qualität der Reviews geäußert und die Verfasser gebeten, diese zurückzuziehen. Auf eine Aktualisierung wurde verzichtet. Die Situation mit diesem Review bleibt ungelöst, wobei die jüngste Aussage von Cochrane lautet: „Das Autorenteam wird das Review überarbeiten, um Änderungen vorzunehmen, die darauf abzielen, die Qualität der Berichterstattung über das Review zu verbessern und sicherzustellen, dass die Schlussfolgerungen vollständig vertretbar und gültig sind, um die Entscheidungsfinder im Gesundheitswesen zu informieren.“ Es gibt einen eindeutigen Hinweis darauf, dass Cochrane nicht davon überzeugt ist, dass das Review für die Entscheidungsfindung im Gesundheitswesen gültig ist.

Darüber hinaus wurde intern erkannt, dass das Peer-Review in der Cochrane-Sektion für psychische Gesundheit, die diese Reviews erstellt hat, nicht gut funktioniert hat und dass Meinungen auf breiterer Basis eingeholt werden müssen (dies wurde den Gutachtern für das jüngste Review ausdrücklich nahegelegt). Beide zuvor genannten Reviews wurden von einem jüngeren Abteilungskollegen eines Verfassers der PACE-Studie erstellt. Es ist auch bemerkenswert, dass ein Gründungsmitglied von Cochrane, Hilda Bastian, kürzlich in einem PLOS-Blog ihre Ansicht geäußert hat, dass sich die Bedenken der Patienten hinsichtlich der KVT und MTT als berechtigt erweisen werden.

Als unbeteiligter Außenstehender denke ich, dass es guten Grund gibt für die Bedenken hinsichtlich der Qualitätskontrolle in diesem Bereich. Ich verfüge nicht über die notwendigen Ressourcen, um intensive Literaturrecherche durchzuführen, aber ich vermute, dass sich die Problematik der von Therapeuten durchgeführten Behandlungen bei ME/CFS auch auf andere Bereiche und insbesondere auf die fragwürdige Kategorie der "medizinisch unerklärlichen Symptome" (MUS) erstreckt. Es scheint ein Problem der "gegenseitigen Scheuklappen" unter denjenigen zu geben, die ein Interesse an solchen Behandlungen haben, was die Evidenzbewertung angeht. (Der Inhalt eines kürzlich erschienenen Videos https://www.youtube.com/watch?time_continue=3&v=IEhyR9gRYJE des East London MUS Service deutet darauf hin, dass die adäquate Bewertung von Belegen weiterhin ein ernsthaftes Problem darstellt. Die Präsentation beinhaltet sogar eine "Körperpsychotherapie", für die es keine Evidenzbasis zu geben scheint. Auch das kürzlich erschienene BACME National Services Evaluation Document weist auf das Problem der unzureichenden Evaluierungsmethoden hin).

In Anbetracht der obigen Ausführungen, insbesondere der Entmutigung einer kritischen Herangehensweise durch die Gutachter in Peer-Reviews, halte ich es für zwingend erforderlich, dass Entscheidungen über von Therapeuten durchgeführte Behandlungen diejenigen ausschließen, *deren Arbeitsplätze von der Bereitstellung dieser Behandlungen abhängen oder die an der Entwicklung oder Verbreitung dieser Behandlungen beteiligt sind*, sei es im Zusammenhang mit ME/CFS oder dem weiter gefassten Oberbegriff MUS, der ME/CFS einschließt. Nach dem Medienrummel zu urteilen, vermute ich, dass sowohl Therapeuten als auch Akademiker, abgesehen von einem großen Interessenkonflikt in Bezug auf die persönliche Karriere, unter starkem kollegialem Druck stehen werden, Interessen zu wahren. Ein Ausschluss wäre bei der Medikamentenevaluierung Standard; ein gleiches Spielfeld ist notwendig, besonders im Zusammenhang mit dem zunehmenden finanziellen Interesse in Bezug auf die Ausbildung und die Bereitstellung von medizinischen Versorgungsleistungen (wie in den jüngsten Kommentaren von Rona Moss-Morris über die kommerzielle Ausnutzung der Ausweitung von medizinischen Versorgungsleistungen angedeutet). Man würde hoffen, dass es nicht nötig wäre, solche Anmerkungen vorzunehmen, aber leider legt der historische Kontext in diesem Bereich etwas anderes nahe, mit wiederkehrenden Beispielen von Bedenken hinsichtlich unzureichender Erklärung von Interessenkonflikten, nicht nur von Studienautoren, sondern auch von Kollegen mit Interessengemeinschaft. Es ist wichtig, dass das NICE sicherstellt, dass die Beteiligten auf allen Ebenen wirklich unparteiisch sind.

Auswirkungen auf Empfehlungen

Leitlinien für die klinische Praxis bei ME/CFS müssen, wie in anderen Bereichen auch, verlässliche Belege für die Wirksamkeit und Sicherheit widerspiegeln. Ich bin der Meinung, dass die KVT und MTT aus der Empfehlung gestrichen werden sollten. Da die mit Studien verbundenen Probleme nicht angemessen gemeistert werden, wird die Empfehlung nicht durch verlässliche Belege gestützt, und es gibt erhebliche ethische Probleme mit ihrer weiteren Verwendung. Dies gilt sowohl für die Versorgung von Erwachsenen als auch von Kindern.

Soweit mir bekannt ist, sind alle Patientenhilfsorganisationen für die Streichung der KVT (ME/CFS-Typ) und MTT aus den Leitlinien oder haben ernsthafte Bedenken, darunter auch Action for

ME, die an der PACE-Studie beteiligt waren. Mein Austausch mit Patientenvertretern zeigt, dass diese Ansichten gut begründet sind und respektiert werden sollten.

Es besteht jedoch ein Bedarf an einem Therapieangebot für Patienten, das langfristige Unterstützung und diagnostische Überprüfung bietet. Bis wir verlässliche Informationen über spezifische Modalitäten haben, scheint es, dass wir pragmatisch vorgehen müssen und uns auf Einfühlungsvermögen, realistische prognostische Informationen und eine sorgfältige klinische Beurteilung in regelmäßigen Abständen verlassen müssen. Mein Eindruck ist, dass viel mehr Wert auf eine kontinuierliche Unterstützung gelegt werden muss, als auf Kurzzeiththerapien. Die vielleicht größte verpasste Chance bei Studien, die sich auf stereotype Behandlungsmodalitäten konzentrieren, ist das Versäumnis, den Wert der Unterstützung durch erfahrene Pfleger anzuerkennen, die einfach darauf abzielt, das Leben leichter zu bewältigen, anstatt sich mit einem theoretischen Modell zu beschäftigen.

Fachkräfte wie Ergotherapeuten und Gemeindegewestern, die derzeit medizinische Versorgungsleistungen für ME/CFS-Patienten erbringen, sind wahrscheinlich gut geeignet, um weiterhin unterstützende Versorgungsleistungen zu erbringen. Ratschläge zum Aktivitätsniveau werden unweigerlich Bestandteil einer solchen Unterstützung sein. Zurzeit scheint es jedoch keine guten Gründe dafür zu geben, spezifische Empfehlungen zu erteilen, außer der, eine Verschlimmerung der Symptome zu vermeiden. Wie eine solche Unterstützung in einer Leitlinie zu beschreiben und zu kategorisieren ist, könnte sich als schwierig erweisen, aber ich denke, es gibt überwiegende Argumente dafür, dass sie aus den oben genannten Gründen *nicht unter die Terminologie der kognitiven Verhaltenstherapie oder der Trainingstherapie fällt*. (Die in ME/CFS-Studien verwendete KVT ist keine Routine-KVT und leidet speziell unter den genannten Schwierigkeiten. Eine Standard-KVT für koexistierende Probleme könnte gerechtfertigt sein. Ich sehe jedoch keinen Grund, sie in eine ME/CFS-Leitlinie aufzunehmen - dies wird zwangsläufig zu Verwechslungen und Verwirrung führen). Ich habe keinen Zweifel daran, dass die Fachkräfte verpflichtet sind, das Bestmögliche für die Patienten zu tun, aber wenn die ME/CFS-Management-Strategie vorankommen soll, ist eine saubere Abkehr von Methoden notwendig, denen es an solider unterstützender Evidenz mangelt und die Bedenken über Schädigungen aufwerfen. Das Management muss von unbewiesenen Modellen und den damit verbundenen ethischen Problemen abgegrenzt werden.

Im weiteren Sinne wird das NICE-Komitee wahrscheinlich unter Druck stehen, eine Vielzahl von Behandlungen unter verschiedenen Gesichtspunkten zu empfehlen. Bei einem Scoping-Treffen wurde die allgemeine Ansicht geäußert, dass "verschiedene Menschen auf unterschiedliche Therapien ansprechen". Dies ist jedoch irreführend, denn bei ME/CFS gibt es keine adäquaten Studien, die eine Wirksamkeit aufzeigen. Wir wissen nicht, ob es ein – wie auch immer geartetes – Ansprechen gibt. Dies steht im Gegensatz z.B. zur rheumatoiden Arthritis, wo wir *aus gut angelegten Studien* Hinweise darauf haben, dass verschiedene Menschen auf unterschiedliche Therapien ansprechen. Es gibt keine Rechtfertigung für eine Reihe von unbewiesenen Optionen. Die einzige legitime Position, die ich sehe, ist diejenige, keine Empfehlungen für spezifische Therapien abzugeben und sich auf unterstützende Pflege zu konzentrieren. Wie Fiona Godlee kürzlich im Zusammenhang mit Richtlinienempfehlungen sagte: "Wenn wir es nicht wissen, sollten wir schweigen".

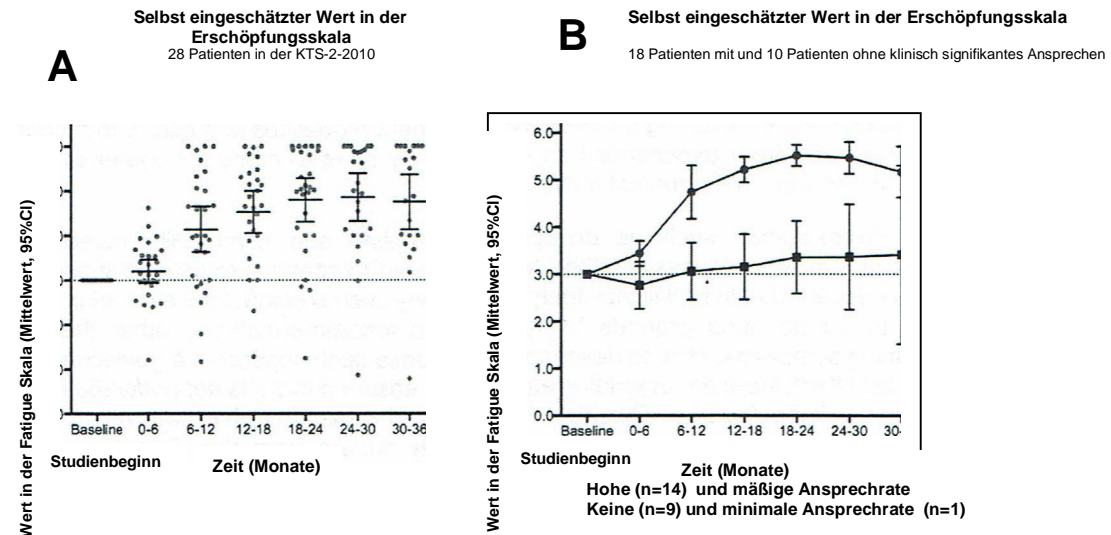
Interessenerklärung

Ich bin aufrichtig davon überzeugt, dass ich keine konkurrierenden oder widersprüchlichen Interessen habe (im Sinne von möglichen Vorteilen, die mir oder meinen nahestehenden Personen erwachsen könnten), die über die Erfassung von Erkenntnissen hinausgehen, die optimale Empfehlungen für die Versorgung von Menschen mit ME/CFS liefern können. Ich habe kein persönliches oder berufliches Interesse. Weder ich noch meine Familie oder engen Freunde leiden an ME/CFS. Ich habe mich aus der klinischen Praxis zurückgezogen. Ich habe weder finanzielle Interessen, noch bin ich an der Finanzierung von Forschungsgeldern beteiligt, außer als Berater von Forschungsausschüssen, Hilfsorganisationen und Lenkungsausschüssen.

Ich bin an keine bestimmte Sichtweise im Hinblick auf die Pathogenese oder Behandlung von ME/CFS gebunden. Es kann sein, dass die Langzeitbeeinträchtigung bei ME/CFS in erster Linie auf ein Problem mit der Signalübertragung im Gehirn ohne strukturelle Veränderungen zurückzuführen ist, das als neurologisch oder neuropsychiatrisch klassifiziert werden kann. In einigen Fällen können metabolische oder immunologische Veränderungen zugrunde liegen. Da wir jedoch noch kein Verständnis von der Krankheit haben, sehe ich eine Kategorisierung als willkürlich und wenig hilfreich an.

Ich habe über fünf Jahre hinweg durch Internetgruppen umfangreichen Kontakt zu Patienten gehabt. Dies geschah im Bemühen zu verstehen, wie die Krankheit von den Patienten wahrgenommen wird, wobei ich auf gleicher Augenhöhe mit den Patienten auftrat, um das Spielen verschiedener Rollen zu vermeiden, das mit den Beziehungen zwischen Fachkräften und Patienten einhergeht. Ich habe mich bereit erklärt, eine Zeit lang als Vorstandsmitglied für ein Forum zu fungieren, aber aktuell habe ich kein persönliches Engagement für eine patientenbasierte Organisation. Ich versuche, Aussagen zu vermeiden, die unnötiges Leid verursachen könnten, aber ich bin ebenso kritisch gegenüber jeglichem diskutierten Material, unabhängig von der Ausrichtung des theoretischen Modells, sofern angemessen.

Anhang 1: Verlängerter offensichtlicher Nutzen von Rituximab bei ME/CFS in einer Open-Label-Studie. Eine anschließende verblindete Studie zeigte keine tatsächlichen Auswirkungen.



Verweise auf andere Arbeiten oder Veröffentlichungen zur Unterstützung Ihrer Aussage (falls zutreffend):

Everitt B. S. und Wessely S. (2008). *Clinical Trials in Psychiatry*. Wiley-Blackwell.

Fluge et al. (2019). B Lymphocyte Depletion in Patients with ME/CFS: A Randomised Double Blind Placebo Controlled Trial. *Annals of Internal Medicine* DOI 10.7326/M18-1451

Geraghty K. (2017). Further commentary on the PACE trial: Biased methods and unreliable outcomes. *J Health Psychol.* 2017 (9): 1209-1216.

Hughes B. (2018). *Psychology in Crisis*. Red Globe Press.

Keller B. A., Pryor J. L., Gilteaux L. (2014). Inability of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients to reproduce VO₂ peak indicates functional impairment. *J Translational Med.* 12:104.

Kindlon T. (2017). Do graded activity therapies cause harm in chronic fatigue syndrome?

Journal of Health Psychology <https://doi.org/10.1177/1359105317697323>

Kindlon T. and Wilshire C. (2019). Correspondence: Sharpe, Goldsmith and Chalder fail to restore confidence in the PACE trial findings. *BMC Psychology* 7, 1, 19.

Knoop H., Bleijenberg G., Gielissen M. F., van der Meer J. W., White P. D. (2007). Is a full recovery possible after cognitive behavioural therapy for chronic fatigue syndrome?

Psychother Psychosom 76(3): 171-6.

Larun L., Brurberg K. G., Odgaard-Jensen J., Price J. R. (2017). Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* Apr 25;4:CD003200.

Price J. R., Mitchell E., Tidy E., Hunot V. (2008). Cognitive behavioural therapy for chronic fatigue syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* Jul 16;(3):CD001027.

Vink M. and Vink-Niese A. (2018). Grades exercise therapy for ME/CFS is not effective and unsafe. Re-analysis of a Cochrane review. *Health Psychology Open* <https://doi.org/10.1177/2055102918805187>

Vink M. and Vink-Niese A. (2019). CBT for ME/CFS is not effective. Re-analysis of a Cochrane review. *Health Psychology Open* <https://doi.org/10.1177/2055102919840614>

Wessely S., David A., Butler S. und Chalder T. (1989). Management of chronic (post-viral) fatigue syndrome. *J R Coll Gen Pract.* 39(318):26-9.

Wilshire C. E., Kindlon T., Courtney R. et al. (2018). Rethinking the treatment of chronic fatigue syndrome-a reanalysis and evaluation of findings from a recent major trial of graded exercise and CBT. *BMC Psychology* 6(1):6. doi: 10.1186/s40359-018-0218-3.

2 ¹ **Nina Muirhead**

2

Abschnitt A: Vom Ersteller auszufüllen	
Name:	Dr. Nina Muirhead BA(oxon) BMBCh(oxon) MRCS DOHNS MEd PGDipDerm
Funktion:	Expertin für medizinische Ausbildung im Bereich ME/CFS
Institution/Organisation (falls zutreffend)	Buckinghamshire Healthcare NHS Trust
Titel der Leitlinie:	Myalgische Enzephalomyelitis (oder Enzephalopathie) / Chronisches Fatigue Syndrom: Diagnose und Krankheitsmanagement
Leitlinienkomitee:	22. Oktober 2019 im Holiday Inn Regents Park
Gegenstand der Expertenaussage:	Informationen, Aufklärung und Unterstützung für Fachkräfte im Gesundheits- und Sozialwesen, die Menschen mit ME/CFS betreuen.
Evidenzlücken oder -unsicherheiten:	<p>Das englische Gesundheitsministerium hat das NICE gebeten, eine Leitlinie zum Thema "Myalgische Enzephalomyelitis (oder Enzephalopathie)/Chronisches Fatigue Syndrom: Diagnose und Management" zu entwickeln.</p> <p>Das Komitee ist sich bewusst, dass es einen Mangel an wissenschaftlicher Evidenz darüber gibt, wie hoch der Informations-, Unterstützungs- und Bildungsbedarf von Fachkräften im Gesundheits- und Sozialwesen ist, die Menschen mit ME/CFS betreuen, und dies wurde als eine Evidenzlücke angesehen, die behoben werden sollte.</p> <p>Wenn die Forschungsevidenz fehlt oder nicht schlüssig ist, können die Mitglieder des Richtlinienausschusses Experten in die Gruppe einladen, um ihr Wissen und ihre Erfahrung einzubringen, und aus diesen Expertenaussagen und dem Konsens des Richtlinienausschusses können Empfehlungen abgeleitet werden.</p>
Abschnitt B: Vom Experten auszufüllen	
Zusammenfassung der Expertenaussage:	

Vielen Dank für die Gelegenheit, meine Erfahrungen als Patientin, Angehörige der Gesundheitsberufe und medizinische Ausbilderin zu nutzen, um eine Stellungnahme zum Thema "Information, Ausbildung und Unterstützung für Angehörige der Gesundheits- und Sozialberufe, die Menschen mit ME/CFS betreuen" abzugeben.

Ich erkrankte 2016 an ME/CFS. Ich war über weite Strecken des Jahres 2017 stark betroffen und bin jetzt mäßig betroffen. Mein Verständnis und mein Glaube an die Krankheit haben sich seit meiner Erkrankung völlig verändert. Ich habe aus erster Hand erfahren, welche negativen Auswirkungen die Unkenntnis der Krankheit bei Fachleuten des Gesundheits- und Sozialwesens hat und welchen Schaden sie verursachen kann. Ich habe mir auch die Zeit genommen, die Aus- und Weiterbildung und die Ressourcen zu erforschen. Dazu gehört das Knüpfen von Kontakten und Verbindungen zu Personen, die im Gesundheitswesen in Großbritannien, Schottland, Irland und Wales tätig sind, sowie das Treffen mit internationalen Kollegen, die sich mit ME/CFS-Forschung und -Ausbildung beschäftigen.

In Großbritannien sind die Websites unserer ME/CFS-Hilfsorganisationen eine fantastische Quelle für Informationen, Aufklärung und Unterstützung (1), werden aber von Fachleuten des Gesundheits- und Sozialwesens nicht oft genutzt.

Als Ärztin habe ich die Krankheit selbst nicht erkannt. Aktuelle Ausbildung und Informationen überzeugten mich davon, dass ich nicht an ME/CFS leide. Ich war bei 13 verschiedenen Ärzten, bevor ich die Diagnose erhielt. Die vom NHS (2), Healthcare Education England HEE (3), den Universitäten (4) und dem Royal College of General Practitioners (5) zur Verfügung gestellten Informationen, Ausbildung und Unterstützung sind veraltet, irreführend und entsprechen nicht den Erfahrungen der Patienten. Eine auf Theorien der Dekonditionierung und der Vermeidung von Angst vor körperlicher Belastung basierende Ausbildung verleitet die Fachkraft zu der Annahme, dass der Patient auf eine Rekonditionierung anspricht und sich mit einer kognitiven Verhaltenstherapie erholen kann (5). Dies steht in direktem Widerspruch zu der von den Patienten beschriebenen neuroimmunen Fatigue, der Verschlimmerung der Symptome und der Zustandsverschlechterung nach Anstrengung (PEM), unterstützt durch Untersuchungen, die zeigen, dass Training die körperliche Leistungsfähigkeit verschlechtert und den Laktatspiegel bei Patienten mit ME/CFS erhöht (6). Die Inkongruenz zwischen der derzeitigen Ausbildung der Fachkräfte und der Erfahrung der Patienten beeinträchtigt die Beziehung zwischen Patienten und Fachkräften des Gesundheits- und Sozialwesens. Oder schlimmer noch, sie hat das Potenzial, Schaden zu verursachen (7,8).

"In der Vergangenheit wurde ME/CFS als ein Syndrom der medizinisch unerklärlichen Fatigue charakterisiert, das auf Gesprächstherapie und gestaffelte Trainingstherapie anspricht. Doch wissenschaftliche Fortschritte offenbaren eine komplexe, multisystemische Erkrankung, die neurologische, immunologische, autonome und den Energiestoffwechsel betreffende Beeinträchtigungen beinhaltet. Es besteht ein entscheidender Bedarf an einem anderen Ansatz für das Management der Krankheit und der begleitenden Komorbiditäten." (9)

Gegenwärtig ist die Ausbildung und Schulung zu ME/CFS in Großbritannien nicht verpflichtend, oft wird es mit anderen medizinisch unerklärlichen Symptomen (MUS) vermischt. Das Chronische Fatigue Syndrom ist in den Prüfungen zum angewandten Wissen für Allgemeinmediziner aufgeführt, aber die Art des erwarteten Wissens wird nicht näher erläutert, und die Prüfungskommission hat sich geweigert, Fragen und Bewertungsschemata vergangener Arbeiten zu veröffentlichen. Ungefähr ein Drittel der medizinischen Fakultäten gibt an, ME/CFS zu unterrichten, aber die Mehrheit widmet dem Thema zwei Stunden oder weniger. Nur eine von zehn medizinischen Fakultäten hat berichtet, dass ein Student im Rahmen seiner Ausbildung einen Patienten mit ME/CFS kennenlernt. Keine der medizinischen Fakultäten, die eingeladen wurden, Unterrichtsressourcen zu diesem Thema zur Verfügung zu stellen, hat sich gemeldet. Informationen aus der schottischen Freedom-of-Information-Studie zeigen, dass dies als medizinisch ungeklärte Krankheit gelehrt wird (4). Diejenigen, die motiviert sind, sich mit postgradualen CPD-Modulen [*Anm. d. Übers.: Continuing Professional Development – Kontinuierliche berufliche Weiterbildung*] zum Thema zu beschäftigen, wie z. B. RCGP CPD und HEE Unit 3.3, lernen die Theorie, dass Patienten ihre eigene Krankheit aufrechterhalten, dass die Symptome durch das Liegen im Bett und die Angst-Vermeidung von körperlicher Betätigung verursacht werden.

Neuartige Ausbildung zu diesem Thema muss Folgendes reflektieren:

- 1) Den großen Paradigmenwechsel im Verständnis dieser Krankheit
- 2) Die aktuelle internationale biomedizinische Forschung und Ausbildung zu ME/CFS
- 3) Die Erfahrung von Patienten, deren Leben sich durch die Krankheit völlig verändert hat.

Zusammenfassung:

Ausbildungsbereiche:

Ausbildung an medizinischen Fakultäten, Health Education England, Royal Colleges, CPD, NHS Online-Beratung, Patienteninformationsblätter

Zielgruppen:

Medizinstudenten, qualifizierte Ärzte, Angehörige der Gesundheitsberufe aller verwandten Sektoren (Physiotherapie, Diätassistenten, Krankenschwestern, Schulkrankenschwestern, Ergotherapeuten, Komplementärmedizin), Arbeitsmedizin und soziale Betreuung.

Die Ausbildung ist aktuell:

Mangelhaft, auf veralteten Krankheitsmodellen basierend, irreführend, schädlich.

Mangelnde Ausbildung und veraltete Theorien sind die Ursache: Fehlgeschlagene und verzögerte Diagnosen, Respektlosigkeit oder Unglauben, mangelndes Engagement, fehlende Anerkennung, mehrfache Überweisungen an verschiedene Fachbereiche.

Nützliche Ausbildungsressourcen:

Websites von ME/CFS-Hilfsorganisationen, internationale Lehrmaterialien, ME Association 'Purple Book' und Index der veröffentlichten Forschung, CDC, IOM, NIH, BMJ Best Practice.

Unveröffentlichte Studien haben gezeigt, dass Medizinstudenten daran interessiert sind, etwas über diese Krankheit zu lernen, und dass medizinische Fakultäten bereit sind, Informationen und Unterstützung zu erhalten.

Verweise auf andere Arbeiten oder Veröffentlichungen zur Unterstützung Ihrer Aussage (falls zutreffend):

- 1) <https://www.meassociation.org.uk/wp-content/uploads/ME-Association-Index-of-MECFS-Published-Research.pdf>
- 2) https://www.researchgate.net/publication/256293990_Graded_Exercise_Therapy_A_self-help_guide_for_those_with_chronic_fatigue_syndromemyalgic_encephalomyelitis
- 3) <https://www.hee.nhs.uk/sites/default/files/documents/CBT%20LTC%20MUS%20curriculum.pdf>
- 4) <http://www.fon.vard-me.org.uk/Reports/Summary%20of%202017%20FOI%20responses%20from%20cottish%20Medical%20%20Schools.pdf>
- 5) <https://elearning.rcgp.org.uk/course/view.php?id=93> RCGP e-learning CPD
- 6) Lien K., Johansen B., Veierod M. B., et al. Abnormal blood lactate accumulation during repeated exercise testing in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Juni 2019. *Physiol Rep.* ;7(11):e14138. doi: 10.14814/phy2.14138
- 7) <http://voicesfromtheshadowsfilm.co.uk/dialogues-project/>
- 8) Keith J. Geraghty & Charlotte Blease (2018) Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and the biopsychosocial model: a review of patient harm and distress in the medical encounter, *Disability and Rehabilitation*, DOI: 10.1080/09638288.2018.1481149
<https://www.omf.ngo/2019/09/01/new-guidelines-for-diagnosing-and-treating-me-cfs/>

3 ¹ Mujtaba Husain

Abschnitt A: Vom Ersteller auszufüllen	
Name:	Dr. Mujtaba Husain
Funktion:	Konsiliar- und Liaisonpsychiater Stellvertretender medizinischer Direktor - Fachärztliche Dienste
Institution/Organisation (falls zutreffend)	South London and Maudsley NHS Foundation Trust
Titel der Leitlinie:	Myalgische Enzephalomyelitis (oder Enzephalopathie) / Chronisches Fatigue Syndrom: Diagnose und Krankheitsmanagement
Leitlinienkomitee:	24. Juli 2020
Gegenstand der Expertenaussage:	Die verschiedenen Modelle der multidisziplinären Betreuung, einschließlich der Teamzusammensetzung, für Menschen mit ME/CFS.
Evidenzlücken oder -unsicherheiten:	<p>Das Gesundheitsministerium in England hat das NICE gebeten, eine Leitlinie zum Thema Myalgische Enzephalomyelitis (oder Enzephalopathie)/Chronisches Fatigue Syndrom: Diagnose und Management zu entwickeln.</p> <p>Es gibt Unterschiede in der Art und Weise, wie Menschen mit ME/CFS versorgt werden, wobei die Versorgung von verschiedenen medizinischen und beruflichen Fachrichtungen durchgeführt wird. Es gibt einen Mangel an Forschungsergebnissen zu verschiedenen Pflegemodellen und -ansätzen, und dies wurde als eine Evidenzlücke angesehen, die behoben werden sollte.</p> <p>Wenn die Forschungsevidenz fehlt oder nicht schlüssig ist, kann der Richtlinienausschuss Experten in die Gruppe einladen, um ihr Wissen und ihre Erfahrung einzubringen, und aus diesen Expertenaussagen und dem Konsens des Richtlinienausschusses können Empfehlungen abgeleitet werden.</p>

Abschnitt B: Vom Experten auszufüllen

Zusammenfassung der Expertenaussage:

Ich bin Berater in der Persistent Physical Symptoms Research and Treatment Unit [*Abteilung zur Erforschung und Therapie persistierender körperlicher Symptome*], früher Chronic Fatigue Research and Treatment Unit [*Abteilung zur Erforschung und Therapie von chronischer Fatigue*]. Wir sind ein multidisziplinäres Team bestehend aus kognitiven Verhaltenstherapeuten, klinischen Psychologen, Physiotherapeuten und Fachärzten für Psychiatrie. Unser Service bietet medizinische / biopsychosoziale Beurteilungen mit entsprechender körperlicher Untersuchung, Laboruntersuchungen, Befundung und Diagnose. Wir verfolgen einen kooperativen, patientenzentrierten Ansatz, bei dem die Entscheidung des Patienten im Vordergrund steht. Wir haben weit gefasste Eignungskriterien, um sicherzustellen, dass wir keine Menschen von der Hilfe ausschließen. An Behandlungen bieten wir kognitive Verhaltenstherapie oder gestaffelte Trainingstherapie an. Für schwer Betroffene können wir auch eine Behandlung zu Hause anbieten. Die Behandlung verfolgt einen pragmatischen Ansatz zur Identifizierung und Verbesserung modifizierbarer Risikofaktoren. Der medizinische Beitrag der Psychiater innerhalb des multidisziplinären Teams ist wichtig, um sicherzustellen, dass andere Ursachen für die Fatigue in Betracht gezogen werden, und um Stimmungsstörungen zu beurteilen, die bei Langzeiterkrankungen häufig auftreten. Wir arbeiten auch eng mit anderen Spezialisten zusammen, die an der Betreuung unserer Patienten beteiligt sind, und verfolgen einen Geist-Körper-Ansatz, um die körperliche und geistige Gesundheit zu integrieren, wie es bei allen Langzeiterkrankungen die beste Praxis ist.