

Berlin, 08.08.2025

Stellungnahme zur Off Label-Liste des BfArM

Die Expertengruppe Long COVID Off-Label-Use hat Bewertungsvorschläge zur Therapie bei „Long COVID -assoziierten Symptomen“ vorgelegt. Daraus resultieren Empfehlungen an den G-BA zur Prüfung für einige Substanzen.

Der Fatigatio e.V. Bundesverband ME/CFS nimmt als sach- und fachkundige Patientenorganisation mit jahrzehntelanger Expertise in der Auseinandersetzung mit wissenschaftlichen Fragen zu ME/CFS hierzu Stellung.

Der Fatigatio e.V. ist Deutschlands älteste und mitgliederstärkste Organisation für Patienten mit ME/CFS und deren Angehörige. Als Vertreter der Interessen der Erkrankten haben wir in der Vergangenheit die Überarbeitung der S3-LL „Müdigkeit“ der DEGAM maßgeblich und wissenschaftlich fundiert begleitet, sowie ausführlich Stellung genommen zum IQWiG-Report zum aktuellen Kenntnisstand zu ME/CFS.

Der Fatigatio e.V. organisiert zusätzlich zu seinen vielfältigen Aufgaben in der Unterstützung Erkrankter eine jährliche Fachtagung mit namhaften nationalen und internationalen Referenten.

Als Bundesverband für ME/CFS fokussieren wir uns mit unserer Stellungnahme auf ME/CFS und nehmen nur in Einzelaspekten Stellung zu Fragen von Post COVID. POTS wird durch die Stellungnahme des Bündnisses deutschlandweit tätiger Patientenorganisationen und Betroffeneninitiativen zu den Krankheitsbildern Long/Post COVID, ME/CFS, PoTS und PostVac adressiert, ebenso das Thema der erkrankten Kinder und Jugendlichen, die vom Gutachten des WIG2 nicht angesprochen werden.

Wir verzichten in dieser Stellungnahme auf die erneute Nennung der im Gutachten bereits genannten Literaturstellen.

Hintergrund

Anschrift
Fatigatio e. V.
Bundesverband ME/CFS
Albrechtstraße 15
10117 Berlin

Kontaktdaten
Telefon: 030 3101889-0
Telefax: 030 3101889-20
E-Mail: info@fatigatio.de
www.fatigatio.de

Bankverbindung • Spendenkonto
Commerzbank Bonn
IBAN: DE17 3804 0007 0222 2222 00
BIC: COBADEFF380

AG Berlin-Charlottenburg
Registernummer: 21834 B
Geschäftsführender Vorstand:
Dr. L. Lange-Riechmann,
R. Stumpp und W. Lauterbach

ME/CFS ist eine schwere, chronische Multisystemerkrankung, für die es bisher keine kausale Therapie gibt. Präpandemisch war die medizinische Auseinandersetzung mit dem Krankheitsbild durch Psychiatisierung und Stigmatisierung geprägt. Durch das Neu-Auftreten des Post COVID-Syndroms (im weiteren PCS) entstand ein neuer Fokus auf postinfektiöse Erkrankungen, denen auch ME/CFS zuzurechnen ist, da in der Mehrzahl der Fälle eine Auslösung durch eine Infektion belegbar ist. Dabei sind folgende Dinge zu berücksichtigen:

- Bereits präpandemisch ca. 250.000-300.000 ME/CFS-Fälle in Deutschland ¹
- Durch COVID hat sich diese Zahl etwa verdoppelt
- Post COVID ist ein heterogenes Krankheitsbild mit vielfältigen Symptomen.
- Ein Teil der PCS-Betroffenen entwickelt eine Chronifizierung, die dem klassischen ME/CFS sehr ähnlich oder gleichwertig ist.
- Auch nach Abklingen der sog. pandemischen Phase von SARS-CoV-2 kommen neue ME/CFS-Fälle durch klassische Erreger (EBV, Influenza) sowie weitere COVID-Infektionen hinzu
- Es gibt keine kausale Therapie
- Die Erkrankten werden daher zum jetzigen Zeitpunkt lediglich symptomorientiert behandelt. Die medizinische Versorgung ist insgesamt schlecht, es existieren kaum spezialisierte Behandlungszentren.
- Eine Gruppe von Patienten wird mit sog. Off Label-Medikamenten wie z.B. LDN (Low Dose Naltrexon) behandelt. Diese werden derzeit privat bezahlt, da die Kosten bisher nicht von der GKV übernommen werden. Die Verordnung erfolgt in der Regel durch Ärzte, die eine besondere Expertise für ME/CFS aufweisen. Unter diesen Experten ist die medizinische Rationale für die Verordnung akzeptiert.
- In Österreich gibt es deshalb eine konsentrierte Off Label-Liste für die Therapie bei ME/CFS, die zu einer Kostenübernahme durch die gesetzlichen Krankenkassen Österreichs führt ²
- Aus unserer Sicht sind daher die Kriterien für eine Bewertung zum Off Label-Use, die im Gutachten dargestellt werden, auch für ME/CFS sämtlich erfüllt.

Kritikpunkte – allgemein

Wir gehen davon aus, dass das Gutachten des WIG2 für die medizinische Entscheidungsfindung auch weiterer Kreise außerhalb des BMG genutzt wird. Wir halten es deshalb für geboten, entscheidende Kritikpunkte zu benennen.

Sprachliche Unschärfe zur Begriffsdefinition Long COVID und ME/CFS

Das Gutachten referenziert auf die WHO-Definition, diese differenziert jedoch nach Erkrankungsdauer. Die korrekte Terminologie wäre:

- Long COVID: Überbegriff, oft ab 4 Wochen nach Akutinfektion
- Post-COVID-19 Condition (WHO): Spezifische Definition ab 3 Monaten
- Konsequenz dieser Unschärfe: Unschärfe in der Evidenz-Bewertung von Studien bei uneinheitlicher Terminologie

In unserer Stellungnahme wird der Terminus PCS für Post COVID Syndrom verwendet, womit die PCC der WHO gemeint ist.

Im Gutachten wird der Eindruck erweckt, ME/CFS sei ein Epiphänomen von Post COVID. In großen systematischen Übersichten zu ME/CFS ist klar belegt, dass das nicht so ist (IQWiG)³.

Fehlende medizinische Begründung der Priorisierung

Das Gutachten liefert keine wissenschaftliche Rechtfertigung für die Priorisierung von Long COVID gegenüber ME/CFS.

Die Aussage, die Expertengruppe solle eine "evidenzbasierte Grundlage" erhalten, steht im Widerspruch zur gewählten Methodik, die einen Großteil der verfügbaren Evidenz systematisch nachrangig behandelt.

Die Einstufung nach 3 Klassen mit abgestufter Evidenz würde bedeuten, dass ME/CFS-Studien nur eingeschlossen werden, wenn es keine verwertbaren Ergebnisse zu PCS gibt, damit wäre die Hälfte der ME/CFS-Patienten nicht repräsentiert. Dies führt unmittelbar zu einer Zwei-Klassen-Medizin, weil Off Label-Therapien z.B. nur bei vorhandenem COVID-Infektionsnachweis erstattet würden.

Der Fatigatio e.V. geht davon aus, dass auch der Expertengruppe diese methodische Problematik der Priorisierung bewusst gewesen ist. Wir fordern daher, dass dieses erhebliche Hindernis für eine bedarfsgerechte Patientenversorgung dem Auftraggeber adäquat kommuniziert wird.

Unklarer Umgang mit der bestehenden Evidenz-Lage zu ME/CFS

Anhand einiger Beispiele soll die Fragwürdigkeit der Evidenz-Recherche im Gutachten dargestellt werden, aufgrund derer wir davon ausgehen müssen, dass keine Expertise für ME/CFS im WIG2 vorliegt.

- Die Behauptung, es gäbe "keine systematischen Übersichtsarbeiten zu den ausgewählten Wirkstoffen" für ME/CFS ist **nachweislich falsch**. Das Gutachten selbst identifiziert „12 systematische Reviews“, davon 10 zu ME/CFS (Stufe 3). Diese Diskrepanz zwischen Behauptung und tatsächlich genannten Studien ist nicht nachvollziehbar.
- Der IQWiG-Report zu ME/CFS mit ausgedehnter Evidenz-Darstellung für medikamentöse Therapien wird nicht erwähnt.
- Die Inkongruenz vor allem historischer Definitionen von ME/CFS wird nicht berücksichtigt. Das Fehlen von PEM (Postexertionelle Malaise) als Kernsymptom von ME/CFS ist in älteren Kriterien (Oxford, Fukuda) nicht enthalten. Damit sind Studien mit diesen Kriterien als hochgradig verzerrt zu betrachten, da unklar ist, ob überhaupt Patienten mit ME/CFS eingeschlossen wurden. Trotzdem verwendet das WIG2 den Terminus „ME/CFS“ auch für alte Studien (s.u.).⁴
- Es wird fehlerhaft auf die S3-LL „Müdigkeit“ der DEGAM referenziert mit unzutreffenden Aussagen zu nicht-medikamentösen Therapieverfahren wie Kognitive Verhaltenstherapie und aktivierenden Therapien, die Schadenspotential haben. Aufgrund des Hauptsymptoms von ME/CFS, der postexertionellen Malaise (PEM), **rät die Leitlinie ausdrücklich davon ab, bei ME/CFS körperliche Aktivierungen auf Basis des Dekonditionierungskonzeptes anzubieten**. Zu beachten sei „die Belastungsintoleranz mit unterschiedlicher Latenz“. Eine Verhaltenstherapie könne insbesondere zur Therapie von Begleitsymptomen angeboten werden⁵.

- Offenbar wurden die im Gutachten zitierten Studien nicht vollständig geprüft. So wird eine Studie von Kreijkamp-Kaspers als „Systematische Übersichtsarbeit“ klassifiziert. Das ist methodisch hochproblematisch, die Studie ist tatsächlich eine
 - **Patientenbefragung:** Erhebung der von ME/CFS-Patienten verwendeten Medikamente
 - **Narrative Übersicht:** Zusammenfassung vorhandener Evidenz zu diesen Medikamenten
 - Es liegen folgende Mängel vor:
 - **Keine systematische Suchstrategie** dokumentiert
 - **Keine definierten Ein-/Ausschlusskriterien** für Studien
 - **Keine Qualitätsbewertung** der eingeschlossenen Studien
 - **Keine Meta-Analyse** oder systematische Synthese
 - **Selektive Literaturlauswahl** basierend auf Patientenangaben

Beurteilung der einzelnen Substanzen/Substanzgruppen

Antidepressiva

Vortioxetin

Wird der therapeutische Effekt von Vortioxetin (in Deutschland seit 2016 nicht mehr im Vertrieb) im Kapitel 4.4.1 des Gutachtens noch unter Darstellung der methodischen Mängel referiert, finden diese in der Diskussion im Kapitel 6 keine Erwähnung mehr.

Es ist jedoch bei erst nach Adjustierung für verschiedene Faktoren signifikanten Ergebnissen von erheblichen methodischen Schwächen auszugehen. Außerdem beziehen sich alle 4 Vortioxetin-Studien auf dieselbe Patientenpopulation, die im Nachhinein für weitere Fragestellungen „passend gemacht“ wurde. Dies ist methodisch höchst fragwürdig. Zusätzlich hat der Hersteller von Vortioxetin (Lundbeck) das Funding der Studien und die Randomisierung durchgeführt, während McIntyre Beraterhonorare von Lundbeck erhalten hat, womit es erhebliche Interessenkonflikte in diesen Studien gibt.

Die Analyse im Einzelnen:

Fehlerquellen durch Post-hoc- Analysen

- **Nicht präspezifiziert:** Diese Analysen waren NICHT im ursprünglichen Studienprotokoll geplant
- **Data Mining:** Nachträgliches "Durchforsten" der Daten nach signifikanten Effekten
- **Erhöhtes Risiko für Typ-I-Fehler:** Falsch-positive Ergebnisse durch multiples Testen
- **Fehlende Korrektur für multiples Testen**
Die Übersicht erwähnt keine Bonferroni- oder andere Korrekturverfahren, bei drei zusätzlichen Analysen mit multiplen Endpunkten wäre dies essentiell. Bei genügend Tests findet man immer "signifikante" Ergebnisse
- **Subgruppenanalysen ohne Power-Kalkulation**
 - Ursprüngliche Studie hatte 149 Teilnehmer
 - Subgruppen (z.B. "Patienten mit erhöhtem CRP") sind deutlich kleiner
 - Keine Angabe zur statistischen Power dieser Subgruppenanalysen
- **Selektive Berichterstattung**
 - Nur "positive" Subgruppen werden hervorgehoben

- Subgruppen ohne Effekt werden nicht berichtet
- Cherry-Picking: Herausgreifen der "besten" Ergebnisse

Spezifische Probleme der einzelnen Analysen

- **Kwan et al. - Metabolische Faktoren**
 - **Dreifach-Interaktion** (Treatment × CRP × TG-HDL × BMI) ist hochkomplex
 - Solche komplexen Interaktionen sind anfällig für Überanpassung
 - Mit 149 Patienten kaum ausreichende Power für solche Analysen
- **Badulescu et al. - Fatigue-Moderation**
 - Fatigue war kein primärer Endpunkt
 - Nachträgliche Identifikation von Fatigue als "wichtiger Moderator"
- **Le et al. - Angst als Moderator**
 - Angst war ebenfalls nicht präspezifiziert
 - Kausalität kann nicht etabliert werden

Aus unserer Sicht ist es unverständlich, warum bei derart großen methodischen Schwächen eine uneingeschränkte Off Label-Empfehlung zur Behandlung kognitiver Beeinträchtigung und depressiver Symptome bei „Long COVID“ ausgesprochen wird.

Duloxetin, Mirtazapin

Im Abschnitt 4.4.1 des Gutachtens werden weitere Antidepressiva analysiert. Zu Duloxetin und Mirtazapin soll hier Stellung genommen werden.

- **Duloxetin** (Arnold 2015), die Studie hat folgende wichtigste Mängel:
 - Die verwendeten Fukuda-Kriterien sind nicht geeignet, ME/CFS zu diagnostizieren, da PEM kein Pflichtkriterium ist
 - Primärer Endpunkt negativ
 - Hohe Drop Out-Rate in der Verum-Gruppe (33,3%)
 - Kleine Studienpopulation, 30/Gruppe
- **Mirtazapin** (Stubhaug, 2008), die Studie hat folgende wichtigste Mängel
 - Schon der Studientitel zeigt, dass diese Studie zur Beurteilung eines möglichen Effekts von Mirtazapin auf MECFS nicht geeignet ist -und zeigt ebenso, dass die Expertise von WIG2 für ME/CFS begrenzt ist. Der Titel referiert auf „chronic fatigue“, hier wird nicht einmal das „syndrome“ erwähnt und „neurasthenia“, eine unzulässige Diagnose für ME/CFS.
 - Es wurden Fukuda oder Oxford-Kriterien angewendet, die noch nicht einmal von allen Studienteilnehmern erfüllt wurden und die keine zulässigen ME/CFS-Kriterien darstellen, weil die PEM-Erfassung fehlt.

In der Diskussion des Gutachtens (Abschnitt 6) werden diese beiden Substanzen als von „schwächerer Evidenz“ beurteilt. Man muss jedoch klarstellen, dass hier keine Evidenz vorliegt.

Agomelatin

Die Analyse des WIG2 wurde im späteren Verlauf auf Agomelatin erweitert. Die Rationale hierfür ist primär nicht ersichtlich.

Die Expertengruppe kommt zu einer eindeutigen Empfehlung für Agomelatin, hauptsächlich aufgrund der Analyse der Studie von Pardini (2014), bei der Agomelatin im Vergleich zu einer relativ hohen Dosis retardierten Melatonins untersucht wurde.

Diese Studie weist folgende Schwächen, bzw. Verzerrungen auf:

- Angewendete Diagnosekriterien für ME/CFS waren die Fukuda-Kriterien, die kein obligates PEM vorsehen, deshalb hohe Gefahr für Einschluss von anderen als ME/CFS-Patienten.
- Alle eingeschlossenen Patienten berichteten über vorhergehende Antidepressiva-Therapien, was vorbestehende depressive Symptome wahrscheinlich macht, auch wenn bei Studieneinschluss diese Therapie abgesetzt war.
- Kleine Stichprobe, hoher Drop Out (6,5%)
- Kein ITT-Analyse
- Die in der Publikation erwähnte mögliche Beteiligung des 5HT-2C-Rezeptors muss zum gegenwärtigen Zeitpunkt als Hypothese betrachtet werden.

Aus unserer Sicht ist es unverständlich, dass eine einzige Studie mit diesen methodischen Schwächen eine derart uneingeschränkte Empfehlung bekommt. Die vorgelegte Studie belegt keinen Nutzen bei ME/CFS.

Dieses möchten wir insbesondere unter dem Aspekt der bekannten möglichen Lebertoxizität von Agomelatin anmerken.

Naltrexon

Im Gutachten wird eine Prä-Post-Kohortenstudie von O’Kelly analysiert und eine Wirksamkeit festgestellt, die eine Empfehlung an den G-BA für Long/Post-COVID bedingte Fatigue ergibt.

Für ME/CFS wird im Gutachten keine ausreichende Evidenz festgestellt, weil hier keine Studien Level IIb vorliegen.

Die Situation zu Naltrexon erfordert unseres Erachtens jedoch eine differenziertere Betrachtungsweise.

Die im Gutachten zitierte Studie von O’Kelly untersucht neben Fatigue u. a. Schmerz, Konzentration und Schlaf. Auch ME/CFS-Erkrankte leiden unter Symptomen in diesen Bereichen. So umfasst die ME/CFS-Case-Definition der Kanadischen Kriterien Fatigue, Schlafstörungen, Schmerzen und kognitive Symptome wie bspw. verminderte Konzentrationsfähigkeit. Da die Behandlung von ME/CFS rein symptomorientiert und unabhängig vom Auslöser erfolgt, ergibt sich hieraus eine Relevanz der Studie von O’Kelly et al. (2022) für ME/CFS - auch es nicht durch SARS-CoV-2 ausgelöst wurde.

Es existieren zudem mehrere pathophysiologische Pfade für sowohl nachgewiesene Veränderungen bzw. Dysfunktionen in für ME/CFS relevanten Systemen und die nachgewiesene positive therapeutische Beeinflussung dieser Pfade durch Naltrexon:

- TRPM3-Dysfunktion ^{6, 7, 8}
- Blockierung des TLR4-Rezeptors auf Mikroglia-Zellen und Verhinderung deren Aktivierung
 - Es gibt starke Hinweise für aktivierte Mikroglia für ME/CFS in der Bildgebung ⁹

- Naltrexon kann über seinen Antagonismus des TLR4-Rezeptors die Aktivierung von Mikroglia verhindern ¹⁰
- NK-Zell-Dysfunktion ¹¹
- Opioid-Modulation. Es gibt zahlreiche Publikationen zu chronischen Schmerzsyndromen und Fibromyalgie, die eine wichtige Komorbidität für ME/CFS darstellt, die die Wirksamkeit von LDN zur Schmerzreduktion eindrucksvoll darlegen. Auf eine einzelne Aufzählung wird hier verzichtet. ME/CFS-Patienten haben häufig starke Schmerzen, weshalb auch dies ein wichtiger Wirkmechanismus ist.

Damit ist Darstellung von Wirkmechanismen, spezifisch für nachgewiesene Veränderungen bei ME/CFS und bekannte Komorbiditäten, und die direkte therapeutische Beeinflussbarkeit besser gegeben als für die meisten anderen Substanzen des Gutachtens.

Die retrospektive Untersuchung von Polo et al. mit deutlich positiven Ergebnissen in der Symptomreduktion der Patienten bei guter Verträglichkeit unterstützt diese Gesamtdarstellung, auch wenn ein spezifischer RCT zu allein ME/CFS und Naltrexon noch fehlt.

Die Zusammenschau der Evidenz rechtfertigt unserer Meinung nach die Erweiterung der jetzt bestehenden Empfehlung an den G-BA um LDN für ME/CFS. Es ist den Patienten mit ME/CFS nicht vermittelbar, dass sie bei fehlendem Nachweis einer COVID-Infektion keinen Anspruch auf LDN haben sollen, während jeder Post COVID-Patient mit dem einfachen Symptom Fatigue diesen haben soll.

Gesamt-Fazit:

- Die Fragestellung durch den Auftraggeber nach der Evidenz für Off Label-Medikamente ist unbegründet beschränkt und bedarf einer Korrektur. Wir fordern daher die Expertengruppe nachdrücklich auf, dieses an den Auftraggeber zu adressieren.
- Das dargestellte Gutachten weist einige methodische Mängel auf.
- Das Krankheitsbild ME/CFS ist dem erstellenden Institut nicht ausreichend bekannt, weshalb Studien eingeschlossen wurden, die unzulässigerweise auf ME/CFS referenziert wurden.
- Das Maß des notwendigen Evidenz-Niveaus ist ungleichmäßig. Studien zu Antidepressiva werden trotz falscher Kohorte eingeschlossen oder für Agomelatin über einen hypothetischen Wirkmechanismus bei signifikantem Risiko von Organschäden „hinein-bewertet“.
- Naltrexon, das aus unserer Sicht als Patientenorganisatin wohl das derzeit am weitesten verbreitete Off Label-Medikament für ME/CFS ist, benötigt eine weiter gefasste Evidenz-Bewertung, wie von uns dargestellt, damit keine Zwei-Klassen-Medizin entsteht und ME/CFS-Patienten ohne COVID-Nachweis nicht jahrelang auf die Fertigstellung von spezifischen ME/CFS-Studien zu Naltrexon warten müssen.

Das vorliegende Gutachten unterstreicht eindrucksvoll den Bedarf an aussagekräftigen Studien. Dieser Appell richtet sich vorwiegend an die Politik und wird dort entsprechend adressiert werden.

1

IQWiG-Abschlussbericht zu ME/CFS vom 17.04.2023, S. 160, abrufbar unter:
https://www.iqwig.de/download/n21-01_me-cfs-aktueller-kenntnisstand_abschlussbericht_v1-0.pdf
(letzter Zugriff 08.08.2025).

2

https://www.meduniwien.ac.at/web/fileadmin/content/auftritte/referenzzentrum_postvirale_syndrome/pdf-Dateien/PAIS_MECFS_Medikas_IND_off-label_Version_21.02.2025.pdf, heruntergeladen am
08.08.2025

3

IQWiG-Abschlussbericht zu ME/CFS vom 17.04.2023, S. 160, abrufbar unter:
https://www.iqwig.de/download/n21-01_me-cfs-aktueller-kenntnisstand_abschlussbericht_v1-0.pdf
(letzter Zugriff 08.08.2025).

4

IQWiG-Abschlussbericht zu ME/CFS vom 17.04.2023, S. 160, abrufbar unter:
https://www.iqwig.de/download/n21-01_me-cfs-aktueller-kenntnisstand_abschlussbericht_v1-0.pdf
(letzter Zugriff 08.08.2025).

5

S3-Leitlinie „Müdigkeit“, S. 62: https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-002l_S3_Muedigkeit_2023-01_01.pdf (letzter Zugriff 08.08.2025)

6

Potential Therapeutic Benefit of Low Dose Naltrexone in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Role of Transient Receptor Potential Melastatin 3 Ion Channels in Pathophysiology and Treatment. Cabanas H, Muraki K, Eaton-Fitch N, Staines DR, Marshall-Gradisnik S. *Front Immunol.* 2021 Jul 13;12:687806. doi: 10.3389/fimmu.2021.687806. eCollection 2021. PMID: 34326841

7

Impaired TRPM3-dependent calcium influx and restoration using Naltrexone in natural killer cells of Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients. Eaton-Fitch N, Du Preez S, Cabanas H, Muraki K, Staines D, Marshall-Gradisnik S. *J Transl Med.* 2022 Feb 16;20(1):94. doi: 10.1186/s12967-022-03297-8. PMID: 35172836

8

Naltrexone Restores Impaired Transient Receptor Potential Melastatin 3 Ion Channel Function in Natural Killer Cells From Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Patients. Cabanas H, Muraki K, Staines D, Marshall-Gradisnik S. *Front Immunol.* 2019 Oct 31;10:2545. doi: 10.3389/fimmu.2019.02545. eCollection 2019. PMID: 31736966

9

Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, Wada Y, Tanaka M, Tazawa S, et al. (2014). Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: An 11C-(R)-PK11195 PET study. *Journal of Nuclear Medicine*, 55(6):945-950. doi: 10.2967/jnumed.113.131045

10

Experimental autoimmune encephalopathy (EAE)-induced hippocampal neuroinflammation and memory deficits are prevented with non-opioid TLR2/TLR2 antagonist (+)-naltrexone. Kwilas AJ, Todd LS, Duran-Malle JC, Schrama AEW, Mitten EH, Larson TA, Clements MA, Harris KM, Litwiler ST, Wang X, Van Dam AM, Maier SF, Rice KC, Watkins LR, Barrientos RM. *Behav Brain Res.* 2021 Jan 1;396:112896. doi: 10.1016/j.bbr.2020.112896. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32905811

11

Cliff JM, King EC, Lee JS, Sepúlveda N, Wolf AS, Kingdon C, et al. (2019). Cellular Immune Function in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *Frontiers in Immunology*, 10:796. doi: 10.3389/fimmu.2019.00796