

Myalgische Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)

Aktueller Kenntnisstand

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'ABSCHLUSSBERICHT' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

ABSCHLUSSBERICHT

Projekt: N21-01

Version: 1.0

Stand: 17.04.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1539

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Myalgische Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) – Aktueller Kenntnisstand

Auftraggeber

Bundesministerium für Gesundheit

Datum des Auftrags

11.02.2021

Interne Auftragsnummer

N21-01

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zur Offenlegung von Beziehungen sind in Kapitel A11 zusammenfassend dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige

- Erika Baum, Biebertal
- Wolfgang Eich, Heidelberg
- Carmen Scheibenbogen, Berlin

Das IQWiG dankt den externen Beteiligten für ihre Mitarbeit am Projekt.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der Berichtserstellung wurden Betroffene konsultiert.

An dem Betroffenenengespräch nahmen 6 Personen teil.

Das IQWiG dankt den Betroffenen für ihre Beteiligung an dem mündlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Die Betroffenen waren nicht in die eigentliche Berichterstellung eingebunden.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Katharina Doni
- Katrin Dreck
- Sebastian Grümer
- Dennis Fechtelpeter
- Daniel Fleer
- Andrea Kamphuis

- Klaus Koch
- Ulrike Lampert
- Christoph Mosch
- Gunnar Plinke
- Anke Schulz
- Sonja Siegert
- Beate Zschorlich

Schlagwörter

Fatigue Syndrome – Chronic, Scoping Review, Evidenzkartierung, Nutzenbewertung, Gesundheitsinformation

Keywords

Fatigue Syndrome – Chronic, Scoping Review, Evidence Map, Benefit Assessment, Health Information

Kernaussage

Fragestellung

Die Ziele des vorliegenden Projekts sind

- die systematische Aufarbeitung des aktuellen Wissensstands zum Krankheitsbild ME/CFS,
- eine Evidenzkartierung versorgungsrelevanter Therapieoptionen,
- auf Basis der Evidenzkartierung sich ergebende Nutzenbewertungen zu 2 spezifischen Therapieverfahren sowie
- die Erstellung einer Gesundheitsinformation, welche das relevante Wissen in allgemein verständlicher Weise vermittelt.

Fazit

Myalgische Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) bezeichnet eine komplexe und chronische Erkrankung, die in sehr schweren Fällen zu dauerhafter Pflegebedürftigkeit führen kann. Die Definition und Diagnose von ME/CFS ist aus verschiedenen Gründen schwierig. Dazu zählen die vielschichtige Symptomatik und das Fehlen eines etablierten Biomarkers. International werden verschiedene Kriterienkataloge zur Diagnose vorgeschlagen, die alle rein symptom basiert sind. Nach jüngeren Kriterienkatalogen zur Diagnose ist ME/CFS insbesondere durch das Leitsymptom der Symptomverschlimmerung nach Anstrengung (Post-exertional Malaise [PEM]) gekennzeichnet, hinzu kommen verschiedene Symptome wie eine schwere und anhaltende Fatigue, Schmerzen, Schlafstörungen und kognitive Störungen.

Überträgt man die Prävalenzschätzungen von 4 Studien auf Basis von Kriterienkatalogen mit dem Leitsymptom PEM direkt auf die deutsche Bevölkerung, lässt sich die Anzahl von Patientinnen und Patienten mit ME/CFS in Deutschland in einer Größenordnung von etwa 140 000 bis etwa 310 000 schätzen. Es erscheint plausibel anzunehmen, dass es infolge der SARS-CoV-2-Pandemie zu einem Anstieg der ME/CFS-Prävalenz kommen kann, da Post-COVID-Patientinnen und Patienten teilweise die ME/CFS-Diagnosekriterien erfüllen.

Obwohl die Erkrankung 1969 in die Internationale Klassifikation der Krankheiten (ICD) aufgenommen wurde, sind bis heute – trotz Forschung in verschiedenen Bereichen – die Ursachen der Krankheit ungeklärt.

Die bestehende diagnostische Unschärfe und damit schwierige Abgrenzung von anderen Erkrankungen sowie die begrenzte Berücksichtigung der Erkrankung in der Ausbildung der Gesundheitsberufe behindern eine bedarfsgerechte Versorgung.

Evidenzkartierung und Nutzenbewertung

Zur Evidenzkartierung wurden auf der Grundlage einer aktuellen und hochwertigen systematischen Übersicht insgesamt 85 RCTs zu nicht medikamentösen bzw. zu medikamentösen Therapieoptionen identifiziert. Allerdings wurden bei 77 dieser Studien weder Kriterienkataloge zur Diagnose mit PEM als heute obligatorisch angesehenem Bestandteil verwendet, noch ist der Anteil der jeweiligen Population mit PEM berichtet. Damit ist zweifelhaft, inwieweit tatsächlich Patientinnen und Patienten mit ME/CFS an diesen Studien teilgenommen haben. Die Evidenzkartierung wurde deshalb auf die verbleibenden 8 Studien beschränkt. Aus diesen Studien ließen sich Aussagen zu den 7 Interventionen kognitive Verhaltenstherapie (CBT), Aktivierungstherapie (GET), Selbstmanagement (Pacing), Lightning Process, Vitamin D, Valganciclovir und Rituximab machen, vor allem im Vergleich zur Standardversorgung. Lediglich zu CBT und GET zeigten sich in jeweils 2 Studien statistisch signifikante Effekte zugunsten der Intervention im Vergleich zur Standardversorgung. Für diese beiden Interventionen wurden eigene Nutzenbewertungen durchgeführt.

Für Patientinnen und Patienten mit leichtem bis moderatem ME/CFS-Schweregrad ließ sich in den Nutzenbewertungen auf Basis von 2 randomisierten Studien für einen kurz- und mittelfristigen Zeitraum ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) für einen Nutzen der CBT im Vergleich zur (fach)ärztlichen Standardversorgung (SMC) feststellen. Für einen längerfristigen Zeitraum liegt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen der CBT im Vergleich zur SMC vor. Eine Nutzensaussage für die Anwendung der CBT bei Patientinnen und Patienten mit höherem ME/CFS-Schweregrad ist aufgrund fehlender Daten nicht möglich.

Für den Vergleich der GET gegen die SMC war für Patientinnen und Patienten mit leichtem bis moderatem ME/CFS-Schweregrad zusammenfassend keine verlässliche Abwägung von Nutzen und Schaden der GET möglich. Die vorliegenden Studiendaten weisen zwar auf Vorteile der GET für einzelne Endpunkte hin, das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen kann jedoch nicht abschließend beurteilt werden. Zum einen wurde dieses Risiko in der Anhörung zum Vorbericht herausgestellt, wobei unklar blieb, ob sich diese Berichte auf eine nicht sachgemäße Anwendung der GET beziehen. Zum anderen sind die in den vorliegenden Studien erhobenen Daten nicht ausreichend aussagefähig, um einen relevanten Nachteil durch schwerwiegende Nebenwirkungen der GET auszuschließen. Eine Nutzensaussage für die Anwendung der GET bei Patientinnen und Patienten mit höherem ME/CFS-Schweregrad ist aufgrund fehlender Daten nicht möglich.

Gesundheitsinformation

Aus der Ermittlung von Erfahrungen von Patientinnen und Patienten mit ME/CFS ließen sich umfangreiche Schlussfolgerungen zu Informationsbedürfnissen, zu Sichtweisen und Erfahrungen ableiten. Patientinnen, Patienten und ihre Angehörigen berichten sowohl in der

gesundheitlichen Versorgung als auch im beruflichen und privaten Umfeld über viele Missverständnisse, Hürden und Stigmatisierungen, die eine zusätzliche Belastung bedeuten.

Diese Ergebnisse waren Ausgangspunkt für die Erstellung der Gesundheitsinformation. Zur inhaltlichen Beantwortung der aufgeworfenen Fragen wurden vornehmlich die Ergebnisse der Berichtsteile aktueller Wissensstand, Evidenzkartierung von Therapieoptionen und Nutzenbewertungen herangezogen. Die Gesundheitsinformation umfasst 4 Texte, die einen Überblick über die Erkrankung geben und für Betroffene und Angehörige insbesondere die Themen „Diagnose“, „Behandlung“ und „Unterstützung im Alltag“ vertiefen. Sie können zudem in der breiten Öffentlichkeit das Verständnis für Menschen mit ME/CFS befördern.

Handlungsempfehlungen

Zur Verbesserung der Versorgung und der allgemeinen Lebenssituation von Patientinnen und Patienten mit ME/CFS sollten verschiedene Elemente kombiniert werden. Dazu gehört kurzfristig die Verstärkung von sachlicher Aufklärung sowohl für Betroffene als auch für die breite Öffentlichkeit und die Integration entsprechender Lehrinhalte in die Aus- und Weiterbildung von Gesundheitsberufen.

Voraussetzung für erfolgversprechende Forschung ist die Festlegung und internationale Konsentierung der Diagnosekriterien mit möglichst klaren diagnostischen Parametern. Darauf aufbauend sind verstärkte Forschungsanstrengungen zur Klärung der Ätiologie, zur Therapie von ME/CFS und zur Gestaltung der Versorgung angezeigt. Auf allen diesen Gebieten gibt es zurzeit zu wenig interdisziplinäre Forschung. Im Rahmen geeigneter Studien sollte aber dem Potenzial für einen Nutzen und ebenso möglichen Schäden von aktivierenden Therapien wie der GET nachgegangen werden. Dabei sollte auch geklärt werden, ob ein Schadenspotenzial primär auf eine nicht sachgerechte Ausgestaltung der Therapie der Betroffenen im Einzelfall zurückzuführen ist. Eine erste Studie zur Verbesserung der Versorgung mit einem speziell auf ME/CFS angepassten Rehabilitationskonzept ist in Deutschland bereits gestartet. Vor dem Hintergrund fehlender Evidenz erscheint es darüber hinaus geboten, in vergleichenden Studien den Nutzen und Schaden von Pacing zu untersuchen.

Bis zum Vorliegen ausreichender Studienergebnisse ist die Entscheidung für oder gegen eine spezifische, insbesondere aktivierende Therapie umso mehr individuell nach adäquater Aufklärung über mögliche Vor- und Nachteile sowie unter Berücksichtigung persönlicher Präferenzen zu treffen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	iv
Tabellenverzeichnis	xiii
Abbildungsverzeichnis	xvi
Abkürzungsverzeichnis	xviii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	2
3 Methoden für den aktuellen Wissensstand, die Evidenzkartierung von Therapieoptionen und die Gesundheitsinformation	3
4 Ergebnisse des aktuellen Wissensstands, der Evidenzkartierung von Therapieoptionen und der Gesundheitsinformation	4
4.1 Ergebnisse der gemeinsamen Informationsbeschaffung	4
4.2 Aktueller Wissensstand	4
4.2.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung für den aktuellen Wissensstand	4
4.2.2 Ergebnisse zu den Themen des aktuellen Wissensstands	4
4.2.2.1 Begriffsbestimmung.....	4
4.2.2.2 Beschwerden / Symptome.....	5
4.2.2.3 Diagnostik	11
4.2.2.4 Ätiologie / Ursachen	21
4.2.2.5 Epidemiologische und versorgungsrelevante Aspekte	24
4.2.3 Zusammenfassung	30
4.3 Evidenzkartierung von Therapieoptionen	32
4.3.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung für die Evidenzkartierung.....	32
4.3.2 Ergebnisse zu Therapieoptionen	33
4.3.2.1 Datengrundlage und -extraktion.....	33
4.3.2.2 Nicht medikamentöse Interventionen	34
4.3.2.2.1 CBT (kognitive Verhaltenstherapie).....	41
4.3.2.2.2 GET (Aktivierungstherapie)	47
4.3.2.2.3 Selbstmanagement	51
4.3.2.2.4 Lightning Process	53
4.3.2.2.5 Vitamin D	54
4.3.2.3 Medikamentöse Interventionen	55
4.3.2.3.1 Valganciclovir	58

4.3.2.3.2	Rituximab	58
4.3.3	Zusammenfassung	59
4.3.4	Auswahl der Therapieverfahren für die Nutzenbewertungen.....	62
4.4	Gesundheitsinformation: Ermittlung von Erfahrungen und des Informationsbedarfs	64
4.4.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung	64
4.4.2	Charakteristika der eingeschlossenen qualitativen Studien	64
4.4.3	Ergebnisse zu den Erfahrungen und dem Informationsbedarf (Ergebnisse der qualitativen Studien).....	64
4.4.3.1	Erfahrungen Erwachsener mit ME/CFS.....	64
4.4.3.2	Erfahrungen Kinder und Jugendlicher mit ME/CFS	73
4.4.3.3	Informationsbedürfnisse zu ME/CFS.....	78
4.4.4	Zusammenfassung	82
4.4.5	Erstellung der Gesundheitsinformation	82
5	Nutzenbewertungen	86
5.1	Methoden.....	86
5.2	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	88
5.3	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	88
5.4	Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte	98
5.5	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	102
5.5.1	Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials....	102
5.5.2	Bewertung endpunktspezifischer Kriterien des Verzerrungspotenzials	103
5.6	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	103
5.6.1	Ergebnisse zu Fatigue / Anfälligkeit für Fatigue.....	103
5.6.2	Ergebnisse zu Schlafqualität	112
5.6.3	Ergebnisse zu Schmerzen	116
5.6.4	Ergebnisse zu Aktivitätslevel	117
5.6.5	Ergebnisse zur körperlichen Funktion	121
5.6.6	Ergebnisse zur körperlichen Leistungsfähigkeit.....	128
5.6.7	Ergebnisse zur kognitiven Funktion.....	133
5.6.8	Ergebnisse zur sozialen Teilhabe	135
5.6.9	Ergebnisse zum psychischen Status	140
5.6.10	Ergebnisse zum allgemeinen Beschwerdebild.....	146
5.6.11	Ergebnisse zur Post-exertional Malaise bzw. Krankheitsgefühl nach Anstrengung.....	152
5.6.12	Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität	154

5.6.13	Ergebnisse zur Gesamtmortalität / Gesamtüberleben	155
5.6.14	Ergebnisse zu (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen.....	155
5.6.15	Sensitivitätsanalysen	157
5.6.16	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	159
5.7	Bewertung der im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Argumente zur GET..	160
5.8	Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse	160
6	Diskussion / Einordnung des Arbeitsergebnisses.....	165
6.1	Feststellung der Diagnose ME/CFS.....	165
6.2	Studiendaten zu möglichen Schäden wie induzierter PEM.....	166
6.3	ME/CFS-Schweregrad der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer.....	166
6.4	Vergleich der Ergebnisse mit anderen HTA-Berichten	167
6.5	Überblick über die aktuellen Empfehlungen internationaler Leitlinien	169
6.6	Vergleich von CBT versus GET	173
6.7	Umgang mit kritischen Anmerkungen zu ME/CFS-Studien	173
6.8	Nachverfolgung der Patientenberichte über mögliche schwerwiegende Schäden durch aktivierende Therapien.....	176
7	Fazit	177
	Details des Berichts.....	180
A1	Projektverlauf	180
A1.1	Zeitlicher Verlauf des Projekts	180
A1.2	Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf	181
A1.2.1	Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan 1.0	181
A1.2.2	Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht	184
A2	Methodik gemäß Berichtsplan 1.0	188
A2.1	Aktueller Wissensstand	188
A2.1.1	Kriterien für den Einschluss von Quellen in die Untersuchung.....	188
A2.1.1.1	Population	188
A2.1.1.2	Themen.....	188
A2.1.1.3	Studientypen	188
A2.1.1.4	Publikationssprache.....	189
A2.1.1.5	Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien.....	189
A2.1.1.6	Einschluss von Quellen, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	189
A2.1.2	Informationsbeschaffung	189
A2.1.2.1	Umfassende Informationsbeschaffung.....	189
A2.1.2.2	Weitere Suchquellen	190

A2.1.3	Informationsbewertung und -synthese.....	190
A2.2	Evidenzkartierung versorgungsrelevanter Therapieoptionen.....	191
A2.2.1	Kriterien für den Einschluss von Quellen in die Untersuchung.....	191
A2.2.1.1	Population	191
A2.2.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention.....	191
A2.2.1.3	Patientenrelevante Endpunkte	192
A2.2.1.4	Studientypen	192
A2.2.1.5	Publikationssprache.....	192
A2.2.1.6	Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien.....	192
A2.2.1.7	Einschluss von Quellen, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	193
A2.2.2	Informationsbeschaffung	193
A2.2.3	Informationsbewertung und -synthese.....	193
A2.3	Nutzenbewertung.....	194
A2.3.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung.....	194
A2.3.1.1	Population	194
A2.3.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention.....	194
A2.3.1.3	Patientenrelevante Endpunkte	194
A2.3.1.4	Studientypen	194
A2.3.1.5	Studiendauer	195
A2.3.1.6	Publikationssprache.....	195
A2.3.1.7	Publikationszeitraum	195
A2.3.1.8	Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien.....	195
A2.3.1.9	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	196
A2.3.2	Informationsbeschaffung	196
A2.3.2.1	Umfassende Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten	196
A2.3.2.2	Umfassende Informationsbeschaffung von Studien	196
A2.3.3	Informationsbewertung und -synthese.....	197
A2.3.3.1	Darstellung der Einzelstudien	197
A2.3.3.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse	198
A2.3.3.3	Metaanalysen	199
A2.3.3.4	Sensitivitätsanalysen	200
A2.3.3.5	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	200
A2.3.3.6	Aussagen zur Beleglage	201

A2.4	Gesundheitsinformation	202
A2.4.1	Beschaffung und Bewertung der Quellen zu Wissensstand und Therapieoptionen.....	202
A2.4.2	Ermittlung von Erfahrungen und des Informationsbedarfs.....	202
A2.4.2.1	Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien für qualitative Studien	202
A2.4.2.2	Informationsbeschaffung.....	203
A2.4.2.2.1	Fokussierte Informationsbeschaffung von qualitativen Studien	203
A2.4.2.2.2	Weitere Suchquellen	203
A2.4.2.3	Informationsbewertung und -synthese	204
A2.4.3	Erstellung der Texte	204
A2.4.4	Nutzertestungen	204
A3	Details zur Informationsbeschaffung und zur Qualitätsbewertung der systematischen Übersichten	206
A3.1	Gemeinsame Informationsbeschaffung zum aktuellen Wissensstand, zur Evidenzkartierung von Therapieoptionen und zur Gesundheitsinformation	206
A3.1.1	Primäre Informationsquellen	206
A3.1.1.1	Bibliografische Datenbanken	206
A3.1.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	208
A3.1.2.1	Fokussierte Informationsbeschaffung zur Versorgungssituation in Deutschland.....	209
A3.1.2.2	Orientierende Suchen.....	210
A3.1.2.3	Anhörungen.....	210
A3.1.2.4	Gezielte Suche	210
A3.1.3	Resultierender Studienpool	210
A3.1.3.1	Studienpool Aktueller Wissensstand	210
A3.1.3.2	Studienpool Evidenzkartierung von Therapieoptionen.....	218
A3.2	Ergebnisse der Informationsbeschaffung zur Gesundheitsinformation: Ermittlung von Erfahrungen und des Informationsbedarfs (qualitative Forschung)	218
A3.2.1	Bibliografische Recherche nach qualitativen Studien.....	218
A3.2.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken.....	219
A3.2.3	Resultierender Studienpool: qualitative Studien.....	219
A3.3	Informationsbeschaffung zu den Nutzenbewertungen	220
A3.3.1	Umfassende Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten	220
A3.3.2	Umfassende Informationsbeschaffung	220
A3.3.2.1	Primäre Informationsquellen.....	221

A3.3.2.1.1	Bibliografische Datenbanken	221
A3.3.2.1.2	Studienregister.....	222
A3.3.2.2	Weitere Informationsquellen und Suchtechniken	223
A3.3.2.2.1	Anwendung weiterer Suchtechniken	223
A3.3.2.2.2	Zusätzliche relevante Dokumente.....	223
A3.3.3	Resultierender Studienpool	223
A3.3.4	Studien ohne berichtete Ergebnisse.....	224
A3.4	Bewertung der Qualität der Quellen.....	225
A3.4.1	Bewertung der Qualität der Evidenzgrundlage für die Evidenzkartierung	225
A3.4.2	Bewertung der Qualität der Basis-SÜ für die Nutzenbewertungen	225
A4	Auswahl von Studien aus der aktuellen Forschung zur Ätiologie von ME/CFS	226
A5	Würdigung der Anhörungen	237
A5.1	Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan	237
A5.2	Würdigung der Anhörung zum Vorbericht	251
A6	Literatur.....	260
A7	Studienlisten.....	284
A7.1	Liste der gesichteten systematischen Übersichten für die Nutzenbewertungen.....	284
A7.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche für die Nutzenbewertungen.....	284
A8	Suchstrategien	286
A8.1	Gemeinsame Informationsbeschaffung zum aktuellen Wissensstand, zur Evidenzkartierung von Therapieoptionen und zur Gesundheitsinformation	286
A8.2	Suche nach qualitativer Forschung (Informationsbeschaffung zur Gesundheitsinformation).....	289
A8.3	Suche für die Nutzenbewertungen	290
A9	Gesundheitsinformation (finale Version)	296
A10	Leitfaden Nutzertestung	322
A11	Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen.....	324

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über Kriterienkataloge zur Diagnose von ME/CFS mit obligatorischen und fakultativen Symptomen sowie Ausschlusskriterien.....	13
Tabelle 2: In die Evidenzkartierung eingeschlossene und herangezogene RCTs zu nicht medikamentösen Interventionen	36
Tabelle 3: Charakteristika der herangezogenen nicht medikamentösen RCTs aus NICE 2021	37
Tabelle 4: Übersicht der in NICE 2021 berichteten Effekte in nicht medikamentösen Studien – Vergleich CBT vs. SMC.....	42
Tabelle 5: Übersicht der in NICE 2021 berichteten Effekte in nicht medikamentösen Studien – Vergleich CBT vs. GET.....	44
Tabelle 6: Übersicht der in NICE 2021 berichteten Effekte in nicht medikamentösen Studien – Vergleich CBT vs. Selbstmanagement	46
Tabelle 7: Übersicht der in NICE 2021 berichteten Effekte in nicht medikamentösen Studien – Vergleich GET vs. SMC.....	48
Tabelle 8: Übersicht der in NICE 2021 berichteten Effekte in nicht medikamentösen Studien – Vergleich GET vs. Selbstmanagement	50
Tabelle 9: Übersicht der in NICE 2021 berichteten Effekte in nicht medikamentösen Studien – Vergleich Selbstmanagement vs. SMC	52
Tabelle 10: Übersicht der in NICE 2021 berichteten Effekte in nicht medikamentösen Studien – Vergleich The Lightning Process + SMC vs. SMC	54
Tabelle 11: Übersicht der in NICE 2021 berichteten Effekte in nicht medikamentösen Studien – Vergleich Vitamin D vs. Placebo	55
Tabelle 12: In die Evidenzkartierung eingeschlossene und herangezogene RCTs zu medikamentösen Interventionen	56
Tabelle 13: Charakteristika der herangezogenen medikamentösen RCTs aus NICE 2021	57
Tabelle 14: Übersicht der in NICE 2021 berichteten Effekte in medikamentösen Studien – Vergleich Valganciclovir vs. Placebo	58
Tabelle 15: Übersicht der in NICE 2021 berichteten Effekte in medikamentösen Studien – Vergleich Rituximab vs. Placebo	59
Tabelle 16: Übersicht der Instrumente für die Erhebung einzelner Endpunkte der herangezogenen Studien	61
Tabelle 17: Zusammenfassung der Effekte für CBT, GET und Selbstmanagement	63
Tabelle 18: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen RCTs	91
Tabelle 19: Charakterisierung der eingeschlossenen RCTs	93
Tabelle 20: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den RCTs	95
Tabelle 21: Charakterisierung der Studienpopulationen	96
Tabelle 22: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte	100

Tabelle 23: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial.....	102
Tabelle 24: Ergebnisse (CBT vs. SMC) – Fatigue (CFQ).....	105
Tabelle 25: Ergebnisse (GET vs. SMC) – Fatigue (CFQ).....	109
Tabelle 26: Ergebnisse (CBT vs. SMC) – Schlafqualität (JSEQ).....	113
Tabelle 27: Ergebnisse (GET vs. SMC) – Schlafqualität (JSEQ).....	115
Tabelle 28: Ergebnisse (CBT vs. SMC) – Schmerzen	116
Tabelle 29: Ergebnisse (GET vs. SMC) – Schmerzen.....	117
Tabelle 30: Ergebnisse (CBT vs. SMC) – Aktivitätslevel (Aktigrafie)	119
Tabelle 31: Ergebnisse (GET vs. SMC) – Aktivitätslevel (IPAQ).....	120
Tabelle 32: Ergebnisse (CBT vs. SMC) – körperliche Funktion (SF-36 PF).....	122
Tabelle 33: Ergebnisse (GET vs. SMC) – körperliche Funktion (SF-36 PF).....	126
Tabelle 34: Ergebnisse (CBT vs. SMC) – körperliche Leistungsfähigkeit.....	130
Tabelle 35: Ergebnisse (GET vs. SMC) – körperliche Leistungsfähigkeit (6MWT).....	132
Tabelle 36: Ergebnisse (CBT vs. SMC) – Kognitive Funktion.....	133
Tabelle 37: Ergebnisse (GET vs. SMC) – Kognitive Funktion	134
Tabelle 38: Ergebnisse (CBT vs. SMC) – soziale Teilhabe (WSAS).....	136
Tabelle 39: Ergebnisse (GET vs. SMC) – Soziale Teilhabe (WSAS)	139
Tabelle 40: Ergebnisse (CBT vs. SMC) – psychischer Status (Symptom Checklist-90)	141
Tabelle 41: Ergebnisse (CBT vs. SMC) – psychischer Status (HADS Subskalen Angst und Depression).....	142
Tabelle 42: Ergebnisse (GET vs. SMC) – psychischer Status (HADS Subskalen Angst und Depression).....	144
Tabelle 43: Ergebnisse (CBT vs. SMC) – Allgemeines Beschwerdebild (CGI-Allgemeiner Gesundheitszustand)	148
Tabelle 44: Ergebnisse (GET vs. SMC) – Allgemeines Beschwerdebild (CGI-Allgemeiner Gesundheitszustand)	150
Tabelle 45: Ergebnisse (GET vs. SMC) – Allgemeines Beschwerdebild (CGI-ME/CFS- Symptome)	151
Tabelle 46: Ergebnisse (CBT vs. SMC) – PEM bzw. Krankheitsgefühl nach Anstrengung	153
Tabelle 47: Ergebnisse (GET vs. SMC) – PEM bzw. Krankheitsgefühl nach Anstrengung	154
Tabelle 48: Ergebnisse (CBT vs. SMC) – (nicht) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.156	
Tabelle 49: Ergebnisse (GET vs. SMC) – (nicht) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	157
Tabelle 50: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.....	163
Tabelle 51: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Quellen zum aktuellen Wissensstand	189
Tabelle 52: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Quellen in die Evidenzkartierung	192

Tabelle 53: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss in die Nutzenbewertung	195
Tabelle 54: Regelmäßig abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit.....	201
Tabelle 55: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von qualitativen Studien in die Gesundheitsinformation	203
Tabelle 56: Durch die umfassende Literaturrecherche eingeschlossene relevante systematische Übersichten	208
Tabelle 57: Für den aktuellen Wissensstand herangezogene Quellen.....	211
Tabelle 58: Berücksichtigte Evidenzgrundlage für die Evidenzkartierung.....	218
Tabelle 59: Eingeschlossene qualitative Studien	220
Tabelle 60: Berücksichtigte Basis-SÜ	220
Tabelle 61: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	223
Tabelle 62: Zusätzlich identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente	223
Tabelle 63: Studienpool der Nutzenbewertungen.....	224
Tabelle 64: In der Informationsbeschaffung identifizierte RCTs ohne berichtete Ergebnisse.....	224
Tabelle 65: Qualitätsbewertung gemäß Oxman & Guyatt.....	225
Tabelle 66: Bewertung der Informationsbeschaffung zur systematischen Übersicht NICE 2021	225
Tabelle 67: Würdigung der Argumente aus Stellungnahmen zum Berichtsplan, die keine Konsequenzen für den Vorbericht hatten.....	239

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Forest Plot zum Endpunkt Fatigue (MWD) nach 24 Wochen bzw. 6 Monaten (CBT versus SMC)	107
Abbildung 2: Forest Plot zum Endpunkt Fatigue (SMD) nach 24 Wochen bzw. 6 Monaten (CBT versus SMC)	107
Abbildung 3: Forest Plot zum Endpunkt Fatigue (MWD) nach 12 Wochen (GET versus SMC)	111
Abbildung 4: Forest Plot zum Endpunkt Fatigue (SMD) nach 12 Wochen (GET versus SMC)	111
Abbildung 5: Forest Plot zum Endpunkt Fatigue (MWD adjustiert) nach 12 bzw. 15 Monaten (GET versus SMC).....	111
Abbildung 6: Forest Plot zum Endpunkt Fatigue (MWD unadjustiert) nach etwa 12 bzw. 15 Monaten (GET versus SMC).....	111
Abbildung 7: Forest Plot zum Endpunkt körperliche Funktion (MWD) nach 24 Wochen bzw. 6 Monaten (CBT versus SMC)	124
Abbildung 8: Forest Plot zum Endpunkt körperliche Funktion (SMD) nach 24 Wochen bzw. 6 Monaten (CBT versus SMC)	124
Abbildung 9: Forest Plot zum Endpunkt körperliche Funktion (MWD) nach 12 Wochen (GET versus SMC)	128
Abbildung 10: Forest Plot zum Endpunkt körperliche Funktion (SMD) nach 12 Wochen (GET versus SMC)	128
Abbildung 11: Forest Plot zum Endpunkt körperliche Funktion nach 12 bzw. 15 Monaten (GET versus SMC)	128
Abbildung 12: Forest Plot zum Endpunkt psychischer Status (HADS Subskala Angst; MWD) nach 12 Wochen (GET versus SMC)	146
Abbildung 13: Forest Plot zum Endpunkt psychischer Status (HADS Subskala Depression; MWD) nach 12 Wochen (GET versus SMC)	146
Abbildung 14: Forest Plot zum Endpunkt psychischer Status (HADS Subskala Depression; SMD) nach 12 Wochen (GET versus SMC).....	146
Abbildung 15: Forest Plot zum Endpunkt allgemeines Beschwerdebild (OR adjustiert) nach 12 Wochen (GET versus SMC)	152
Abbildung 16: Forest Plot zum Endpunkt allgemeines Beschwerdebild (OR adjustiert) nach etwa 12 bzw. 15 Monaten (GET versus SMC)	152
Abbildung 17: Forest Plot zu Szenario 1 der Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt Fatigue (CBT versus SMC)	158
Abbildung 18: Forest Plot zu Szenario 2 der Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt Fatigue (CBT versus SMC)	159

Abbildung 19: Ergebnis der Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion 207

Abbildung 20: Ergebnis der fokussierten Suche und der Studienselektion zur Versorgungssituation in Deutschland 209

Abbildung 21: Ergebnis der fokussierten Literaturrecherche nach qualitativen Studien und der Studienselektion 219

Abbildung 22: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion 222

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWT	6-Minuten-Gehtest
AdR	Adrenorezeptoren
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
Alx	Augmentation Index
AMSTAR	A Measurement Tool for the Assessment of Multiple Systematic Reviews
APT	Adaptive Pacing-Therapie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CASP	Critical Appraisal Skills Programme
CBT	Cognitive behavioral Therapy (kognitive Verhaltenstherapie)
CCC	Canadian Consensus Criteria (kanadische Konsensuskriterien)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CFQ	Chalder Fatigue Questionnaire
CFS	Chronic Fatigue Syndrome
CGI	Clinical Global Impression
CIS	Checklist Individual Strength
COVID	Coronavirus Disease
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EBV	Epstein-Barr-Virus
EQ-5D / -6D	European Quality of Life 5 / 6 Dimensions-Fragebogen
EUROMENE	European Network on ME/CFS
FEM	Modell mit festem (gemeinsamem) Effekt
FMD	Flow-mediated Dilation
GAT	Graded Activity Therapy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GET	Graded Exercise Therapy (Aktivierungstherapie)
GPCR	G-Protein-gekoppelte Rezeptoren
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HHV	humanes Herpesvirus
HLA	humane Leukozytenantigene
HPV	humanes Papillomvirus

Abkürzung	Bedeutung
HRQoL	Health-related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
HTA	Health Technology Assessment
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IgG	Immunglobulin G
IoM	Institute of Medicine
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRR	Incidence Rate Ratio
ITT	Intention to treat
JSEQ	Jenkins Sleep Evaluation Questionnaire
KI	Konfidenzintervall
mAChR	muskarinische Acetylcholinrezeptoren
ME	Myalgische Enzephalomyelitis
ME / CFS	Myalgische Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome
ME-ICC	International Consensus Criteria for ME (internationale Konsensuskriterien für ME)
MID	Minimal important Difference
MWD	Mittelwertdifferenz
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NK-Zellen	natural Killer-Zellen
OR	Odds Ratio
PBMC	mononukleäre Zellen des peripheren Blutes
PCS	Post-COVID-Syndrom
PEM	Post-exertional Malaise
PENE	Post-exertional neuroimmune Exhaustion
PHQ-15	Patient Health Questionnaire-15
PORH	Post-occlusive reactive Hyperemia
POTS	posturales Tachykardiesyndrom
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
REM	Modell mit zufälligen Effekten
RHI	reaktiver Hyperämie-Index
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2

Abkürzung	Bedeutung
SCL-90	Symptom Checklist-90
SEID	Systemic exertion intolerance disease
SF-36 PF	Short Form-36 Physical Function
SIP 8	Sickness Impact Profile 8
SMC	(fach)ärztliche Standardversorgung
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SNP	Single nucleotide Polymorphisms
SÜ	systematische Übersicht
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WSAS	Work and Social Adjustment Scale

1 Hintergrund

Das Europäische Parlament hat einen Entschließungsantrag zum Krankheitsbild Myalgische Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) angenommen und darin die Mitgliedsstaaten u. a. zur verstärkten Unterstützung von biomedizinischen Forschungsaktivitäten zur Erkrankung aufgefordert [1]. Im Rahmen der Umsetzung des Beschlusses des Europäischen Parlaments hat das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) im Februar 2021 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt, den aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand zum Thema ME/CFS fachlich und allgemein verständlich aufzuarbeiten und die Ergebnisse zu veröffentlichen. Im Bericht wird die Aufarbeitung des Kenntnisstands in 4 Teilaspekte gegliedert:

- Erstens wird der aktuelle Wissensstand zum Krankheitsbild ME/CFS systematisch aufgearbeitet. Dies umfasst eine Darstellung von Ergebnissen zu den folgenden Themen:
 - Beschwerden / Symptome (beinhaltet u. a. Beschreibung relevanter Symptome, Schwere der und Belastung durch die Krankheit, Beschreibung des Krankheitsverlaufs, Folgen der Erkrankung etc.)
 - Diagnostik (Darstellung aktueller Kriterienkataloge zur Diagnose bspw. gemäß den veröffentlichten Leitlinien)
 - Ätiologie / Ursachen
 - epidemiologische und versorgungsrelevante Aspekte (u. a. Informationen über die Anzahl der Personen, die zur Zielpopulation gehören, einschließlich Informationen über Inzidenz der Zielerkrankung, Versorgungsdichte etc.)
- Zweitens umfasst der Bericht eine Evidenzkartierung (d. h. eine Übersicht über die Datenlage) von versorgungsrelevanten Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit ME/CFS.
- Drittens erfolgen auf Basis der Evidenzkartierung zusätzlich Nutzenbewertungen für 2 spezifische Therapieverfahren für Patientinnen und Patienten mit ME/CFS.
- Viertens wird eine Gesundheitsinformation erstellt, welche das relevante Wissen in verständlicher Weise vermittelt. Die Gesundheitsinformation wird in Nutzertestungen geprüft und wird sowohl im Bericht als auch auf der Webseite www.gesundheitsinformation.de veröffentlicht.

2 Fragestellung

Die Ziele des vorliegenden Projekts sind

- die systematische Aufarbeitung des aktuellen Wissensstands zum Krankheitsbild ME/CFS,
- eine Evidenzkartierung versorgungsrelevanter Therapieoptionen,
- auf Basis der Evidenzkartierung sich ergebende Nutzenbewertungen zu 2 spezifischen Therapieverfahren sowie
- die Erstellung einer Gesundheitsinformation, welche das relevante Wissen in allgemein verständlicher Weise vermittelt.

3 Methoden für den aktuellen Wissensstand, die Evidenzkartierung von Therapieoptionen und die Gesundheitsinformation

Die Zielpopulation des vorliegenden Berichts bildeten Patientinnen und Patienten mit ME/CFS.

Für den aktuellen Wissensstand wurden folgende Themen betrachtet:

- Beschwerden / Symptome
- Diagnostik
- Ätiologie / Ursachen
- epidemiologische und versorgungsrelevante Aspekte

Für die Evidenzkartierung wurden Ergebnisse zur Untersuchung von Optionen der Therapie und Rehabilitation für eine ME/CFS-Erkrankung betrachtet.

Für die Gesundheitsinformation wurden neben den Ergebnissen und den einbezogenen Quellen der anderen Berichtsteile auch Ergebnisse zu Erwartungen, subjektiven Erfahrungen und individuellem Handeln von Patientinnen und Patienten mit ME/CFS aus der qualitativen Forschung betrachtet. Zudem wurden punktuell ergänzende Informationen mittels gezielter Suche recherchiert, z. B. zu Versorgungsleistungen.

Es wurde eine gemeinsame bibliografische Recherche nach systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase, PsycInfo und HTA Database für alle Berichtsteile durchgeführt. Für die Evidenzkartierung wurde geprüft, ob mindestens 1 hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Studienpool als Grundlage verwendet werden kann. Eine solche systematische Übersicht lag vor und wurde als Evidenzgrundlage verwendet.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte regelhaft von 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Darüber hinaus erfolgten weitere Suchen zur Ergänzung der bibliografischen Recherche nach systematischen Übersichten, bspw. nach evidenzbasierten Leitlinien oder Primärstudien. Im Anschluss an die Veröffentlichung des Berichtsplans und des Vorberichts erfolgte jeweils eine Anhörung, in der auf weitere Informationsquellen hingewiesen werden konnte.

Die Auswahl dieser Quellen wurde durch 1 Person vorgenommen, die Qualitätssicherung des Ergebnisses erfolgte durch eine 2. Person.

Die Datenextraktion erfolgte in Textform oder in Tabellen. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Themen bzw. Endpunkten geordnet beschrieben und in Form einer deskriptiven Zusammenfassung fachlich aufgearbeitet.

4 Ergebnisse des aktuellen Wissensstands, der Evidenzkartierung von Therapieoptionen und der Gesundheitsinformation

4.1 Ergebnisse der gemeinsamen Informationsbeschaffung

Die gemeinsame Informationsbeschaffung für den aktuellen Wissensstand, die Evidenzkartierung von Therapieoptionen und die darauf basierenden Inhalte der Gesundheitsinformation ergaben 141 für die Fragestellung des Berichts relevante Quellen. Die letzte Suche nach systematischen Übersichten fand am 10.10.2022 statt und wurde durch weitere Suchen ergänzt.

Für den Fall, dass es zu bestimmten Themengebieten keine oder nicht ausreichende Informationen aus aktuellen systematischen Übersichten gab, wurden weitere Quellen aus ergänzenden Suchen berücksichtigt. Dies war insbesondere für die Themengebiete Ätiologie und Versorgungssituation in Deutschland im Berichtsteil des aktuellen Wissensstands erforderlich (siehe Abschnitt A3.1).

4.2 Aktueller Wissensstand

4.2.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung für den aktuellen Wissensstand

Auf Basis der im Rahmen der gemeinsamen Informationsbeschaffung insgesamt identifizierten Quellen wurden für den Berichtsteil des aktuellen Wissensstands 118 Quellen herangezogen, darunter auch weiterführende Literaturhinweise: 8 systematische Übersichten, 7 Leitlinien / HTA-Berichte, 23 Reviews, 60 Primärstudien, 8 Berichte von Expertenkomitees und Konsensuskonferenzen und 12 sonstige Quellen (siehe auch Tabelle 57).

4.2.2 Ergebnisse zu den Themen des aktuellen Wissensstands

Dieser Berichtsteil beschreibt den aktuellen Wissensstand zum Krankheitsbild ME/CFS zu folgenden Themen: Abschnitt 4.2.2.1 gibt eine Einführung in die Begriffe ME und CFS. Abschnitt 4.2.2.2 beschreibt das Krankheitsbild und stellt die möglichen Symptome und den Krankheitsverlauf dar. Abschnitt 4.2.2.3 gibt einen Überblick über die Diagnose der Erkrankung und stellt eine Auswahl von Kriterienkatalogen zur Diagnose gegenüber. Abschnitt 4.2.2.4 bietet einen Überblick über mögliche Erklärungsansätze für die Mechanismen der Krankheitsentstehung. Abschnitt 4.2.2.5 stellt die Epidemiologie der Erkrankung einschließlich der Prävalenz dar. Der Abschnitt endet mit Darstellungen zu den Kosten/Folgen der Erkrankung sowie zu der medizinischen Versorgung von ME/CFS-Patientinnen und -Patienten primär in Deutschland.

4.2.2.1 Begriffsbestimmung

ME/CFS ist eine zum Teil schwer verlaufende chronische komplexe und systemische Erkrankung [2], welche in der Internationalen Klassifikation der Krankheiten und verwandter

Gesundheitsprobleme ICD-10 und ICD-11 als Erkrankung des Nervensystems geführt wird [3,4]. Zu den Symptomen gehören z. B. erhebliches Krankheitsgefühl nach Anstrengungen, Schlafstörungen, kognitive Störungen und Schmerzen (siehe hierzu auch Abschnitt 4.2.2.2).

Über Patientinnen und Patienten mit einem derartigen Krankheitsbild bzw. mit einer solchen Symptomkonstellation wurde laut Institute of Medicine (IoM) (aktuelle Bezeichnung des Instituts ist National Academy of Medicine) erstmalig in den 1930er-Jahren berichtet. Der Begriff „Myalgische Enzephalomyelitis (ME)“ wurde in den 1950er-Jahren eingeführt, seit den 1960er-Jahren erkennt die Weltgesundheitsorganisation (WHO) ME als eigenständige Krankheit an. Damals wurde eine entzündliche Ursache der Erkrankung vermutet [2].

Der Begriff „Chronic Fatigue Syndrome (CFS)“ wurde in den 1980er-Jahren primär in den USA geprägt. Auslöser hierfür war fehlende Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der zunächst als chronisches Epstein-Barr-Virus-Syndrom bezeichneten Erkrankung und Virusinfektionen [2]. Der Begriff CFS wurde von den US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) vorgeschlagen. Gleichzeitig wurde anerkannt, dass ME außerhalb der USA ein etablierter Begriff einer vergleichbaren Erkrankung ist. Daher wird heute in internationalen Leitlinien der Term ME/CFS als Oberbegriff verwendet (bspw. [5]), welcher auch in diesem Bericht Verwendung findet. Es besteht jedoch noch kein Konsens darüber, ob ME und CFS getrennte Erkrankungen oder unterschiedliche Bezeichnungen für dieselbe Erkrankung sind [2].

4.2.2.2 Beschwerden / Symptome

Dieser Abschnitt stellt die relevantesten Symptome von ME/CFS dar und fußt primär auf den Ergebnissen des Berichts des IoM [2]. Dort wird einschränkend angemerkt, dass die meisten Studien zur Symptombeschreibung den CDC-Kriterienkatalog von Fukuda 1994 [6] verwenden (siehe Abschnitt 4.2.2.3) und somit das Beschwerdebild weiterer Kriterienkataloge für ME/CFS nicht genau abbilden können. Für den vorliegenden Bericht wird aber angenommen, dass sich die grundsätzlichen Aussagen zu den einzelnen Symptomcharakteristika zwischen den einzelnen Kriterienkatalogen übertragen lassen.

Fatigue

Fatigue ist in allen relevanten und aktuellen Kriterienkatalogen für ME/CFS ein zentrales Symptom (siehe Abschnitt 4.2.2.3). Fatigue wird als Erschöpfung, Schwäche und Unfähigkeit, eine Aktivität über eine längere Zeit aufrechtzuerhalten beschrieben [2]. Patientinnen und Patienten mangelt es an Energie, sie können sich nur wenige Minuten bewegen oder stehen und auch kognitive Anstrengungen fallen ihnen schwer. Sie berichten oft über einen raschen Verlust an Muskelkraft oder Ausdauer nach Beginn einer Tätigkeit [5]. Die Fatigue ist nicht das Ergebnis einer anhaltenden oder übermäßigen Anstrengung und kann durch Ruhe nicht wesentlich gemildert werden. Sie führt zu einer erheblichen Verringerung und

Beeinträchtigung der Fähigkeit, berufliche bzw. schulische, soziale und / oder persönliche Aktivitäten auf dem gleichen Niveau wie vor der Erkrankung auszuüben. Im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit anderen durch Fatigue charakterisierten Krankheitsbildern hält die Fatigue bei ME/CFS-Patientinnen und -Patienten länger an und sie weist einen höheren Schweregrad auf [2].

Post-exertional Malaise (PEM)

Nach körperlicher oder kognitiver Anstrengung können sich einige oder alle ME/CFS-Symptome verschlechtern, was zu einer Abnahme des Funktionsniveaus führt. Dies wird als PEM beschrieben und von Patientinnen und Patienten als „Crash“ wahrgenommen. Die PEM umfasst neben einer gesteigerten Fatigue und Funktionseinschränkungen eine Verstärkung der Krankheitssymptomatik, d. h., die Patientinnen und Patienten berichten über ein höheres Ausmaß an grippeähnlichen Symptomen, Schmerzen, kognitiven Störungen, Magen-Darm-Beschwerden und Übelkeit oder Schlafstörungen [2].

Die Auslöser einer PEM, ihr Beginn und ihre Dauer sind individuell unterschiedlich und können im Verlauf der Krankheit variieren. Neben körperlichen und kognitiven Anstrengungen werden auch körperliche Traumata, Infektionen oder emotionale Belastungen als potenzielle Auslöser berichtet. Die Schwere und Dauer der Symptomverschlimmerung sind dabei unabhängig vom Auslöser. Eine PEM beginnt typischerweise erst Stunden oder Tage nach einem Auslöser, manchmal auch unmittelbar danach. Die Dauer einer PEM ist nicht vorhersehbar und kann Stunden, aber auch Wochen und Monate andauern [2].

Eine PEM wird in den aktuellen Kriterienkatalogen als charakteristisches Leitsymptom von ME/CFS gesehen und kann die Unterscheidung von ME/CFS von anderen Erkrankungen, die mit Fatigue einhergehen (bspw. einer multiplen Sklerose), unterstützen. Allerdings ist PEM nicht spezifisch für ME/CFS und wird auch bei anderen Erkrankungen (wie der Tumor-assoziierten Fatigue) beschrieben [7].

Schlafprobleme

Patientinnen und Patienten mit ME/CFS berichten häufig über Schlafprobleme wie Schlaflosigkeit, Schlafstörungen und nicht erholsamer Schlaf. Alle einschlägigen Kriterienkataloge für ME/CFS schließen schlafbezogene Symptome ein, die Mehrzahl der vorgestellten Kriterienkataloge sogar als obligatorisches Symptom (siehe Abschnitt 4.2.2.3). Zu den häufigsten Schlafstörungen bei ME/CFS gehören Schwierigkeiten beim Einschlafen, häufiges oder anhaltendes Wachliegen, frühmorgendliches Erwachen und das Gefühl, nach dem Aufwachen genauso müde zu sein wie vor dem Zubettgehen. Unklar ist, ob es eine ME/CFS-spezifische Schlafstörung gibt (d. h. eine Schlafstörung, die allen ME/CFS-Erkrankten gemeinsam ist) oder ob es verschiedene Störungen gibt, die möglicherweise Untergruppen

von ME/CFS-Patientinnen und -Patienten definieren, da sich in Studien gemessene Schlafparameter bei ME/CFS-Patientinnen und -Patienten uneinheitlich zeigten [8].

Oft werden Schlafprobleme bei ME/CFS auch durch Schlafstörungen wie Schlafapnoe verursacht. Daher fordern die meisten Kriterienkataloge für ME/CFS den Ausschluss anderer Ursachen von Schlafstörungen, bevor die Diagnose ME/CFS gestellt werden kann. Für Schlafstörungen wie Schlafapnoe gibt es wirksame Behandlungen (bspw. kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck), jedoch gibt es wenig Erkenntnisse dazu, ob die Behandlung der Schlafstörungen die ME/CFS-Symptome insgesamt verbessert [2].

(Neuro-)Kognitive Symptome

Beeinträchtigungen der kognitiven Funktionen gehören zu den häufigsten Symptomen von ME/CFS. Eine verlangsamte Informationsverarbeitung wird als das am häufigsten identifizierte neurokognitive Symptom von ME/CFS beschrieben [2]: Patientinnen und Patienten berichten von verlangsamtem Denken und verarbeiten Informationen langsamer als gesunde Kontrollpersonen, unabhängig von ihren intellektuellen Fähigkeiten. Infolge der verlangsamten Informationsverarbeitung berichten Patientinnen und Patienten des Weiteren über Konzentrations- und Aufmerksamkeitsdefizite, Gedächtnisstörungen (primär des Arbeitsgedächtnisses, aber auch des Langzeitgedächtnisses) und Wortfindungsstörungen.

Die kognitiven Symptome von ME/CFS haben ähnliche Auswirkungen auf das Funktionsniveau von Patientinnen und Patienten wie die somatischen Symptome. Insbesondere können sie zu beruflichen bzw. schulischen Problemen (bis zur Arbeits-/Schulunfähigkeit) führen und auch die Teilhabe am sozialen Leben deutlich beeinträchtigen.

Orthostatische Intoleranz

Unter orthostatischer Intoleranz wird das Auftreten vegetativer Symptome (wie Zittern, Blutdruckabfall, Schweißausbrüche, Übelkeit oder Herzasen) bei einer aufrechten Körperhaltung beschrieben. Die häufigste Form der orthostatischen Intoleranz bei ME/CFS ist das posturale Tachykardiesyndrom (POTS), eine Kreislaufdysregulation, welche durch einen übermäßigen Pulsanstieg im Stehen bei kaum verändertem mittleren Blutdruck gekennzeichnet ist. Es zeigen sich Beschwerden wie Schwindel, Herzasen, Benommenheit, Kopfschmerzen und gegebenenfalls Bewusstlosigkeit. Die Symptome der orthostatischen Intoleranz scheinen in Verbindung zu einer veränderten autonomen Herzregulation von ME/CFS-Patientinnen und -Patienten zu stehen [9].

Zur Behandlung der orthostatischen Intoleranz sind eine erhöhte Natrium- und Flüssigkeitszufuhr sowie pharmakologische Therapien mit Glukokortikoiden in der Diskussion. Die Aussagen zur Wirksamkeit dieser Therapien sind aber nicht eindeutig [2].

Schmerzen

Schmerzen sind ein in mehreren Kriterienkatalogen aufgeführtes Symptom von ME/CFS (siehe Abschnitt 4.2.2.3). Häufig sind Schmerzen bei ME/CFS auch Bestandteil einer PEM, d. h., sie werden durch eine körperliche und / oder kognitive Aktivität ausgelöst oder verschlimmert.

Die in den Kriterienkatalogen für ME/CFS beschriebenen Symptome umfassen eine Vielzahl unterschiedlicher Schmerzbeschwerden, wie Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen, schmerzhafte Lymphknoten, Bauchschmerzen und Halsschmerzen wie auch wandernde Schmerzen. Zusätzlich können auch chronische Schmerzen hinter den Augen, Nackenschmerzen oder neuropathische Schmerzen auftreten. Die individuellen Erfahrungen mit Schmerzen sind dabei sehr unterschiedlich, allerdings gibt es noch keine ausreichenden Erkenntnisse, ob sich die Schmerzbeschreibungen von ME/CFS-Patientinnen und -Patienten von Personen mit anderen Krankheiten (wie bspw. Fibromyalgie) und gesunden Kontrollpersonen unterscheiden [2].

Erkältungssymptome

Des Weiteren werden häufig Symptome genannt, wie sie bei Erkältungen, Grippe und ähnlichen Infektionserkrankungen auftreten. Hierzu zählen geschwollene und empfindliche Achsel- oder Halslymphknoten, Schüttelfrost oder Fieber. Auch wird von einer erhöhten Infektionsanfälligkeit bei ME/CFS berichtet. Ähnlich den Schmerzbeschwerden verschlimmern sich diese Symptome im Rahmen einer PEM.

Möglicherweise stehen die Erkältungssymptome mit einer beeinträchtigten Immunfunktion in Verbindung (siehe auch Abschnitt 4.2.2.4).

Weitere Symptome

Neben den bereits dargestellten Symptomen können bei ME/CFS weitere, eher unspezifische Beschwerden vorkommen, die nur in einzelnen Kriterienkatalogen als Krankheitssymptome aufgeführt sind. Hierzu zählen u. a. neuroendokrine Manifestationen, Beeinträchtigungen der Energieproduktion bzw. des Energietransports oder Beschwerden infolge einer Infektion [2]. Solche Symptomgruppen stehen meist in Verbindung mit spezifischen Krankheitserklärungen bzw. somatischen Korrelaten einer ME/CFS-Erkrankung (siehe auch Abschnitt 4.2.2.4). Bspw. wird über neuroendokrine Dysregulationen berichtet, die sich auf mehrere Organsysteme auswirken können und mit Symptomen wie Schwäche oder Gewichtsverlust (oder -zunahme) einhergehen. Jedoch ist die Bewertung der Symptomgruppen schwierig und reicht nicht dafür aus, auf deren Basis sicher ME/CFS-Patientinnen und -Patienten (oder eine Untergruppe) eindeutig von Personen mit anderen Krankheiten zu unterscheiden [2].

Überschneidung der Symptome mit Long-COVID/Post-COVID

In einem Review von 21 Studien verglichen Wong und Weitzer [10] Symptome von ME/CFS-Patientinnen und -Patienten mit denen von Patientinnen und Patienten mit Long-COVID (Beschwerden 4 Wochen nach Infektion) bzw. mit Post-COVID-Syndrom (Beschwerden noch nach 3 Monaten nach Infektion) [11]. Dabei zeigten sich deutliche Überschneidungen zwischen den Erkrankungen: Von 29 in der Untersuchung aufgelisteten ME/CFS-Symptomen wurden 25 in mindestens einer COVID-Studie berichtet. Die Symptome Fatigue, PEM und Beeinträchtigung des Funktionsniveaus wurden von mehreren Studien berichtet. Die Autorengruppe weist jedoch darauf hin, dass viele der beschriebenen Patientinnen und Patienten die Kriterienkataloge für ME/CFS (noch) nicht erfüllen, da die Studien hinsichtlich der Dauer der Symptome nach Krankheitsbeginn begrenzt sind.

In einem Overview of Reviews verglichen Wildwing und Holt [12] Symptome u. a. von Patientinnen und Patienten mit ME/CFS und COVID-19. Viele Symptome von COVID-19 wie Fatigue und Myalgie können langfristig bestehen bleiben und weisen dann eine große Ähnlichkeit zu ME/CFS auf. Überschneidungen gibt es neben Fatigue bei kognitiven Symptomen (wie Probleme beim Denken, Erinnern oder Konzentrieren), Schmerzen (wie Kopf-, Muskel- oder Gelenkschmerzen) sowie Schlafproblemen.

Schweregrade der Erkrankung

Die Symptomschwere und der Grad der funktionellen Beeinträchtigung bei ME/CFS können individuell und auch über die Zeit stark variieren [2]. Kriterienkataloge wie bspw. die internationalen Konsensuskriterien [13] oder die Kriterien des NICE 2021 [5] (siehe Abschnitt 4.2.2.3) beschreiben ein Spektrum an unterschiedlichen Schweregraden:

- **Leichte (engl. mild) ME/CFS:** Personen mit einem leichten Schweregrad haben ein um ca. 50 % geringeres Aktivitätsniveau im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Erkrankung. Grundsätzlich sind sie mobil, können sich selbst versorgen. Sie sind prinzipiell in der Lage, zu arbeiten bzw. zur Schule zu gehen, dies gelingt aber nur mit Anpassungen (wie einer reduzierten Stundenzahl) und unter Einschränkung anderer Aktivitäten (bspw. wegen notwendiger Zeit zum Ausruhen).
- **Moderate ME/CFS:** Personen mit einem moderaten Schweregrad haben eine eingeschränkte Mobilität und können den Alltag nur eingeschränkt und mit Unterstützung bewältigen. Sie sind aufgrund ihrer Symptome in der Regel nicht arbeits- bzw. schulfähig und benötigen häufige Ruhezeiten, wobei sie oft schlecht schlafen.
- **Schwere ME/CFS:** Personen mit schwerer ME/CFS können ihre Wohnung kaum noch verlassen und sind häufig auf einen Rollstuhl angewiesen. Sie weisen eine ausgeprägte Fatigue und Schwäche auf und sind nicht oder nur sehr eingeschränkt in der Lage, sich zu bewegen und alltägliche Aktivitäten wie Zähneputzen zu erledigen. Sie haben schwere

und oft anhaltende Schmerzen und deutliche Beeinträchtigungen ihrer kognitiven Fähigkeiten (bspw. große Schwierigkeiten, Gespräche zu verstehen und ihnen zu folgen).

- Sehr schwere ME/CFS: Personen mit sehr schwerer ME/CFS haben große Schwierigkeiten, selbstständig zu essen oder auf die Toilette zu gehen. Sie sind daher häufig bettlägrig und auf Pflege angewiesen. Schon kleine Handlungen wie Sitzen oder Sprechen können eine PEM auslösen und zu einer Verschlechterung der Symptome führen.

In einem Review von Montoya et al. [14] gibt die Autorengruppe an, dass ca. 25 % der Patientinnen und Patienten mit ME/CFS leicht erkrankt sind, gemäß Pendergrast et al. [15] sind weitere ca. 25 % schwer bzw. sehr schwer erkrankt. Demnach ist der Anteil von Patientinnen und Patienten mit moderater ME/CFS auf ca. 50 % zu schätzen. Da Patientinnen und Patienten mit schwerer und sehr schwerer ME/CFS nicht mobil sind, werden sie nur selten in Studien einbezogen und können nur selten eine Arztpraxis der Primärversorgung aufsuchen.

Die funktionellen Beeinträchtigungen bei ME/CFS stehen auch in Zusammenhang mit der Häufigkeit von Begleiterkrankungen: Studien berichten in allen Altersgruppen über einen sehr hohen Anteil von Begleiterkrankungen, insbesondere genannt werden u. a. Fibromyalgie, Reizdarm, Stoffwechselerkrankungen, Schlafstörungen und Depression [2,13,16,17]. Patientinnen und Patienten mit komorbiden Erkrankungen haben einen schlechteren aktuellen Gesundheitszustand, mehr Fatigue sowie ein niedrigeres Funktionsniveau.

Beschreibung des Krankheitsverlaufs

Zum Krankheitsausbruch von ME/CFS wird in mehreren Kriterienkatalogen beschrieben, dass dieser sowohl plötzlich und akut als auch schleichend und allmählich erfolgen kann. Die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten berichtet über einen akuten Ausbruch [13,18]. Bei akuten Ausbrüchen lässt sich in der Regel ein vorhergehendes Ereignis identifizieren, das eine Rolle spielen könnte, wie z. B. eine Infektion, ein körperliches Trauma oder eine schwere psychische Belastungssituation [19]. Der Infektbeginn trifft insbesondere auf die pädiatrische ME/CFS zu. Bei der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit einem schleichenden Krankheitsbeginn lässt sich selten ein vorausgehendes Ereignis ermitteln [19].

Des Weiteren wird auch eine genetische Komponente der Erkrankung diskutiert. Wie bei Autoimmunerkrankungen tragen möglicherweise verschiedene Gene bei. Für weitere Ausführungen zur Krankheitsentstehung siehe Abschnitt 4.2.2.4.

Wie viel Zeit vergeht, bis Patientinnen und Patienten nach dem ersten Auftreten von ME/CFS-Symptomen das vollständige Symptombild gemäß den diagnostischen Kriterienkatalogen entwickeln, ist sehr unterschiedlich und kann zwischen Wochen und Jahren variieren: So berichten bspw. Chu et al. [19], dass 15 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer bereits Tage nach dem Auftreten der ersten Symptome das vollständige Symptombild gemäß

den diagnostischen Kriterienkatalogen entwickeln, weitere 35 % innerhalb von 6 Monaten, weitere 11 % innerhalb 1 Jahres und weitere 7 % innerhalb von 2 Jahren. Weitere 20 % entwickeln nach 2 Jahren das vollständige Symptombild. In der Regel folgt auf die ersten Anzeichen eine fortschreitende Verschlechterung des Gesundheitszustands und die Patientinnen und Patienten entwickeln eine Vielzahl von Symptomen.

Sowohl die Schwere wie auch die Prävalenz der einzelnen Symptome können stark fluktuieren [2]. Die Symptome können im Laufe eines Tages, von Tag zu Tag und auch über längere Zeiträume schwanken. Körperliche oder kognitive Anstrengungen, neue Infektionen, Schlafentzug oder auch emotionale Belastungen gehören zu den Faktoren, die die Beschwerden verstärken können (siehe auch [5]).

Eine Remission, d. h. die Wiederherstellung der vollen Gesundheit und Funktion, wird als selten beschrieben [20]. Kinder und Jugendliche haben bessere Chancen auf eine Remission verglichen mit Erwachsenen: So berichtete in einer australischen Studie fast die Hälfte der jungen Patientinnen und Patienten (Altersspanne 6 bis 18 Jahre) von einer Genesung [16]. Nach 10 Jahren lag der Anteil bei 68 %. Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug 5 Jahre (Spanne 1 bis 15 Jahre).

4.2.2.3 Diagnostik

Die zur Diagnose formulierten Kriterienkataloge spiegeln die ursprüngliche Trennung zwischen ME und CFS wider (siehe Abschnitt 4.2.2.1). Die Entwicklung der im Folgenden dargestellten Kriterienkataloge erfolgte in der Regel im Expertenkonsens, vergleichbar mit anderen Erkrankungen mit ungeklärten Pathomechanismen [2]. Dieses Vorgehen soll ein einheitliches Verständnis und eine einheitliche Beschreibung der Erkrankung sowie verlässliche Diagnosen ermöglichen. Einen Biomarker, der die Diagnose unterstützt bzw. objektiviert wie z. B. Labortests oder Bildgebungsbefunde, gibt es bislang nicht (siehe bspw. [21] oder [22]), auch da die Ätiologie von ME/CFS noch unklar ist (siehe Abschnitt 4.2.2.4).

Zu den gebräuchlichsten Kriterienkatalogen gehören

- der Kriterienkatalog von Fukuda für CFS aus dem Jahr 1994 (auch als CDC 1994 bekannt) [6] sowie dessen Aktualisierung aus dem Jahr 2003 [23],
- die kanadischen Konsensuskriterien (CCC) für ME/CFS aus dem Jahr 2003 [18] und ihre Revision aus dem Jahr 2010 [24],
- die klinische Leitlinie für CFS/ME (im Folgenden als ME/CFS bezeichnet) des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE) aus dem Jahr 2007 [25] sowie die überarbeitete Version für ME/CFS aus dem Jahr 2021 [5],
- die internationalen Konsensuskriterien für ME (ME-ICC) aus dem Jahr 2011 [13]

- sowie der Kriterienkatalog des Institute of Medicine (IoM) für ME/CFS aus dem Jahr 2015 [2].

Diese Auswahl umfasst die bekanntesten und häufigsten für Forschungsprojekte verwendeten Kriterienkataloge. Nicht aufgeführt sind daher an dieser Stelle nicht mehr gebräuchliche Kriterienkataloge (wie der Katalog nach Holmes 1988 [26]) oder solche Kataloge, von deren Verwendung in aktuellen systematischen Übersichten abgeraten wird (wie die Oxford-Kriterien [27], siehe hierzu [28]). In Tabelle 1 sind die wesentlichen Elemente der Kriterienkataloge zusammengefasst.

Tabelle 1: Übersicht über Kriterienkataloge zur Diagnose von ME/CFS mit obligatorischen und fakultativen Symptomen sowie Ausschlusskriterien (mehreseitige Tabelle)

	Fukuda/CDC 1994	CCC 2003	NICE 2007	ME-ICC 2011	IoM 2015	NICE 2021
Mindestdauer der Symptome	6 Monate	6 Monate	4 Monate	keine Angaben	6 Monate	3 Monate
Fatigue	●	● ^a	● ^b	● ^c	●	●
PEM	⊙	● ^a	● ^b	● ^d	●	●
Wesentliche Beeinträchtigung des Funktionsniveaus	●	●	●	●	●	●
Schlafprobleme / nicht erholsamer Schlaf	⊙	●	⊙	⊙	●	●
Kognitive Kriterien	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	●
Orthostatische Intoleranz		⊙		⊙	⊙	
Schmerzen	⊙	●	⊙	⊙		
Infektionserreger		⊙		●		
Erkältungssymptome / Malaise		⊙	⊙	⊙		
Hypersensitivität ggü. Licht / Geräuschen / Gerüchen etc.		⊙		⊙		
Kardiovaskuläre Probleme		⊙		⊙		
Übelkeit		⊙	⊙	⊙		
Ausschlusskriterien			e		f	g
Schlafapnoe / Narkolepsie	⊖	⊖				
Nebennierenrindeninsuffizienz		⊖				
Cushing-Syndrom		⊖				
Diabetes mellitus		⊖				
HIV-Infektion		⊖				
multiple Sklerose		⊖				
Tuberkulose		⊖				
schwere Fettleibigkeit (BMI ≥ 45)	⊖					
Krebserkrankung	⊖	⊖				
psychische Erkrankungen ^h	⊖	⊖		⊖		

Tabelle 1: Übersicht über Kriterienkataloge zur Diagnose von ME/CFS mit obligatorischen und fakultativen Symptomen sowie Ausschlusskriterien (mehreseitige Tabelle)

	Fukuda/CDC 1994	CCC 2003	NICE 2007	ME-ICC 2011	IoM 2015	NICE 2021
<p>a. im Originaltext: "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."</p> <p>b. im Originaltext: "Fatigue with all of the following features: [...] characterized by post-exertional malaise and/or fatigue (typically delayed, for example by at least 24 hours, with slow recovery over several days)"</p> <p>c. Das genannte Kriterium ist Fatigability, diese ist als Charakteristikum von PENE aufgeführt.</p> <p>d. Post-exertional neuroimmune exhaustion (PENE)</p> <p>e. NICE 2007 fordert eine Differenzialdiagnose, nennt aber keine auszuschließenden Erkrankungen.</p> <p>f. Die IoM-Kriterien schließen Patientinnen und Patienten mit anderen Erkrankungen explizit nicht von der Diagnose ME/CFS aus, außer in dem als unwahrscheinlich bewerteten Fall, dass alle Symptome durch diese anderen Erkrankungen erklärt werden können.</p> <p>g. NICE 2021 fordert eine Differenzialdiagnose und benennt zahlreiche komorbide Erkrankungen.</p> <p>h. Die Kriterienkataloge führen jeweils unterschiedliche psychische Erkrankungen als Ausschlusskrankungen an (bspw. Substanzkonsumstörungen, affektive Störungen, somatoforme Störungen oder Schizophrenie).</p> <p>Anmerkungen: ● Obligatorisches Symptom; ◎ Fakultatives Symptom; ⊖ Ausschlusskriterium</p> <p>BMI: Body-Mass-Index; CCC: Canadian Consensus Criteria; CDC: Center for Disease Control and Prevention; CFS: Chronic Fatigue Syndrome; HIV: humanes Immundefizienz-Virus; ME-ICC: International Consensus Criteria for ME; IoM: Institute of Medicine; ME: Myalgische Enzephalomyelitis; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PEM: Post-exertional Malaise; PENE: Post-exertional neuroimmune exhaustion</p>						

Kriterienkatalog nach Fukuda (CDC 1994)

Fukuda et al. veröffentlichten 1994 einen Kriterienkatalog für CFS und idiopathische chronische Fatigue (d. h. Fatigue ohne bekannte Ursache), der als Leitfaden für die Forschung in der Erwachsenenbevölkerung dienen sollte [6]. Für eine Diagnose wird dort eine mindestens 6 Monate bestehende Fatigue gefordert, die mit einer verringerten Aktivität einhergeht und nicht durch andere medizinische oder psychologische Bedingungen erklärt werden kann. Des Weiteren wird für die Diagnose CFS das Vorhandensein von mindestens 4 von 8 möglichen fakultativen Symptomen gefordert, wie bspw. Gedächtnis- bzw. Konzentrationsprobleme, Muskel- bzw. Gelenkschmerzen, nicht erholsamer Schlaf und PEM.

Im Jahr 2003 veröffentlichten Reeves et al. eine Aktualisierung bzw. Spezifizierung der Fukuda-Kriterien [23]. Dort werden Empfehlungen zur Verwendung des Kriterienkatalogs, zur Standardisierung der Erhebungsinstrumente und zu den auszuschließenden Erkrankungen vorgestellt, welche die Präzision der Diagnose verbessern sollen.

Die Fukuda-Kriterien sind der am häufigsten verwendete Kriterienkatalog in der ME/CFS-Forschung und werden auch im klinischen Alltag zur Diagnosestellung eingesetzt. In aktuelleren Kriterienkatalogen wird jedoch Kritik an den Fukuda-Kriterien geäußert: Es wird aufgeführt, dass für eine Diagnose von ME/CFS weder eine PEM noch neurokognitive Symptome (wie Gedächtnis- bzw. Konzentrationsprobleme) notwendig sind und dass die Vielzahl fakultativer Symptome zu einer ME/CFS-Diagnose von Personen führt, welche sich in ihrer Symptomausprägung deutlich voneinander unterscheiden können [2]. Auch wird dort eine fehlende Operationalisierung der Symptome kritisiert, was zu Abweichungen bei der Interpretation der Symptome führen kann.

Kanadische Konsensuskriterien (CCC 2003)

Die kanadischen Konsensuskriterien (CCC) sollen Klinikerinnen und Kliniker bei der Diagnose von ME/CFS unterstützen [18]. Die Diagnose nach CCC erfordert das Vorhandensein von Fatigue mit klar definiertem Beginn, PEM, Schlafproblemen und Schmerzen. Der Originalwortlaut für PEM lautet: *“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”*. Darüber hinaus wird eine spezifische Auswahl von weiteren Symptomen aus den folgenden Kategorien gefordert: 1) neurologische / kognitive Manifestationen (wie Beeinträchtigung der Konzentrationsfähigkeit oder Wortfindungsstörungen), 2) autonome Manifestationen (bspw. Schwindel oder Atemstörungen), 3) neuroendokrine Manifestationen (bspw. Kälte- oder Hitzeunverträglichkeit) und 4) immunologische Manifestationen (bspw. Erkältungssymptome). Für die Diagnose von ME/CFS müssen die Symptome seit mindestens 6 Monaten bestehen.

Im Jahr 2010 veröffentlichten Jason et al. eine überarbeitete Version der CCC [24]. Sie erweitern die Kriterien um klare Definitionen und Operationalisierungen von Häufigkeit und Schwere der Symptome. Zudem werden Schwellenwerte für die Erfüllung der Kriterien festgelegt und konkrete Instrumente zur Erfassung der Kriterien empfohlen (wie bspw. der Short Form-36-Item Questionnaire [SF-36]). Dies erhöht die diagnostische Zuverlässigkeit für Forschung und den klinischen Alltag und verringert die Zahl der Patientinnen und Patienten, die eine ME/CFS-Diagnose erhalten [2].

Internationale Konsensuskriterien für ME (ME-ICC 2011)

Carruthers et al. veröffentlichten 2011 einen Kriterienkatalog für die Diagnose von ME [13]. Hierzu wurden die CCC für ME/CFS spezifisch auf ME und das Vorhandensein eines infektiösen Erregers angepasst. Für die Diagnose von ME müssen Patientinnen und Patienten eine *post-exertional neuroimmune exhaustion* (PENE, alternative Bezeichnung der PEM) haben und eine spezifische Auswahl von weiteren Symptomen. Dabei bildet die Autorengruppe die folgenden 3 Symptomkategorien, die sich von denen der CCC unterscheiden: 1) neurologische Manifestationen (hierzu gehören bspw. neurokognitive Beeinträchtigungen, Schmerzen und Schlafstörungen); 2) immunologische Manifestationen (inkl. Beeinträchtigungen des Magen-Darm-Trakts und des Urogenitalsystems wie Übelkeit und Blasenschwäche) und 3) Beeinträchtigungen der Energieproduktion bzw. des Energietransports (bspw. orthostatische Intoleranz oder Luftnot). Zusätzlich muss das Aktivitätsniveau im Vergleich zu der Zeit vor der Erkrankung deutlich herabgesetzt sein.

Eine Besonderheit der ME-ICC ist die fehlende Vorgabe einer Mindestsymptombdauer. Anders als in den überarbeiteten CCC von 2010 [24] werden keine spezifischen Diagnoseverfahren vorgeschlagen, die Kriterien enthalten aber Erläuterungen und Hinweise zu den einzelnen Kriterien und Symptomen. Für eine Diagnose der ME nach ME-ICC wird zudem der Ausschluss psychischer Störungen, somatoformer Störungen und Substanzkonsumstörungen gefordert.

Kriterienkatalog des Institute of Medicine (IoM 2015)

Der vom US-amerikanischen Institute of Medicine (2015) entwickelte Kriterienkatalog [2] weist inhaltlich eine hohe Ähnlichkeit mit den CCC auf und legt den Fokus auf eine Beschreibung der zentralen Symptome von ME/CFS. Eine Diagnose von ME/CFS setzt die Symptome Fatigue, PEM und nicht erholsamer Schlaf sowie entweder kognitive Manifestationen (wie Gedächtnisschwäche) oder eine orthostatische Intoleranz als obligat voraus. Zusätzlich muss für die Diagnose seit mindestens 6 Monaten eine Fatigue mit einem klar definierten Beginn bestehen und Aktivitäten in allen Lebensbereichen substantiell beeinträchtigt sein.

Neben dem Kriterienkatalog schlug das IoM die Umbenennung der Erkrankung in „systemische Belastungsintoleranz-Krankheit“ (Systemic exertion intolerance disease, SEID)

vor, um die zentralen Elemente der Krankheit besser zum Ausdruck bringen zu können. Diese Bezeichnung hat sich aber in der internationalen Literatur bislang nicht gegenüber dem etablierten Akronym ME/CFS durchsetzen können.

Die IoM-Kriterien von 2015 wurden explizit mit dem Ziel einer erleichterten Diagnosestellung in der Praxis entwickelt. Aufgrund ihrer relativen Kürze, Einfachheit und Klarheit der Symptome beschreibt NICE 2021 die IoM-Kriterien als einfacher zu handhaben verglichen mit komplexeren Kriterienkatalogen. Im Vergleich zu den ME-ICC-Kriterien erfordern sie weniger Fachwissen und Erfahrung in der Behandlung von ME/CFS und gelten daher als besonders geeignet für Nichtfachleute [21].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2021 / National Institute for Health and Care Excellence 2007

Das britische NICE veröffentlichte 2007 eine Leitlinie zur Diagnose und Behandlung von ME/CFS [25], welche primär im Vereinigten Königreich Anwendung fand. Dort wird als Leitsymptom eine mindestens 4-monatige Fatigue beschrieben, die durch eine PEM und / oder postexertionelle Fatigue charakterisiert ist sowie mit einer nur langsamen Erholung über mehrere Tage einhergeht. Der Originalwortlaut für Fatigue lautet: *“fatigue with all of the following features: [...] characterised by post-exertional malaise and/or fatigue (typically delayed, for example by at least 24 hours, with slow recovery over several days)”*. In diesem Kontext wird die Formulierung als PEM interpretiert. Zusätzlich zur Fatigue werden das Vorhandensein mindestens eines weiteren Symptoms (wie Schlafprobleme, Kopfschmerzen, Halsschmerzen, Übelkeit oder kognitive Schwierigkeiten) sowie ein definierter Beginn der Erkrankung gefordert. Eine Differenzialdiagnostik wird zwar gefordert, jedoch werden keine dezidierten Erkrankungen genannt, welche die Diagnose ME/CFS ausschließen.

2021 überarbeitete das NICE seinen Kriterienkatalog auf Basis der IoM-Kriterien [5]. Die überarbeiteten NICE-2021-Kriterien sehen nun eine Diagnose von ME/CFS bei Personen vor, welche die 4 Leitsymptome Fatigue, PEM, nicht erholsamer Schlaf und kognitive Schwierigkeiten erfüllen. Die Symptome müssen über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten andauern. Zusätzlich muss für eine Diagnose ME/CFS eine wesentliche Verringerung oder Beeinträchtigung des Funktionsniveaus im Vergleich zu der Zeit vor der Erkrankung vorliegen. Die NICE-Kriterien von 2021 sind restriktiver als diejenigen von 2007: Patientinnen und Patienten müssen mehr Symptome aufweisen und zuvor fakultative Symptome sind nun für eine Diagnose von ME/CFS obligatorisch.

Diagnose bei Kindern und Jugendlichen

Zur Diagnose von ME/CFS bei Kindern und Jugendlichen wurden Kriterienkataloge von der International Association of Chronic Fatigue Syndrome [29] und dem britischen Royal College of Paediatrics and Child Health entwickelt [30]. Daneben enthalten mehrere der vorgenannten

Kriterienkataloge, wie die CCC oder die Leitlinie des NICE 2021, Anpassungen, die eine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen erlauben. Die Schlüsselsymptome entsprechen denen bei Erwachsenen.

So fordert bspw. der Kriterienkatalog der International Association of Chronic Fatigue Syndrome für eine ME/CFS-Diagnose eine bisher ungeklärte chronische Fatigue sowie als weitere Leitsymptome PEM, nicht erholsamer Schlaf, Schmerzen und neurokognitive Manifestationen [29]. Analog zu den Kriterien bei Erwachsenen müssen Kinder und Jugendliche für eine Diagnose auch eine Kombination von weiteren autonomen, neuroendokrinen und immunologischen Manifestationen aufweisen. Zudem enthalten die pädiatrischen Definitionen eine Liste somatischer und psychischer Erkrankungen, die bei Kindern und Jugendlichen die genannten Symptome verursachen können und daher als Ausschlusskriterien betrachtet werden sollten (bspw. Schulangst).

ME/CFS bei Kindern und Jugendlichen kann sowohl akut und plötzlich als auch allmählich und schleichend einsetzen [2]. Bei Kindern können die Symptome stärker schwanken als bei Erwachsenen. Ein weiterer wichtiger Unterschied besteht darin, dass eine kürzere Symptombdauer für eine Diagnose ausreichend ist (bspw. 3 Monate gemäß den CCC und der International Association of Chronic Fatigue Syndrome). Diese kürzere Zeit bei Kindern und Jugendlichen soll eine möglichst frühe Behandlung und damit eine Verbesserung der längerfristigen Ergebnisse ermöglichen [5].

Vergleich der Kriterienkataloge

Unterschiede zwischen den Kriterienkatalogen für eine Diagnose von ME/CFS zeigen sich in der Anzahl und Auswahl der jeweils geforderten Leitsymptome, in den Vorgaben zur Operationalisierung und Erfassung der Symptome und in den Ausschlussdiagnosen.

Insgesamt werden in den Kriterienkatalogen zahlreiche Einzelsymptome genannt, die sich in neurologische Symptome (wie Schlafprobleme), kognitive Symptome (wie Konzentrationsprobleme), autonome Symptome (wie orthostatische Intoleranz) und immunologische Symptome (wie Erkältungssymptome) einteilen lassen. Zu den am häufigsten genannten Symptomen gehören insbesondere:

- PEM
- eine schwere und anhaltende Fatigue
- kognitive Beeinträchtigungen wie Gedächtnis- oder Konzentrationsprobleme
- nicht erholsamer Schlaf
- Symptome führen zu einer wesentlichen Beeinträchtigung des Funktionsniveaus (d. h. Einschränkungen im täglichen Leben)

Diese Symptomgruppe weist eine hohe Überschneidung mit den Kriterienkatalogen des NICE 2021 und des IoM 2015 auf.

Die älteren Kriterienkataloge wie bspw. der von Fukuda identifizieren eine heterogenere Gruppe von Patientinnen und Patienten, was zu Fehldiagnosen oder Überdiagnosen führen kann. Grund hierfür sind die geringere Anzahl von für eine Diagnose obligatorischen Symptomen, die größere Anzahl fakultativer Symptome sowie fehlende bzw. unklare Vorgaben zur Operationalisierung der Symptome. Jüngere Kataloge fokussieren stärker auf die Leitsymptome und formulieren explizite Vorgaben zur Erfassung, Bewertung und Mindestausprägung der Symptome, um die diagnostische Zuverlässigkeit zu erhöhen. Dies hat zur Folge, dass jüngere Kriterienkataloge vor allem Patientinnen und Patienten mit schwereren funktionellen Beeinträchtigungen und kognitiven Symptomen identifizieren [2].

Auch finden sich in den Kriterienkatalogen für ME/CFS vage bzw. ungenaue Symptombeschreibungen: Bspw. führen sowohl die CCC wie auch die NICE Leitlinie von 2007 als Symptom eine „postexertionelle Malaise und / oder Fatigue“ auf und es ist in der Anwendung dieser Kriterien durch Dritte oft fraglich, ob und inwieweit für die Erfüllung des Kriteriums PEM beide Bestandteile (Malaise und Fatigue, jeweils postexertionell) gegeben sein müssen. Auch fehlen genaue Vorgaben zur Operationalisierung der Kriterien, bspw. zu deren Dauer und Ausprägung.

Es wird kritisiert, dass Kriterienkataloge wie die von Fukuda oder auch die CCC aufgrund der (beliebigen) Auswahl von fakultativen Symptomen zur Identifikation von Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen führen können [2]. Beispielsweise enthalten die CCC eine umfangliche Liste mit verschiedenen neurologischen und kognitiven Manifestationen. Liegen 2 Symptome vor, so wird davon ausgegangen, dass die Voraussetzung einer neurologischen / kognitiven Manifestation erfüllt ist.

Entsprechend variiert in Studien der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer ME/CFS-Diagnose je nach angewandtem Kriterienkatalog deutlich: So erfüllen bspw. in einer Studie von Jason 2016 an 2 unterschiedlichen Stichproben jeweils über 85 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mit einer Verdachtsdiagnose ME/CFS die Diagnosekriterien gemäß Fukuda, jedoch nur ca. 57 % der Teilnehmerinnen und Teilnehmer die ME-ICC [31]. Ähnliche Ergebnisse berichtet auch Nacul 2011 [32] (siehe auch Abschnitt 4.2.2.5). Diese Erkenntnisse legen nahe, dass die Kriterienkataloge unterschiedliche Gruppen von ME/CFS-Patientinnen und -Patienten auswählen, d. h., dass merkmalsheterogene Untergruppen von ME/CFS existieren und identifiziert werden.

Alle Kriterienkataloge fordern für eine Diagnose von ME/CFS eine ausführliche Anamnese, einschließlich einer umfassenden körperlichen Untersuchung und einer angemessenen symptomorientierten Differenzialdiagnostik. Diese ist besonders angezeigt, um eventuelle

Begleiterkrankungen bzw. Krankheiten mit einem ähnlichen Symptomkomplex zu identifizieren (bspw. Fibromyalgie [33]). Zwischen den vorgestellten Kriterienkatalogen bestehen aber wesentliche Unterschiede hinsichtlich des Umgangs mit komorbiden Erkrankungen: Bspw. enthält der Kriterienkatalog des IoM [2] keine auszuschließenden Erkrankungen. Das Vorhandensein anderer Erkrankungen schließt die Diagnose ME/CFS demnach nicht aus. Fukuda [6] hingegen nennt zahlreiche Ausschlussgründe für eine ME/CFS-Diagnose wie bspw. psychische Erkrankungen. (Explizit werden depressive Störungen, Schizophrenie und psychotische Störungen, Essstörungen, Demenz und Substanzkonsumstörungen genannt.) Wiederum dem entgegengesetzt definieren andere Kriterienkataloge wie die CCC depressive Störungen als komorbide Erkrankungen. Die CCC identifizieren im Vergleich zu den Fukuda-Kriterien daher Patientinnen und Patienten mit einem deutlich höheren Ausmaß an psychischer Komorbidität [2].

Notwendigkeit der Konsensfindung zu einer Definition von ME/CFS und PEM

Die Unterschiede zwischen den Kriterienkatalogen erschweren ein einheitliches Vorgehen bei der Diagnose von ME/CFS. In der Literatur wird daher eine Diagnose mit möglichst klaren diagnostischen Parametern für den Ein- bzw. Ausschluss sowie Abgrenzungspunkten zu alternativen Erkrankungen gefordert [2]. Auch tragen einheitliche Diagnosekriterien als Studieneinschlusskriterien dazu bei, dass Studienergebnisse besser verstanden und angewendet werden können. In diesem Sinne bemängelt die europäische Experten-Konsensusgruppe zu ME/CFS, EUROMENE, dass sich die Empfehlungen hinsichtlich Diagnostik in den europäischen Ländern deutlich unterscheiden [34], und fordert stattdessen die Verwendung der CCC bzw. der IoM-Kriterien [35]. (Die überarbeiteten Kriterien des NICE von 2021 erschienen erst nach der Empfehlung von EUROMENE.) Diese schreiben das Vorhandensein des Leitsymptoms PEM vor und empfehlen eine standardisierte Symptomerhebung mit klinischer Beurteilung zur Identifizierung von Komorbiditäten und auszuschließenden Erkrankungen.

An dieser Stelle muss jedoch kritisch angemerkt werden, dass es zur Definition und Operationalisierung (und sogar Benennung) von PEM keinen internationalen Konsens gibt, obwohl deren Vorliegen in neueren Kriterienkatalogen sowohl für Erwachsene als auch für Kinder und Jugendliche obligat für eine ME/CFS-Diagnose ist.

Beispielsweise akzeptiert NICE 2021 eine Beschreibung als „post-exertional fatigue“ als analog zu PEM [5]. Der weithin anerkannte kanadische ME/CFS-Kriterienkatalog (CCC) wiederum akzeptiert eine Benennung des Symptoms als „PEM and/or fatigue“ und enthält zusätzlich eine ausführlichere Beschreibung des Symptoms PEM als andere Kataloge [18]. Gemäß IoM [2] wird PEM zwar zumeist über Fragebögen erhoben (bspw. [36]), jedoch wird kritisiert, dass schon leichte Unterschiede in der Formulierung der Fragebogen-Items einen Einfluss auf die PEM-Diagnose haben können (siehe auch [37]). Das IoM fordert daher die Entwicklung eines

hinreichend umfassenden und aussagekräftigen klinischen Fragebogen-Instruments. Neben der Erfassung über Fragebögen werden auch mögliche objektive Bewertungsinstrumente (bspw. Handkraftmessung oder kardiopulmonaler Belastungstest zur Messung der Atemgase während einer bestimmten körperlichen Belastung, siehe auch [38,39]) diskutiert: Bspw. zeigen ME/CFS-Patientinnen und -Patienten eine statistisch signifikante Test-Retest-Reduktion der Arbeitsleistung an der anaeroben Schwelle im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (siehe [40]). Jedoch sind auch diese Verfahren mit potenziellen Problemen behaftet (bspw. [41,42]) und in den Empfehlungen der Kriterienkataloge nicht als Standard beschrieben.

Diese Unschärfen in der Definition und Operationalisierung von PEM führen in der Konsequenz z. B. dazu, dass in Studien, in denen PEM als Einschlusskriterium erhoben wurde, kein Abgleich mit einem Standard möglich ist. Daher ist Voraussetzung für jede Art von weiterer Forschung, so klar wie möglich festzulegen, wie eine Population mit ME/CFS zu klassifizieren ist.

4.2.2.4 Ätiologie / Ursachen

Obwohl ME/CFS bereits 1969 von der WHO in die ICD aufgenommen und als neurologische Krankheit klassifiziert wurde [43], ist die Ursache nach wie vor nicht geklärt.

Zu potenziellen Auslösern von ME/CFS gibt es viele Vermutungen. Die in der Studie von Chu et al. von 150 ausgewerteten ME/CFS-Patientinnen und -Patienten (Diagnose nach den Fukuda-Kriterien mit 98 % PEM) am häufigsten berichteten Ereignisse, die um den Krankheitsausbruch herum auftraten, waren Infektionskrankheiten (64 %), Stress oder einschneidende Erlebnisse (39 %, primär familiär oder beruflich) und Exposition mit Umweltgiften (20 %, wobei Schimmel die häufigste Antwort war) [19]. Zu den möglichen Auslösern gehören u. a. auch Operationen oder Halswirbelsäulentraumata [44].

Marshall-Gradisnik et al. haben mehrere systematische Übersichten zur Ätiologie von ME/CFS veröffentlicht. Darin wurde ausgewertet, ob es Unterschiede bei Metaboliten [45], Mitochondrien [46,47], Zytokinen [48] und Natural-Killer(NK)-Zellen [49] sowie neurologische Unterschiede [50] zwischen ME/CFS-Erkrankten und gesunden Kontrollpersonen gibt. Aufgrund der teilweise großen methodischen Unterschiede zwischen den eingeschlossenen Primärstudien und der Verwendung unterschiedlicher Kriterienkataloge zur Diagnose konnte die Autorengruppe jedoch meist keine eindeutigen Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen ziehen. Da es sich bei durch die Fukuda-Kriterien diagnostizierten Patientinnen und Patienten um eine heterogene Population handelt (siehe auch Abschnitt 4.2.2.3), könnte dies laut der Autorengruppe die Variabilität der Ergebnisse sowohl innerhalb einer Studie als auch zwischen Studien erklären. In die systematischen Übersichten wurden dennoch Primärstudien eingeschlossen, die die Fukuda-Kriterien verwendeten, da gemäß der Autorengruppe diese

Kriterien in der Forschung immer noch häufig verwendet werden und ein Ausschluss solcher Studien die Verfügbarkeit an Publikationen zum Thema drastisch reduzieren würde [50]. PEM ist kein obligatorischer Bestandteil der Fukuda-Kriterien und in den oben genannten systematischen Übersichten fehlen Angaben, ob bei mindestens 80 % der Population dieses charakteristische Leitsymptom für ME/CFS vorlag. Daher werden die Ergebnisse dieser systematischen Übersichten im vorliegenden Bericht nicht dargestellt.

Das europäische EUROMENE-Netzwerk hat u. a. zum Ziel, die ME/CFS-Forschung voranzutreiben, die Zusammenarbeit zu fördern sowie ein Inventar klinischer und wissenschaftlicher Daten zu ME/CFS zu erstellen. Als einen ersten Schritt für die Entwicklung von Biomarkern für den klinischen Gebrauch wurde eine Datenbank der aktiven ME/CFS-Biomarkerforschung in Europa eingerichtet, das sogenannte ME/CFS EUROMENE Biomarker Landscape Projekt. Darin wurden Anzahl und Art der Studien nach 4 Kategorien ausgewertet: 1) immunologisch (z. B. Autoantikörper, Zytokine), 2) infektionsbezogen (z. B. xenotropic murine leukemia virus-related virus), 3) metabolisch (z. B. mitochondriale Dysfunktion) und 4) neurologisch (z. B. Neurotransmitterregulation). Das Projekt kommt zu dem Schluss, dass unterschiedliche Falldefinitionen, geringe Fallzahlen, das Fehlen von Kontrollgruppen und von Validierungsstudien sowie möglicherweise heterogene Subgruppen mögliche Gründe dafür sind, dass noch keine diagnostischen Biomarker identifiziert werden konnten [51].

Muller et al. untersuchten in Kollaboration mit einer Arbeitsgruppe der norwegischen ME-Vereinigung, welche potenziellen Kausalfaktoren für ME/CFS seit Ende der 70er-Jahre in Primärstudien erforscht wurden. Zu diesem Zweck wurden 9 Kategorien festgelegt, die 4 am häufigsten untersuchten potenziellen Kausalfaktoren wurden folgenden Kategorien zugeordnet: 1) immunologische Faktoren (darunter humorale Immunität, zelluläre Immunität, Vakzine, Allergien), 2) psychologische Faktoren (darunter psychische Erkrankungen, psychosoziale Probleme, Traumata, sozioökonomische Umstände, Persönlichkeitsmerkmale), 3) infektions-bezogene Faktoren (darunter Bakterien, Viren, Pilze, Parasiten) und 4) neuroendokrine Faktoren (darunter Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, Störung des Aminosäure- und Stickstoff-Stoffwechsels, Glukose/Glukoneogenese, Neurotransmitter, Mitochondrien). Auch diese Arbeitsgruppe schlussfolgert, dass bisherige Studien zur Erforschung der Ursachen von ME/CFS aufgrund der Verwendung unterschiedlicher Studiendesigns, Kriterienkataloge zur Diagnose, Kontrollgruppen und Methoden im Allgemeinen keine Schlüsse erlauben [52].

Wie bereits bei Muller et al. unter 2) beschrieben, gab es in der Vergangenheit auch psychosomatische Forschungsansätze mit dem Versuch, den Anteil psychischer Faktoren an der Auslösung, der Aufrechterhaltung, der Verschlechterung und der Therapie von ME/CFS-Patientinnen und -Patienten zu erforschen. Ludwig et al. führen jedoch aus, dass möglicherweise aus Gründen der Stigmatisierung psychiatrischer Erkrankungen, die

psychosomatische Perspektive fast komplett aus dem wissenschaftlichen und medialen Diskurs über ME/CFS verschwunden sei [53].

Das Review von Fluge et al. gibt einen Überblick über mögliche therapeutische Strategien für klinische Studien, die auf die vermuteten involvierten Mechanismen wie Autoimmunität und kompensatorische metabolische Anpassungen abzielen [54]. Toogood et al. beschreiben in ihrem Review u. a. mehrere Angriffspunkte für potenzielle pharmakologische Interventionen und laufende Bemühungen um die Entdeckung neuer Medikamente für die Behandlung von ME/CFS [55].

Eine detailliertere Darstellung konkreter Forschungsansätze findet sich in Kapitel A4. Dazu zählen unter anderem:

- **Infektionen:** Da ME/CFS häufig auf eine akute Infektion folgt [18], untersuchen mehrere Forschergruppen eine mögliche Assoziation von insbesondere viralen Infektionen mit ME/CFS. Beispielsweise Herpes-Viren, das zu den Herpes-Viren gehörige Epstein-Barr-Virus oder SARS-CoV-2 werden als Auslöser von ME/CFS vermutet.
- **Nervensystem:** Es wird beispielsweise untersucht, ob bei ME/CFS-Patientinnen und -Patienten entzündliche Prozesse oder strukturelle Veränderungen im Gehirn auftreten.
- **Autoimmunität:** Mehrere Forschergruppen untersuchen, ob fehlgesteuerte Autoimmunreaktionen bei ME/CFS-Patientinnen und -Patienten eine Rolle spielen.
- **Blutversorgung:** Des Weiteren wird untersucht, ob eine Störung der Durchblutung und der Sauerstoffversorgung zur Krankheitsentstehung beiträgt. Dabei wird beispielsweise analysiert, ob es Unterschiede bei der endothelialen Funktion oder bei den Eigenschaften von Blutzellen zwischen ME/CFS-Patientinnen und -Patienten und gesunden Personen gibt.
- **Genetische Komponenten:** Mittels verschiedener genetischer Analysen wird untersucht, ob bei ME/CFS-Patientinnen und -Patienten bestimmte Genvarianten häufiger nachzuweisen sind.
- **Weitere Forschungsansätze:** Weitere Forschergruppen untersuchen z. B. einen möglichen Zusammenhang von Impfungen, Stoffwechseleränderungen oder dem Darm-Mikrobiom mit ME/CFS.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass trotz diverser Forschungsansätze die Ätiologie von ME/CFS bisher nicht aufgeklärt ist. Die teilweise nicht reproduzierbaren oder sogar widersprüchlichen Ergebnisse mancher Studien sind möglicherweise auf methodische Unterschiede und uneinheitliche Diagnostik zurückzuführen. Es ist auch nicht ausgeschlossen, dass mehrere Pathomechanismen zur Krankheitsentstehung beitragen.

Infektionen wurden bereits früh als potenzieller Auslöser für die Erkrankung vermutet, jedoch ist ein kausaler Zusammenhang nicht nachgewiesen. Eine Beteiligung des Immunsystems an der Ätiologie von ME/CFS erscheint – insbesondere bei einem Krankheitsausbruch nach einer Infektion – naheliegend, auch wenn dies bisher nicht durch Forschungsergebnisse erhärtet werden konnte. Da somit die zugrunde liegenden immunologischen Mechanismen nicht verstanden sind, ist die Entwicklung von spezifischen Therapien erschwert.

4.2.2.5 Epidemiologische und versorgungsrelevante Aspekte

Häufigkeit

Es ist schwierig, genaue Angaben zur Häufigkeit von ME/CFS zu machen, da zur Diagnosestellung verschiedene Kriterienkataloge verwendet werden. Unterschiede in den dort beschriebenen Leitsymptomen und fakultativen Symptomen sowie den auszuschließenden Komorbiditäten führen zu unterschiedlichen Prävalenzschätzungen [56]. Auch ist zu berücksichtigen, dass die Patientenpopulationen in der Mehrzahl der epidemiologischen Untersuchungen über die Fukuda-Kriterien [6] identifiziert wurden, die das Leitsymptom PEM für eine Diagnose nicht fordern (siehe Abschnitt 4.2.2.2). Somit ist zu erwarten, dass sich die Häufigkeit von ME/CFS in diesen Studien systematisch von den Prävalenzschätzungen auf Basis von Kriterienkatalogen mit dem Leitsymptom PEM als obligatorische Komponente unterscheidet.

Zur Häufigkeit von ME/CFS wurden mehrere systematische Übersichten epidemiologischer Studien publiziert: Eine australische Metaanalyse [57] berichtet auf Basis von 14 Studien eine Prävalenz von 3,48 % (95 %-KI: [2,36 %; 4,60 %]) für Diagnosen auf Basis von Selbstauskünften von Patientinnen und Patienten sowie über eine Prävalenz von 0,76 % (95 %-KI: [0,23 %; 1,29 %]) für Diagnosen basierend auf klinischen Fremdeinschätzungen der behandelnden Ärztinnen und Ärzte (beides ohne Altersstandardisierung). Möglicherweise führt die Fremdeinschätzung durch Ärztinnen und Ärzte aufgrund einer noch lückenhaften Kenntnis der Erkrankung ME/CFS zu Unterschätzungen der Prävalenz, während die Selbsteinschätzung durch Patientinnen und Patienten durch einen zu breiten Einschluss anderer Erkrankungen zu Überschätzungen der Prävalenz führt. Die Autorengruppe berichtet zudem über eine hohe Variabilität der Schätzungen bei Diagnosen auf Basis von Selbstauskünften, hingegen wiesen die Fremdeinschätzungen eine größere Konsistenz auf. Weitere, spezifische Angaben zu Prävalenzen in einzelnen Subgruppen wurden in der Studie nicht berichtet [57].

Eine aktuelle systematische Übersicht schloss insgesamt 46 Studien ein und ermittelte in Metaanalysen ME/CFS-Prävalenzen für verschiedene Personengruppen und Diagnosemethoden [58]. In die verschiedenen Metaanalysen gingen 4 bis 56 Prävalenzschätzungen ein. Wenn eine Studienpopulation in eine Metaanalyse einbezogen wurde, in der es mehrere ME/CFS-Diagnosestellungen gemäß verschiedenen Kriterienkatalogen gegeben hatte, ging diese Studienpopulation unter Umständen mehrmals (bis zu 4-mal) in die Metaanalyse ein.

Auch wurde in der systematischen Übersicht nicht beschrieben, dass eine Altersstandardisierung gemäß etwa einer deutschen, europäischen oder weltweiten Standardpopulation stattgefunden habe. Für Erwachsene ermittelte die Autorengruppe eine Prävalenz von 0,65 % (95 %-KI: [0,43 %; 0,99 %]), für Kinder und Jugendliche von 0,55 % (95 %-KI: [0,22 %; 1,35 %]). Auf Basis der Teilmenge der Primärstudien, die Prävalenzen getrennt nach Geschlecht berichten, kommt die Autorengruppe der gleichen Übersicht gegenüber der Gesamtgruppe auf erhöhte Punktschätzer der ME/CFS-Prävalenz für Frauen (1,36 %; 95 %-KI: [0,91 %; 2,04 %]) und Männer (0,89 %; 95 %-KI: [0,60 %; 1,32 %]). Der Autorengruppe zufolge könnte dieser Unterschied zwischen den Geschlechtern mit biologischen Faktoren zusammenhängen, wie bspw. mit Geschlechtshormonen oder mit unterschiedlichen immunologischen Reaktionen auf Umwelteinflüsse [58]. Die in dieser Übersicht untersuchten Studienpopulationen wurden größtenteils mittels der Fukuda-Kriterien diagnostiziert. Die Autorengruppe berichtet in der Metaanalyse für Patientinnen und Patienten, die gemäß den Fukuda-Kriterien eingeteilt wurden, eine ME/CFS-Prävalenz von 0,89 % (95 %-KI: [0,60 %; 1,33 %]). Diese Arbeit identifizierte auch eine einzelne Studie [32], welche die CCC zur Diagnose von ME/CFS verwendete und eine Prävalenz von 0,1 % (95 %-KI: [0,09 %; 0,12 %]; aus [56]) für Personen zwischen 18 und 64 Jahren ermittelte. In der systematischen Übersicht variierte zusätzlich die Prävalenz in Abhängigkeit von der Art der Diagnostik: Eine ME/CFS-Diagnose mittels eines Interviews ohne medizinische Tests (bspw. Blutuntersuchungen zur Differenzialdiagnostik) zeigte in der Metaanalyse eine vergleichsweise hohe Prävalenz (1,14 %; 95 %-KI: [0,76 %; 1,72 %]), die Ergänzung der Diagnose um einen medizinischen Test reduzierte die Prävalenz auf 0,95 % (95 %-KI: [0,69 %; 1,31 %]). Die Prävalenz ausschließlich auf Grundlage einer ärztlichen Diagnose lag mit 0,09 % (95 %-KI: [0,05 %; 0,13 %]) am niedrigsten [58].

Die Europäische Epidemiologische Studie für ME/CFS (Euro-EpiME; [56]) beinhaltet eine systematische Überprüfung der epidemiologischen Studien mit einem spezifischen Blick auf die Prävalenz und Inzidenz von ME/CFS in Europa. Die Prävalenzschätzungen der 3 eingeschlossenen Studien lagen für erwachsene Personen zwischen 0,1 % (95 %-KI: [0,09 %; 0,12 %]) und 2,2 % (keine Angaben zum KI) sowie für Kinder und Jugendliche bei 0,1 % (keine Angaben zum KI). Laut der Autorengruppe sind diese Prävalenzen mit denen aus nicht europäischen Studien vergleichbar [56]. Mit Blick auf die Kriterienkataloge wurde eine Prävalenz von 0,2 % (95 %-KI: [0,18 %; 0,23 %]) anhand der Fukuda-Kriterien sowie eine Prävalenz von 0,1 % (95 %-KI: [0,09 %; 0,12 %]) anhand der CCC (in der bereits angeführten Primärstudie [32]) geschätzt. Zusätzlich wird in [56] über eine geschätzte Inzidenz von 15 Fällen pro 100 000 Erwachsene pro Jahr anhand der Fukuda-Kriterien bzw. von 5 Fällen anhand der CCC berichtet.

Lediglich 4 Primärstudien berichten explizit Prävalenzen für Patientinnen und Patienten mit ME/CFS auf Basis von Kriterienkatalogen mit dem Leitsymptom PEM als obligatorischer Komponente: Die bereits in den angeführten Metaanalysen [56,58] eingeschlossene, Arztpraxen-basierte Studie Nacul 2011 [32] ist eine mit über 140 000 Studienteilnehmerinnen

und -teilnehmern sehr große Studie aus 3 verschiedenen Regionen in England, welche die CCC zur Diagnose von ME/CFS verwendete und die bereits dargestellte Prävalenz von 0,1 % (95 %-KI: [0,09 %; 0,12 %]) berichtete. Ebenfalls mit Blick auf Erwachsene sind der Studie Jason 1999 [59] aus dem Gebiet um Chicago in den USA Ergebnisse für Patientinnen und Patienten auf Basis der Kriterien von Fukuda 1994 und gleichzeitiger PEM-Diagnose zu entnehmen. Auf Basis dieser Studie kann für erwachsene Personen eine Prävalenz von 0,32 % (95 %-KI: [0,20 %; 0,43 %]; eigene Berechnungen unter Verwendung der Normalverteilungsquantile) geschätzt werden.

Aus 2 weiteren Primärstudien liegen Ergebnisse zu Prävalenzen von Kindern und Jugendlichen vor: Die schulbasierte Studie Crawley 2011 [60] aus der Region um Bath im Westen Englands mit 11- bis 16-Jährigen, welche krankheitsbedingt häufig Schulunterricht versäumten, diagnostizierte ME/CFS auf Basis des Kriterienkatalogs des NICE 2007. In der Studie Jason 2020 [61] aus dem Gebiet um Chicago in den USA mit 5- bis 17-Jährigen wurde die Diagnose ME/CFS gestellt, wenn alle Kriterien der 3 Kriterienkataloge Fukuda 1994, Jason 2006 und IoM 2015 zusammen erfüllt waren. In diesen Studien wird eine Prävalenz von 0,98 % (95 %-KI: [0,65 %; 1,41 %]; Crawley 2011) sowie 0,75 % (95 %-KI: [0,54 %; 0,96 %]; Jason 2020) angegeben. Bei Jason 2020 zeigt sich zudem eine starke Altersabhängigkeit der Prävalenz, ältere Kinder und Jugendliche haben eine höhere Prävalenz als jüngere Kinder, wobei die Datenlage zu unter 6 Jahre alten Kindern sehr dürftig ist. Die im Vergleich zu Erwachsenen deutlich höhere ME/CFS-Prävalenz bei Kindern und Jugendlichen wird von den Autoren auf die kürzere Symptombdauer zurückgeführt, welche für eine ME/CFS-Diagnose bei Kindern und Jugendlichen ausreichend ist (bspw. 3 Monate gegenüber 6 Monaten gemäß den CCC und NICE 2007).

Bei diesen Zahlen ist aber neben Verzerrung durch *Selection* (Auswahl von Studienteilnehmenden) und *Attrition* (Verlust von Studienteilnehmenden) innerhalb der Studien besonders die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Deutschland kritisch zu diskutieren: Bei einer sachgerechten Übertragung ist sicherzustellen, dass bezüglich wichtiger Größen (wie bspw. Alter, Geschlecht und sozioökonomischer Status) die Studienpopulation und die Population, auf die die Prävalenzschätzung übertragen wird, entweder von vornherein übereinstimmende Strukturen aufweisen oder durch Standardisierung, also eine statistische Transformation der Studienpopulation, eine Anpassung an die Strukturen der Zielpopulation vorgenommen wird. Zudem ist es aufgrund der unklaren Ätiologie (siehe Abschnitt 4.2.2.4) noch nicht abschließend geklärt, auf welche Größen eine Standardisierung insgesamt zu erfolgen hätte.

Hinsichtlich der Studie Nacul 2011 lässt sich vermuten, dass die Altersverteilung der Population, für die in England eine Aussage getroffen werden sollte (18 bis 64 Jahre, Stand Mitte 2008), ausreichend übertragbar auf die Altersverteilung der Erwachsenen in Deutschland ist, wenngleich die über 64-Jährigen fehlen. Angaben zu einer Standardisierung bzgl. des sozioökonomischen Status oder Angaben zu den Verteilungen weiterer relevanter

Merkmale fehlen in der Studie. Gleichmaßen fehlen Angaben zu Standardisierungen oder zu Verteilungen relevanter Merkmale in der Studie Crawley 2011: Insbesondere vor dem Hintergrund, dass 1 der 3 untersuchten Schulen eine reine Mädchenschule war und die Studie keine Geschlechtsstandardisierung vornimmt, muss die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Deutschland kritisch gesehen werden. Auch wurden in der Studie keine 6- bis 10-Jährigen betrachtet. Eine ähnliche Problematik besteht bei den beiden US-amerikanischen Studien Jason 1999 und Jason 2020 hinsichtlich der Repräsentativität der sozioökonomischen Unterschiede der Studienpopulationen für Deutschland. Tatsächlich warnen die Studiengruppen bereits selbst vor einer direkten Übertragung auf das jeweilige Ursprungsland der Studie, sodass eine direkte Übertragbarkeit der Ergebnisse nicht anzunehmen ist.

Lässt man die beschriebenen Einschränkungen außer Acht, so können orientierend folgende Aussagen gemacht werden: Bei direkter Anwendung der Punktschätzungen aus Nacul 2011 und Jason 1999 auf die 69,38 Millionen erwachsenen Einwohner Deutschlands (Stand Dezember 2021) kann eine Anzahl von ca 70 000 bis 220 000 erwachsenen Patientinnen und Patienten geschätzt werden. Gleichmaßen kann bei direkter Anwendung der Punktschätzungen aus Crawley 2011 und Jason 2020 auf 9,07 Millionen Kinder und Jugendliche im schulpflichtigen Alter (6 bis 17 Jahre; Stand Dezember 2021) eine Anzahl von 70 000 bis 90 000 Kindern und Jugendlichen mit ME/CFS geschätzt werden. In der Summe könnte somit – vorbehaltlich der geäußerten Einschränkungen – von einer Anzahl von Patientinnen und Patienten mit ME/CFS in Deutschland in der Größenordnung von etwa 140 000 bis etwa 310 000 Patientinnen und Patienten ausgegangen werden.

An dieser Stelle ist des Weiteren zu bedenken, dass die Untersuchungen die präpandemische Lage abbilden. Vor dem Hintergrund der in Kapitel A4 angeführten Studienergebnisse zum Zusammenhang zwischen ME/CFS und COVID-19 erscheint es plausibel anzunehmen, dass die Prävalenzschätzungen von ME/CFS nach SARS-CoV-2-Infektionen ansteigen. Eine genaue Quantifizierung allerdings, wie hoch die Steigerung ausfallen wird, ist auf Basis der aktuellen Studienlage zu Long-COVID bzw. zum Post-COVID-Syndrom nicht ausreichend sicher möglich.

Zusammenfassend fällt auf, dass die Spannbreite der Prävalenzschätzungen schon ohne Berücksichtigung der Konfidenzintervallgrenzen groß ist. Diese Unterschiede sind – so die Annahme vieler Studienautorinnen und -autoren – in der Verwendung der unterschiedlichen Kriterienkataloge sowie der Selbst- versus Fremdeinschätzung begründet. Zusätzlich fehlen bei vielen Kriterienkatalogen klare Vorgaben zur Häufigkeit, Schwere und Erfassung der Symptome, was zu Unterschieden in der Bewertung und Interpretation der Symptome führen kann. Dies macht Fehldiagnosen wahrscheinlicher, was Estévez-López 2020 [56] folgend durch begrenztes Wissen der medizinischen Fachkräfte über ME/CFS noch begünstigt wird. Dies unterstreicht die Notwendigkeit der Verwendung eines standardisierten Kriterienkatalogs zur Krankheitsdefinition in epidemiologischen Studien zum ME/CFS.

Kosten / Folgen der Erkrankung

Die gesundheitlichen Einschränkungen durch ME/CFS für Patientinnen und Patienten führen zu einer Reihe von wirtschaftlichen Kosten [2]. Die direkten und indirekten wirtschaftlichen Kosten von ME/CFS in den USA werden auf 17 bis 24 Milliarden US-Dollar pro Jahr beziffert, wovon 9,1 Milliarden US-Dollar auf die verlorene Produktivität von Haushalten und Arbeitskräften zurückzuführen sind [2]. Vergleichbare Analysen zu den Kosten der Krankheit in Europa oder Deutschland gibt es nicht, jedoch schätzt die europäische Experten-Konsensusgruppe zu ME/CFS, EUROMENE, auf der Grundlage von Daten aus dem Vereinigten Königreich, dass ME/CFS in Europa die Gesundheitsdienste und die Gesellschaft jährlich etwa 40 Milliarden € kosten könnte [62]. Die Autorengruppe weist jedoch darauf hin, dass diese Schätzung sehr ungenau ist. Grund dafür sind Schwierigkeiten bei der Diagnostik und Unterschiede in der Abdeckung und den Kosten für die Bereitstellung von Gesundheitsdiensten und Lebenshaltungskosten zwischen den europäischen Ländern.

Die hohen medizinischen Kosten und die eingeschränkte Erwerbsfähigkeit von Patientinnen und Patienten haben große Auswirkungen auf ihre finanzielle Situation, in den angeführten Studien waren zwischen 35 % und 69 % der Patientinnen und Patienten mit ME/CFS erwerbslos [2]. Sofern eine Erwerbstätigkeit besteht, ist die Arbeitsleistung aufgrund der kognitiven und körperlichen Symptome vermindert. Zudem können die erkrankten Personen bei der Erfüllung von Arbeitsaufgaben auf die Unterstützung von Kolleginnen und Kollegen angewiesen sein.

Mit Blick auf Kinder und Jugendliche wird angeführt, dass die Schulausbildung durch ME/CFS erheblich beeinträchtigt sein kann [2]: So haben fast alle Kinder und Jugendlichen mit ME/CFS hohe krankheitsbedingte Fehlzeiten in der Schule. Hinsichtlich der sozialen und emotionalen Entwicklung berichtet das NICE 2021, dass viele gewöhnliche außerschulische Aktivitäten (wie Spielen im Freundeskreis und die Teilnahme am Sport) nur noch mit Einschränkungen oder nicht mehr möglich sind. Aufgrund der schulischen Belastungen sind die Kinder zu Hause oft zu erschöpft, um ein einfaches Spiel oder eine soziale Interaktion mit der Familie oder mit Freunden aufrechtzuerhalten [63].

Versorgungsrelevante Aspekte

Das NICE beschreibt, dass Patientinnen und Patienten mit ME/CFS erhöhte Barrieren beim Zugang zur Gesundheitsversorgung erleben und beschreibt diese Patientinnen und Patienten anhand mehrerer Kriterien als medizinisch unterversorgt [64]: So haben Angehörige der Gesundheitsberufe wie Medizinerinnen und Mediziner oder auch Pflegekräfte nur unzureichend Kenntnis über ME/CFS, was oft auf einen Mangel an Kontakt mit Patientinnen und Patienten, mit der Krankheit und auf eine unzureichende medizinische Ausbildung und Schulung in Bezug auf ME/CFS zurückgeführt werden kann. Patientinnen und Patienten beschreiben den Weg zu einer Diagnose bzw. zu einer Fachärztin oder einem Facharzt mit

ME/CFS-Kenntnissen als lang und beschwerlich. Oft haben sie zahlreiche Arztbesuche (bei Hausärztinnen und -ärzten und sowie Ärztinnen und Ärzten verschiedener Facharzttrichtungen) mit langen Wartezeiten und vielen Verdachts- und Fehldiagnosen hinter sich, bis die Diagnose gestellt wird. Je nach Fachrichtung kommen Patientinnen und Patienten mit unterschiedlichen Erklärungs- und Behandlungsansätzen in Kontakt. Gemäß dem NICE haben derartige Verzögerungen bei der Diagnose und der Behandlung erhebliche negative Auswirkungen auf Patientinnen und Patienten mit ME/CFS. Das NICE erklärt diese Probleme mit den unterschiedlichen Kriterienkatalogen für die Diagnose, dem komplexen und unspezifischen Symptombild der Erkrankung, den unterschiedlichen Bezeichnungen für die Erkrankung und der unklaren Befundlage zur Ätiologie.

Ähnlich argumentieren Fröhlich et al. [65] mit einem speziellen Blick auf die medizinische Versorgung in Deutschland: In ihrer Fragebogenstudie berichten Patientinnen und Patienten mit ME/CFS u. a. von einer geringen Anzahl von Fachärztinnen und -ärzten in der Region bzw. von der hiermit einhergehenden Notwendigkeit, große Entfernungen zu überwinden, um eine Fachärztin oder einen Facharzt aufzusuchen, sowie von finanziellen Schwierigkeiten (bspw. wegen der Fahrtkosten zu weit entfernten ME/CFS-Spezialistinnen und Spezialisten). Insgesamt gaben ca. ein Viertel der 500 Befragten an, dass sie bei Fachpersonal mit Spezialisierung für ME/CFS in Behandlung sind [65].

Insgesamt kann die gegenwärtige medizinische Versorgungssituation von Patientinnen und Patienten mit ME/CFS in Deutschland als problematisch bewertet werden [65]. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es in Deutschland lediglich 2 auf ME/CFS spezialisierte Hochschulambulanzen: Menschen aus Berlin und Brandenburg bietet das Charité Fatigue Centrum in Berlin Termine zur Differentialdiagnostik und ME/CFS-Sprechstunden an [66]. In Bayern können sich Kinder, Jugendliche und Erwachsene bis zu einem Alter von 18 Jahren an das Chronische Fatigue Centrum wenden, das an der Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin am Klinikum rechts der Isar an der Technischen Universität München angesiedelt ist [67]. Für Menschen in den anderen Bundesländern stehen derzeit keine spezialisierten Ambulanzen/Zentren zur Verfügung. Beide Hochschulambulanzen bieten Fortbildungen und Informationsmaterial für ihre Medizinstudierenden, medizinisches Fachpersonal und weitere Personengruppen an.

Es ist anzunehmen, dass in Deutschland primär Hausärztinnen und -ärzte mit an ME/CFS erkrankten Personen in Kontakt sind [35,44]. Im deutschsprachigen Raum existiert jedoch keine eigene medizinische Leitlinie zur Erkrankung; sie wird aktuell in einem Kapitel der S3-Leitlinie „Müdigkeit“ behandelt [68]. Zudem ist ME/CFS bislang nicht expliziter Gegenstand des ärztlichen Lernzielkatalogs (weder in Deutschland noch in weiteren europäischen Ländern wie dem Vereinigten Königreich), lediglich Müdigkeit ist als Konsultationsanlass im Lernzielkatalog enthalten. Auch ist die Erkrankung, ihre Symptome und Diagnostik Ärztinnen

und Ärzten sowie anderen Gesundheitsberufen häufig unbekannt oder nicht hinreichend trennscharf bekannt (siehe auch [56]), was sicherlich auch auf die sehr vielschichtigen Symptome, die Existenz verschiedener, rein symptombasierter diagnostischer Kriterienkataloge und einen fehlenden Biomarker zur Unterstützung der Diagnose zurückzuführen ist. Eine derartige Unkenntnis geht gemäß den Ausführungen des NICE einher mit Verzögerungen bei der Diagnose und möglichen Fehlbehandlungen der Patientinnen und Patienten [63].

Aufgrund der Krankheitssymptomatik und des chronischen Verlaufs der Erkrankung sehen Patientenverbände eine besonders zeitintensive und mit dem Krankheitsbild vertraute medizinischen Betreuung als notwendig an. Zur Stärkung der Versorgung von ME/CFS-Patientinnen und -Patienten fordern sie spezielle Fallpauschalen (bspw. für aufsuchende oder telemedizinische Versorgung) oder die Erstellung von konkreten Disease-Management-Programmen (siehe bspw. [69,70]).

Forschung

An der Charité wurde ein vom Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) gefördertes Projekt zur Erforschung der Wirksamkeit der symptomatischen Versorgung und zur Evaluation eines Versorgungskonzepts von ME/CFS-Patientinnen und -Patienten gestartet [71]. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung fördert mit ca. 2 Millionen € den Aufbau und die Förderung eines Forschungsnetzwerks zur Erforschung von Ursachen und Krankheitsmechanismen von ME/CFS an den Universitätskliniken in Berlin, München, Würzburg, Bonn und Lübeck [72]. Zudem begann Anfang 2022 in München und Berlin ein Forschungsprojekt zum Aufbau eines deutschlandweiten ME/CFS-Registers, indem Versorgungsdaten von Patientinnen und Patienten mit ME/CFS erhoben werden sollen [73].

Auch fand die aktuell schwierige Versorgungssituation für Patientinnen und Patienten mit ME/CFS in Deutschland Berücksichtigung im Koalitionsvertrag der Deutschen Bundesregierung [74]. Dort ist ausgeführt, dass „zur weiteren Erforschung und Sicherstellung einer bedarfsgerechten Versorgung rund um die Langzeitfolgen von COVID-19 sowie für das chronische Fatigue-Syndrom (ME/CFS) [...] ein deutschlandweites Netzwerk von Kompetenzzentren und interdisziplinären Ambulanzen“ geschaffen werden soll. Konkrete Förderprogramme sind aber diesbezüglich noch nicht formuliert [75].

Weitere Maßnahmen und Strategien für die ME/CFS-Forschung und für eine Verbesserung der Versorgung werden bspw. vonseiten des NICE [21,76], der amerikanischen Gesundheitsbehörde NIH [77] und einiger Patientenorganisationen [69,70] beschrieben.

4.2.3 Zusammenfassung

Myalgische Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) bezeichnet eine zum Teil schwer verlaufende, komplexe und chronische Erkrankung, welche durch eine Vielzahl

unterschiedlicher Symptome gekennzeichnet ist. Dazu gehören insbesondere eine schwere und anhaltende Fatigue, die zu wesentlichen Einschränkungen im täglichen Leben führt, hinzu kommen kognitive Beeinträchtigungen wie Gedächtnis- oder Konzentrationsprobleme sowie nicht erholsamer Schlaf.

Leitsymptom der Erkrankung ist jedoch die Post-exertional Malaise (PEM). Sie ist durch eine Abnahme des Funktionsniveaus und eine Verschlechterung weiterer ME/CFS-Symptome nach körperlicher oder kognitiver Anstrengung gekennzeichnet und beginnt typischerweise erst zeitversetzt (Stunden oder Tage später) nach einer körperlichen oder kognitiven Aktivität oder Belastung. Patientinnen und Patienten nehmen diese Verschlechterung als „Crash“ wahr.

Für Ärztinnen und Ärzte ist die Diagnose von ME/CFS schwierig, da die Symptome sehr vielschichtig sein können, verschiedene, rein symptombasierte diagnostische Kriterienkataloge existieren und keine Biomarker zur Unterstützung der Diagnose bekannt sind. Auch das Leitsymptom PEM ist bislang nicht international einheitlich definiert. Generell ist für eine Diagnose von ME/CFS eine ausführliche Anamnese, einschließlich einer umfassenden körperlichen Untersuchung und einer angemessenen symptomorientierten Differenzialdiagnostik, notwendig. Wesentliche Unterschiede zwischen den Kriterienkatalogen von ME/CFS zeigen sich (a) in der Anzahl und Auswahl der obligatorischen und fakultativen Symptome, (b) in den Vorgaben zur Erfassung der Symptome und (c) in den Ausschlusskriterien. Solche Unterschiede erschweren nicht nur im klinischen Alltag die Diagnosestellung von ME/CFS, sondern erzwingen darüber hinaus Annahmen zur Übertragbarkeit von Ergebnissen verschiedener Studien bei der Erforschung der Erkrankung.

ME/CFS wurde schon 1969 in der ICD als neurologische Krankheit aufgenommen, jedoch ist die Ursache bis heute weitgehend ungeklärt und die diskutierten Ursachen sind vielseitig. Häufig folgt ME/CFS auf eine akute Infektion, aber es werden auch weitere mögliche Auslöser wie körperliche Traumata, schwere psychische Stress-/Belastungssituationen oder Schadstoffexpositionen genannt. Eine Beteiligung des Immunsystems an der Ätiologie von ME/CFS erscheint – insbesondere bei einem Krankheitsausbruch nach einer Infektion – naheliegend, die zugrunde liegenden immunologischen Mechanismen sind nicht verstanden.

Es ist schwierig, genaue Angaben zur Häufigkeit der Erkrankung zu machen, da die Verwendung unterschiedlicher Kriterienkataloge zur Diagnose sowie eine unterschiedliche Umsetzung der Diagnostik zu einer großen Spanne von Prävalenzschätzungen führen. 4 Studien zur Prävalenz von ME/CFS auf Basis von Kriterienkatalogen mit dem Leitsymptom PEM berichten Punktschätzungen für die Prävalenz von 0,1 % und 0,3 % für erwachsene Personen sowie von 0,75 % und 0,98 % für Schulkinder und Jugendliche. Basierend auf den Punktschätzungen lässt sich die Anzahl von Patientinnen und Patienten mit ME/CFS in Deutschland in einer Größenordnung von etwa 140 000 bis etwa 310 000 schätzen. Bei diesen

Zahlen ergeben sich weitere Unsicherheiten, u. a. durch die Unterschiede zwischen den Studienpopulationen und der Bevölkerungsstruktur in Deutschland.

ME/CFS-Patientinnen und -Patienten erleben – auch im Vergleich zu anderen chronischen Erkrankungen (wie bspw. multiple Sklerose) – stärkere funktionelle Beeinträchtigungen und sind je nach Schweregrad der Erkrankung nicht mehr in der Lage, alltägliche Aufgaben zu erledigen und familiären, beruflichen oder sozialen Interessen nachzukommen. Schätzungen zufolge können bis zu 25 % der Patientinnen und Patienten ihre Wohnung kaum noch verlassen oder sind sogar bettlägerig und vollständig auf Pflege angewiesen. Bei Kindern und Jugendlichen sind die Schulausbildung und der soziale Kontakt mit Gleichaltrigen beeinträchtigt mit Folgen für die emotionale und soziale Entwicklung. Volkswirtschaftlich existiert eine Schätzung, dass ME/CFS in Europa die Gesundheitsdienste und die Gesellschaft jährlich etwa 40 Milliarden € kosten könnte.

ME/CFS-Patientinnen und -Patienten berichten mehrheitlich, dass sie medizinisch unterversorgt seien und dass Barrieren beim Zugang zur Gesundheitsversorgung bestünden. Oft haben sie zahlreiche Arztbesuche mit langen Wartezeiten und viele Verdachts- und Fehldiagnosen hinter sich, bis die Diagnose ME/CFS gestellt wird. Dies liegt Studienergebnissen zufolge in dem komplexen und unspezifischen Symptombild der Erkrankung, in der uneinheitlichen Diagnostik der Erkrankung, den fehlenden spezialärztlichen Versorgungsstrukturen und entsprechend geschultem Fachpersonal begründet.

Für eine Verbesserung der Situation sind breit angelegte Forschungsanstrengungen nötig. Das beginnt bei der Ableitung und internationalen Konsentierung der Diagnosekriterien mit möglichst klaren diagnostischen Parametern. Gleichzeitig ist trotz diverser Forschungsansätze die Ätiologie von ME/CFS bisher nicht aufgeklärt. Forschungsprojekte zur Verbesserung der Versorgung sind in Deutschland bereits gestartet.

4.3 Evidenzkartierung von Therapieoptionen

Ziel der Evidenzkartierung ist es, in einem ersten Schritt einen Überblick über die Datenlage zu den bei ME/CFS diskutierten Behandlungsoptionen zu geben. In einem zweiten Schritt werden bis zu 2 Therapieverfahren ausgewählt, bei denen je eine Nutzenbewertung sinnvoll ist.

4.3.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung für die Evidenzkartierung

Von den 8 identifizierten systematischen Übersichten (10 Dokumente) [76,78-86] wurde 1 systematische Übersicht als ausreichend aktuell und qualitativ hochwertig bewertet und somit als Evidenzgrundlage berücksichtigt. Dabei handelt es sich um die britische NICE-Leitlinie 2021 bzw. die zur Leitlinie zugehörigen Evidenzreviews [76,83,84]. Die Bewertung der Qualität dieser systematischen Übersicht findet sich in Abschnitt A3.4.1.

4.3.2 Ergebnisse zu Therapieoptionen

4.3.2.1 Datengrundlage und -extraktion

Die Evidenzkartierung basiert auf den vom NICE erstellten Evidenzreviews der Wirksamkeit nicht medikamentöser [76,84] und medikamentöser Interventionen [83] für Patientinnen und Patienten mit ME/CFS. In diesen beiden Evidenzreviews wurde das Einschlusskriterium für den Studientyp auf RCTs und systematische Übersichten von RCTs eingegrenzt. Dies entspricht den in der Methodik gemäß Berichtsplan festgelegten Einschlusskriterien (siehe Abschnitt A2.2.1.4).

Das Review zur Kosteneffektivität und das Review qualitativer Studien zu Interventionserfahrungen jeweils bei nicht medikamentösen und medikamentösen Interventionen des NICE wurden im vorliegenden Bericht nicht berücksichtigt.

Die Bewertung der Studienqualität durch das NICE erfolgte mit der GRADE-Methodik [87], dies stellt ein adäquates Vorgehen zur Qualitätsbewertung dar. Zu dieser Bewertung gehörte die Prüfung der eingeschlossenen Studien hinsichtlich der Direktheit der Evidenz, d. h. inwieweit die Studienpopulationen mit der Zielpopulation der Fragestellung übereinstimmt. Dabei wurde eine Population mit einem PEM-Anteil von mindestens 95 % als direkte Evidenz bewertet (*No Indirectness*) [76,83,84]. Dies traf auf Studien zu, die die kanadischen Konsensuskriterien (CCC) [18] oder die NICE-2007-Kriterien [25] zur ME/CFS-Diagnose verwendeten. Studien, in denen weniger als 95 % der Population eine PEM hatten oder in denen der Anteil der Population mit PEM nicht berichtet ist, wurden als nur indirekte Evidenz bewertet (*Serious Indirectness*) und gemäß GRADE herabgestuft. Dies traf auf Studien mit Kriterienkatalogen zur Diagnose zu, die PEM nicht als Leitsymptom enthalten. Hauptsächlich waren dies Studien, die die 1994-CDC(Fukuda)-Kriterien [6] angewandt hatten, seltener auch die Oxford-Kriterien [27] oder die Holmes-Kriterien [26]. Als Begründung führt das NICE an, dass eine auf diese Weise diagnostizierte Population die ME/CFS-Population möglicherweise nicht genau repräsentiert und dass Patientinnen und Patienten mit PEM anders auf eine Behandlung ansprechen können als diejenigen, die keine PEM haben, was Bedenken hinsichtlich der Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse auf die ME/CFS-Population aufwirft. Die Mehrheit der in NICE 2021 eingeschlossenen und ausgewerteten Studien (ca. 90 %) wurden vom NICE aufgrund von *Indirectness* herabgestuft.

Der Studienpool von NICE 2021 diene als Grundlage für die Evidenzkartierung, d. h. es wurde geprüft, welche der in NICE 2021 eingeschlossenen Studien die Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts erfüllen. Diese Prüfung erfolgte nach den im Berichtsplan festgelegten Kriterien für den Einschluss von Quellen in die Untersuchung (siehe Abschnitt A2.2). Die Studienqualität stellt weder beim IQWiG noch beim NICE ein Einschlusskriterium dar (siehe jeweils Tabelle 1 in [83] und [84]), daher erfolgte die Prüfung der Studien aus NICE 2021 auf Einschluss unabhängig von der vom NICE vorgenommenen Qualitätsbewertung.

Im vorliegenden Bericht wurden für die Ergebnisdarstellung in der Evidenzkartierung diejenigen Studien herangezogen, bei denen der in NICE 2021 berichtete PEM-Anteil der Population mindestens 80 % beträgt (siehe hierzu die Spezifizierung hinsichtlich des Einschlusskriteriums für die Population in Abschnitt A1.2). Dies betraf Studien, die eine Diagnostik angewandt hatten, die PEM als Leitsymptom enthält (gemäß NICE 2021: CCC und NICE-2007-Kriterien), oder solche, die eine Diagnostik angewandt hatten, die PEM nicht als Leitsymptom enthält, bei denen aber ein entsprechender Anteil der Population mit PEM dokumentiert ist. Studien, bei denen der Anteil der Population mit PEM nicht in NICE 2021 berichtet oder gemäß NICE 2021 unklar ist, wurden nicht herangezogen. Eine solche weitreichende Einschränkung wurde in NICE 2021 nicht vorgenommen, somit ist der Studieneinschluss im vorliegenden Bericht deutlich restriktiver.

Im Rahmen der Evidenzkartierung wurden sämtliche Daten aus NICE 2021 extrahiert. Die Daten wurden nicht mit den Primärpublikationen abgeglichen oder daraus ergänzt und es wurden keine eigenen Berechnungen von Ergebnissen durchgeführt. Die Effekte wurden jedoch der Anschaulichkeit halber zusätzlich mittels einer grafischen Darstellung durch Pfeile ausgedrückt. Es wurde keine eigene Beurteilung der in NICE 2021 berichteten Endpunkte (*Critical Outcomes*) [76,83,84] hinsichtlich der Patientenrelevanz vorgenommen. Der Vollständigkeit halber wurden alle in NICE 2021 berichteten Endpunkte extrahiert, daher befinden sich darunter auch Endpunkte, die gemäß IQWiG-Methodik regelhaft nicht dargestellt werden: beispielsweise auf Tarifen gemäß der allgemeinen Bevölkerung beruhende Nutzwerte (*Utility Scores*) des EQ-5D und solche selektierten, unerwünschten Ereignisse, für die in einem fehleranfälligen Zwischenschritt erst beurteilt wurde, ob sie mit der Behandlung in Zusammenhang stehen (*Treatment related adverse Events* – behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse). Die in NICE 2021 vorgenommene Benennung der Endpunkte – mit Ausnahme von „*return to school/work*“, welcher mit „soziale Teilhabe“ übersetzt wurde – sowie die Zuordnung von Instrumenten bzw. deren Bestandteile zu Endpunkten wurden unverändert übernommen. Das NICE hat in die Evidenzreviews für die Endpunkterhebung nur validierte Skalen eingeschlossen [76,83,84], dies entspricht den Allgemeinen Methoden des IQWiG und wurde nicht überprüft. In NICE 2021 wurden ausschließlich die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zum längsten verfügbaren Follow-up berichtet, dementsprechend sind auch nur diese Ergebnisse in der Evidenzkartierung dargestellt. Ergebnisse wurden nicht in der Evidenzkartierung dargestellt, wenn diese laut NICE 2021 auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Studienteilnehmer basieren, das heißt, wenn der Anteil der Studienteilnehmer, die gar nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist [88].

4.3.2.2 Nicht medikamentöse Interventionen

55 RCTs wurden in NICE 2021 in das Evidenzreview der Wirksamkeit nicht medikamentöser Interventionen eingeschlossen [76,84]. Studien wurden für folgende Interventionen gefunden

(Einteilung gemäß NICE, eigene Berechnung der Anzahl der Studien, Doppelzählungen möglich):

- Selbstmanagement (5 Studien)
- verhaltensbezogene / psychologische Unterstützung einschließlich CBT (kognitive Verhaltenstherapie) (18 Studien)
- kognitive Therapie (1 Studie)
- Beratung (1 Studie)
- Buddy / Mentor-Programme (2 Studien)
- the Lightning Process (1 Studie)
- pragmatische / andere Rehabilitations-Programme (2 Studien)
- Biofeedback der Herzfrequenzvariabilität (1 Studie)
- Achtsamkeitstraining (3 Studien)
- Gruppentherapie (1 Studie)
- Bewegungsinterventionen einschließlich GET (Aktivierungstherapie) (10 Studien)
- körperliche Rehabilitation (1 Studie)
- anaerobe Aktivität (1 Studie)
- intermittierende Bewegung (1 Studie)
- orthostatisches Training (1 Studie)
- Yoga (1 Studie)
- Qigong (1 Studie)
- Nahrungsergänzung einschließlich Vitamin D (7 Studien)
- Ernährungsstrategien (1 Studie)
- komplementäre Therapien, z. B. Akupunktur (5 Studien)

Für Hilfsmittel/adaptive Verfahren/Ergotherapie, berufliche/schulische Beratung, repetitive transkranielle Magnetstimulation, Kompressionsstrümpfe, hyperbaren Sauerstoff, Lebensstilberatung, Schlafinterventionen oder nonpharmakologische Interventionen zum Schmerzmanagement wurde vom NICE keine Evidenz gefunden [84].

Nach dem in Abschnitt 4.3.2.1 beschriebenen Vorgehen zur Bewertung der ME/CFS-Diagnose (PEM-Anteil der Population mindestens 80 %) wurden 6 der 55 in NICE 2021 ausgewerteten RCTs für die Ergebnisdarstellung in der Evidenzkartierung herangezogen (siehe auch Tabelle 2). Dies entspricht einem Anteil von 11 %.

Tabelle 2: In die Evidenzkartierung eingeschlossene und herangezogene RCTs zu nicht medikamentösen Interventionen

Studie	Interventionen	Vollpublikationen (in Fachzeitschriften) gemäß NICE 2021
GETSET	Aktivierungstherapie	[89,90]
Janse 2018	kognitive Verhaltenstherapie	[91,92]
PACE	kognitive Verhaltenstherapie, Aktivierungstherapie, adaptive Pacing-Therapie	[93-98]
Pinxsterhuis 2017	Selbstmanagement	[99]
SMILE	Lightning Process	[100-102]
Witham 2015	Vitamin D	[103]

NICE: National Institute for Health and Care Excellence; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Die Methode zur Beurteilung / Diagnose der Zielerkrankung wurde für alle 6 in Tabelle 2 aufgeführten RCTs vom NICE als adäquat bewertet (siehe Appendix D in [76]).

Tabelle 3 zeigt die in NICE 2021 berichteten Charakteristika und Endpunkte der herangezogenen RCTs.

Tabelle 3: Charakteristika der herangezogenen nicht medikamentösen RCTs aus NICE 2021 (mehreseitige Tabelle)

Herangezogene RCTs	Population	Intervention vs. Vergleich	Endpunkte / längstes verfügbares Follow-up
GETSET	<p>durchgeführt im Vereinigten Königreich</p> <p>Ärztliche Beurteilung/Diagnose: NICE-2007-Kriterien; die Beurteilung umfasste die Anamnese, physische und psychische Untersuchungen sowie Labortests, wie von NICE 2007 vor Beginn der Studie empfohlen, um alternative Diagnosen auszuschließen.</p> <p>Zu den Ausschlusskriterien gehörten körperliche Kontraindikationen gegen Bewegung.</p> <p>n = 211 Erwachsene mit unterschiedlichen Schweregraden oder mit unklarem Schweregrad</p> <p>PEM-Anteil: Alle Patientinnen und Patienten erfüllten die NICE-2007-Kriterien, bei denen PEM ein obligatorischer Bestandteil ist.</p>	<p>SMC + GET: Selbsthilfe-Broschüre mit 6-stufigem Programm eines abgestuften Bewegungs-Selbstmanagements; Sitzungen bei einem Physiotherapeuten zur Beratung in der Anwendung der Broschüre; Dauer 8 Wochen (n = 107)</p> <p>vs.</p> <p>SMC: mindestens 1 Konsultation bei einem CFS-Spezialisten; ggf. Verschreibung von oder Beratung zu Medikamenten indiziert bei Symptomen oder Begleiterkrankungen (n = 104)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fatigue ▪ Aktivitätslevel ▪ körperliche Funktion ▪ soziale Teilhabe ▪ psychischer Status ▪ allgemeines Beschwerdebild ▪ Nebenwirkungen nach 12 Wochen
Janse 2018	<p>durchgeführt in den Niederlanden</p> <p>Ärztliche Beurteilung/Diagnose: Fukuda-Kriterien (CDC 1994). Der medizinische Status wurde beurteilt, um zu entscheiden, ob die Überweisungen ausreichend untersucht worden waren, um eine medizinische Erklärung für Fatigue auszuschließen; wenn die Untersuchung als unzureichend erachtet wurde, wurden die Patientinnen und Patienten erneut zur Anamnese, vollständigen körperlichen Untersuchung, Bewertung der Krankengeschichte und Labortests gemäß den nationalen CFS-Leitlinien untersucht; psychiatrische Komorbiditäten, die Fatigue erklären könnten, wurden mithilfe des Mini International Neuropsychiatric Interview ausgeschlossen.</p> <p>Zu den Einschlusskriterien gehörte ein Wert von ≥ 35 auf der Checklist Individual Strength Fatigue Subskala (<i>severe fatigue</i>) und von ≥ 700 auf dem Sickness Impact Profile 8 (<i>severe disability</i>).</p> <p>n = 240 Erwachsene mit unterschiedlichen Schweregraden oder mit unklarem Schweregrad^a</p> <p>PEM-Anteil: insgesamt 90,4 %. Nach Studienarm: 88,8 % im Therapiearm und 93,8 % im Kontrollarm.</p>	<p>Intervention: webbasierte CBT mit 7 Modulen; Feedback durch Therapeuten nach einem festgelegten Zeitplan; Dauer 6 Monate (n = 80)^b</p> <p>vs.</p> <p>Intervention: webbasierte CBT mit 7 Modulen; Feedback durch Therapeuten nur nach Bedarf; Dauer 6 Monate (n = 80)^b</p> <p>vs.</p> <p>Kontrolle: Warteliste (CBT face-to-face nach Abschluss des Follow-ups) (n = 80)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fatigue ▪ Aktivitätslevel ▪ körperliche Funktion ▪ soziale Teilhabe ▪ psychischer Status ▪ allgemeines Beschwerdebild ▪ Nebenwirkungen nach 6–12 Monaten

Tabelle 3: Charakteristika der herangezogenen nicht medikamentösen RCTs aus NICE 2021 (mehreseitige Tabelle)

Herangezogene RCTs	Population	Intervention vs. Vergleich	Endpunkte / längstes verfügbares Follow-up
PACE	<p>durchgeführt im Vereinigten Königreich</p> <p>Ärztliche Beurteilung/Diagnose: Oxford-Kriterien plus bimodaler Wert von ≥ 6 auf der Chalder Fatigue Scale und ein Wert von ≤ 60 auf der SF-36-Subskala körperliche Funktion (geändert auf < 65 11 Monate nach der Randomisierung, um die Rekrutierung zu erhöhen). Medizinische Beurteilung durch spezialisierte Klinikärztinnen und -ärzte zum Ausschluss anderer Diagnosen.</p> <p>n = 641 Erwachsene mit unterschiedlichen Schweregraden oder mit unklarem Schweregrad^a</p> <p>PEM-Anteil: insgesamt 84,2 %. Nach Studienarm: APT 84 %, CBT 84 %, GET 82 %, SMC 87 %.</p>	<p>SMC + GET: Festlegung eines Ausgangswerts für durchführbare Bewegung oder körperliche Aktivität; schrittweise Steigerung der Dauer der körperlichen Aktivität, meistens Gehen; Dauer bis zu 36 Wochen (n = 160)</p> <p>vs.</p> <p>SMC + CBT: individuelle face-to-face Therapie; Auseinandersetzung mit bspw. Angst vor Symptomen; Festlegung eines Grundniveaus an Aktivität und Ruhe sowie eines regelmäßigen Schlafrhythmus; schrittweise Steigerung der körperlichen und geistigen Aktivität; Dauer bis zu 36 Wochen (n = 161)</p> <p>vs.</p> <p>SMC + APT: Ermittlung von Zusammenhängen zwischen Aktivität und Fatigue anhand eines Tagebuchs; u. a. Planung von Aktivität bzw. Ruhe und Entspannung zur Vermeidung von Exazerbationen, Entwicklung eines Bewusstseins für die Frühwarnzeichen einer Exazerbation; Dauer bis zu 36 Wochen (n = 160)</p> <p>vs.</p> <p>SMC: Broschüre mit Erläuterungen zur Krankheit und Behandlung; allgemeine Ratschläge wie bspw. die Vermeidung von extremer Aktivität und Ruhe, spezifische Ratschläge zur Selbsthilfe; symptomatische Pharmakotherapie (insbesondere bei Schlaflosigkeit, Schmerzen und Gemütslage); Dauer bis zu 36 Wochen (n = 160)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schlafqualität ▪ Schmerzen ▪ körperliche Leistungsfähigkeit ▪ psychischer Status ▪ Lebensqualität ▪ Nebenwirkungen nach 52 Wochen ▪ Fatigue ▪ körperliche Funktion ▪ soziale Teilhabe ▪ allgemeines Beschwerdebild nach 134 Wochen^c

Tabelle 3: Charakteristika der herangezogenen nicht medikamentösen RCTs aus NICE 2021 (mehreseitige Tabelle)

Herangezogene RCTs	Population	Intervention vs. Vergleich	Endpunkte / längstes verfügbares Follow-up
Pinxsterhuis 2017	<p>durchgeführt in Norwegen</p> <p>ärztliche Beurteilung/Diagnose: Fukuda-Kriterien (CDC 1994) und kanadische Konsensus-Kriterien.</p> <p>Zu den Einschlusskriterien gehörte, dass die Patientinnen und Patienten körperlich in der Lage sind, an dem Programm teilzunehmen.</p> <p>n = 146 Erwachsene mit unterschiedlichen Schweregraden oder mit unklarem Schweregrad^a</p> <p>PEM-Anteil: Alle Patientinnen und Patienten erfüllten die kanadischen Konsensus-Kriterien, bei denen PEM ein obligatorischer Bestandteil ist.</p>	<p>Selbstmanagement: Programm basierend auf der Theorie der Selbstwirksamkeit und der Theorie der Energiegrenzen in Gruppensitzungen; zu den Themen gehörten u. a. Selbstmanagement (Pacing), körperliche Bewegung und Entspannungsübungen; Förderung der Eigeninitiative bei der Krankheitsbewältigung und im Umgang mit medizinischen Fachkräften und Bezugspersonen; Festlegung von persönlichen Zielen und Aktionsplänen; Dauer 15 Wochen (n = 73)</p> <p>vs.</p> <p>nicht standardisierte übliche Versorgung; Ausschluss von der Teilnahme am regulären Schulungsprogramm für Patientinnen und Patienten (n = 73)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fatigue ▪ Lebensqualität nach 12 Monaten
SMILE	<p>durchgeführt im Vereinigten Königreich</p> <p>ärztliche Beurteilung/Diagnose: NICE 2007 im Anschluss an eine gründliche Untersuchung, die auch ein Screening auf andere mit Fatigue assoziierte Erkrankungen umfasste</p> <p>Zu den Ausschlusskriterien gehörte eine zu starke Beeinträchtigung, um Krankenhaustermine wahrzunehmen (definiert als Kinder und Jugendliche, die ihr Haus nicht regelmäßig verlassen).</p> <p>n = 100 Kinder und Jugendliche (Alter 12–18 Jahre); moderater Schweregrad^a</p> <p>PEM-Anteil: Alle Patientinnen und Patienten erfüllten die NICE-2007-Kriterien, bei denen PEM ein obligatorischer Bestandteil ist.</p>	<p>(fach)ärztliche Versorgung + Lightning Process: Gruppensitzungen mit Themen wie bspw. Stressantwort, Wechselwirkung zwischen Geist und Körper, hilfreiche Gedankenprozesse, Sprachgebrauch, Übernahme von Verantwortung, Zielsetzung, verschiedene kognitive (Denk-)Strategien; Dauer ca. 4,5 Monate (n = 51)</p> <p>vs.</p> <p>(fach)ärztliche Versorgung: Fokus auf Verbesserung des Schlafs und auf Aktivitätsmanagement (Schule, Sport und soziale Aktivitäten) mit schrittweiser Steigerung der Aktivität; vermittelt in multidisziplinären, familienbasierten Rehabilitationskonsultationen) (n = 49)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fatigue ▪ Schmerzen ▪ körperliche Funktion ▪ soziale Teilhabe ▪ psychischer Status ▪ Nebenwirkungen nach 12 Monaten

Tabelle 3: Charakteristika der herangezogenen nicht medikamentösen RCTs aus NICE 2021 (mehreseitige Tabelle)

Herangezogene RCTs	Population	Intervention vs. Vergleich	Endpunkte / längstes verfügbares Follow-up
Witham 2015	<p>durchgeführt im Vereinigten Königreich</p> <p>ärztliche Beurteilung/Diagnose: Fukuda-Kriterien (CDC 1994) und kanadische Konsensus-Kriterien</p> <p>Zu den Einschlusskriterien gehörte ein 25OHD- (Serum Vitamin D-)Level von < 75 nmol/l.</p> <p>n = 50 Erwachsene mit unterschiedlichen Schweregraden oder mit unklarem Schweregrad^a</p> <p>PEM-Anteil: Alle Patientinnen und Patienten erfüllten die kanadischen Konsensus-Kriterien, bei denen PEM ein obligatorischer Bestandteil ist.</p>	<p>Vitamin D: orales Vitamin D3 (Vigantol-Öl), verabreicht zu Beginn, nach 2 Monaten und nach 4 Monaten (n = 25)</p> <p>vs.</p> <p>Placebo: Mygliol-Öl, verabreicht zu Beginn, nach 2 Monaten und nach 4 Monaten (n = 25)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fatigue ▪ psychischer Status ▪ Nebenwirkungen nach 6 Monaten
<p>a. Aus NICE 2021 geht größtenteils nicht hervor, auf welche Weise die Schweregrade von ME/CFS in den jeweiligen Studien beurteilt wurden.</p> <p>b. In der Auswertung wurden die beiden CBT-Therapiearme zusammengefasst.</p> <p>c. Die Daten aus dem Follow-up nach durchschnittlich 134 Wochen basieren auf weniger Patientinnen und Patienten (SMC: n = 115, APT: n = 120, CBT: n = 119, GET: n = 127). Nachdem die 12-monatige Behandlung vorbei war, begannen 44 % der Teilnehmenden, die in das spätere Follow-up eingeschlossen wurden, andere nicht protokollgemäße Behandlungen wie CBT und GET. Der Großteil dieser Teilnehmenden (63 %) stammte aus der SMC- und der APT-Gruppe. Das ITT-Prinzip wurde zwar korrekt angewendet, dies ist jedoch bei der Interpretation der Daten nach 134 Wochen zu bedenken.</p> <p>APT: adaptive Pacing-Therapie; CBT: kognitive Verhaltenstherapie; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; CFS: chronic fatigue syndrom; GET: Aktivierungstherapie; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; 25OHD: 25-Hydroxyvitamin-D; PEM: Post-exertional Malaise; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form-36; SMC: (fach)ärztliche Standardversorgung; vs.: versus</p>			

Die verwendeten Kriterienkataloge zur Diagnose, die Therapiedauer sowie die Zeitpunkte der Endpunkterhebung variieren zwischen den 6 nicht medikamentösen Studien (siehe Tabelle 3). In 2 Studien wurden die NICE-2007-Kriterien verwendet und in 2 Studien wurden sowohl die CDC-1994-(Fukuda-)Kriterien als auch die CCC verwendet. In 1 Studie wurden die CDC-1994-(Fukuda-)Kriterien verwendet und in 1 Studie wurden die Oxford-Kriterien verwendet, in beiden Studien jeweils mit der Angabe der Patientinnen und Patienten mit PEM je Studienarm. Aus NICE 2021 geht größtenteils nicht hervor, auf welche Weise die Beurteilung der ME/CFS-Schweregrade in den jeweiligen Studien erfolgte.

PACE, die größte der herangezogenen Studien, randomisierte insgesamt 641 Patientinnen und Patienten auf 4 Therapiearme, wohingegen bei Witham 2015 mit insgesamt 50 Patientinnen und Patienten die kleinste Stichprobe auf Interventions- und Kontrollgruppe randomisiert wurde. In PACE wurden die 3 Interventionen GET, CBT und APT bis zu 36 Wochen lang angewendet und ein Teil der Endpunkte wurde nach 134 Wochen erhoben. In GETSET belief sich die Dauer der GET-Anwendung auf lediglich 8 Wochen und die in NICE 2021 ausgewerteten Endpunktdaten wurden bereits nach 12 Wochen erhoben. Die Angabe in NICE 2021 zu den PEM-Anteilen in GETSET und SMILE lautet, dass mehr als 95 % der Studienteilnehmenden eine PEM hatten [84].

Tabelle 4 bis Tabelle 11 geben eine Übersicht der in NICE 2021 verfügbaren Ergebnisse aus den herangezogenen RCTs zu nicht medikamentösen Interventionen.

4.3.2.2.1 CBT (kognitive Verhaltenstherapie)

Die kognitive Verhaltenstherapie (CBT; cognitive behavioral therapy) beschreibt ein Psychotherieverfahren, welches auf Erkenntnissen der empirischen Psychologie, im Speziellen der Lern- und Sozialpsychologie, beruht. CBT geht davon aus, dass Störungen mit negativen, realitätsfremden und verzerrten Denk- und Verhaltensmustern zusammenhängen können. Ziel einer CBT ist entsprechend eine Veränderung der dysfunktionalen Kognitionen, in deren Folge das Erleben, das Fühlen und das Verhalten einer Person sich verändern. Zu diesem Zweck integriert die CBT diverse Therapiemethoden, wie bspw. Aufklärung über die Symptome und Ursachen der Störung, Förderung der sozialen Kompetenzen, konkrete Verhaltensübungen (bspw. Aufbau positiver Aktivitäten und Reduktion von Vermeidungsverhalten) und kognitive Umstrukturierung [104,105].

In den 2 herangezogenen Studien zum Vergleich CBT gegen eine (fach)ärztliche Standardversorgung (SMC) zeigen sich bei einigen Endpunkten statistisch signifikante Effekte zugunsten der Intervention. Dies trifft übereinstimmend in beiden Studien auf den Endpunkt psychischer Status zu. Darüber hinaus gilt dies für den in Janse 2018 berichteten Endpunkt Aktivitätslevel und für die in PACE berichteten Endpunkte Schlafqualität, Muskelschmerzen und Lebensqualität. Bei den in beiden Studien berichteten Endpunkten Fatigue, soziale

Teilhabe und allgemeines Beschwerdebild weichen die Ergebnisse ab, mit statistisch signifikanten Effekten zugunsten der CBT in Janse 2018 und keinem Gruppenunterschied in PACE (siehe Tabelle 4). Das Ergebnis aus Janse 2018 zum Endpunkt Nebenwirkungen wurde zwar in NICE 2021 berichtet, ist im vorliegenden Bericht jedoch nicht dargestellt, weil der Anteil der Studienteilnehmer, die gar nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, bei ca. 50 % liegt.

Tabelle 4: Übersicht der in NICE 2021 berichteten Effekte in nicht medikamentösen Studien – Vergleich CBT vs. SMC (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt Studie	Instrument und Zeitpunkt der Endpunkterhebung	Effektmaß: Effekt [95 %-KI], p-Wert
Fatigue / Anfälligkeit für Fatigue		
Janse 2018	Checklist Individual Strength – Schwere der Fatigue (Wertebereich: 8–56; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 6–12 Monate	MWD: -7,25 [-10,40; -4,10], k. A. ↑
	Chalder Fatigue Questionnaire (Wertebereich: 0–33; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up durchschnittlich 6 Monate	MWD: -3,69 [-5,77; -1,61], p = 0,0005 ↑
PACE	Chalder Fatigue Questionnaire (Wertebereich: 0–33; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 134 Wochen	MWD: -1,40 [-3,40; 0,60], p = 0,17 ↔
Schlafqualität		
PACE	Jenkins Sleep Scale (Wertebereich: 0–20; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 52 Wochen	MWD: -1,10 [-2,04; -0,16], p = 0,02 ↑
Schmerzen		
PACE	Muskelschmerzen, numerische Rating-Skala (Wertebereich: 0–4; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 52 Wochen	MWD: -0,38 [-0,69; -0,07], p = 0,01 ↑
	Gelenkschmerzen, numerische Rating-Skala (Wertebereich: 0–4; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 52 Wochen	MWD: -0,25 [-0,58; 0,08], p = 0,13 ↔
Aktivitätslevel		
Janse 2018	Aktigrafie, Mittelwert (höhere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 6 Monate	MWD: 9,80 [3,21; 16,39], p = 0,004 ↑
Körperliche Funktion		
Janse 2018	SF-36 – körperliche Funktion (Wertebereich: 0–100; höhere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 6–12 Monate	MWD: 4,35 [-1,55; 10,25], k. A. ↔
PACE	SF-36 – körperliche Funktion (Wertebereich: 0–100; höhere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up durchschnittlich 134 Wochen	MWD: 2,80 [-3,20; 8,80], p = 0,36 ↔
Körperliche Leistungsfähigkeit		
PACE	6-Minuten-Gehtest (höhere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 52 Wochen	MWD: -1,50 [-19,52; 16,52], k. A. ↔

Tabelle 4: Übersicht der in NICE 2021 berichteten Effekte in nicht medikamentösen Studien – Vergleich CBT vs. SMC (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt Studie	Instrument und Zeitpunkt der Endpunkterhebung	Effektmaß: Effekt [95 %-KI], p-Wert
Soziale Teilhabe		
Janse 2018	Work and Social Adjustment Scale (Wertebereich: 0–40; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 6 Monate	MWD: –5,00 [–7,62; –2,38], p = 0,0002 ↑
PACE	Work and Social Adjustment Scale (Wertebereich: 0–40; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up durchschnittlich 134 Wochen	MWD: –1,10 [–3,60; 1,40], p = 0,39 ↔
Psychischer Status		
Janse 2018	Symptom Checklist 90 – psychische Belastung (Wertebereich: 90–450; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 6 Monate	MWD: –17,10 [–29,31; –4,89], p = 0,006 ↑
PACE	Hospital Anxiety and Depression Scale – Angst (Wertebereich: 0–21; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 52 Wochen	MWD: –1,40 [–2,15; –0,65], k. A. ↑
	Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression (Wertebereich: 0–21; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 52 Wochen	MWD: –1,40 [–2,15; –0,65], k. A. ↑
Allgemeines Beschwerdebild		
Janse 2018	Sickness Impact Profile 8 (Wertebereich: 0–5799; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 6–12 Monate	MWD: –446,10 [–634,66; –257,54], k. A. ↑
PACE	Clinical Global Impression Scale (Anteil mit positiver Response), Follow-up durchschnittlich 134 Wochen	OR: 0,90 [0,50; 1,62], p = 0,73 ↔
Lebensqualität		
PACE	EQ-5D (Wertebereich: –0.594–1; höhere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 52 Wochen	MWD: 0,10 [0,03; 0,17], p = 0,004 ↑
Nebenwirkungen		
PACE	nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Follow-up 52 Wochen	RR: 0,95 [0,89; 1,02], p = 0,18 ↔
	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Follow-up 52 Wochen	RR: 0,99 [0,36; 2,77], p = 0,99 ↔
	behandlungsbedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Follow-up 52 Wochen	RR: 1,49 [0,25; 8,80], p = 0,66 ↔
↑: statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Intervention ↔: kein statistisch signifikanter Unterschied		
CBT: kognitive Verhaltenstherapie; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions-Fragebogen; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form-36; SMC: (fach)ärztliche Standardversorgung; vs.: versus		

In der 1 herangezogenen Studie zum Vergleich CBT vs. GET zeigen sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Übersicht der in NICE 2021 berichteten Effekte in nicht medikamentösen Studien – Vergleich CBT vs. GET (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt Studie	Instrument und Zeitpunkt der Endpunkterhebung	Effektmaß: Effekt [95 %-KI], p-Wert
Fatigue / Anfälligkeit für Fatigue		
PACE	Chalder Fatigue Questionnaire (Wertebereich: 0–33; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 134 Wochen	MWD: -0,70 [-2,75; 1,35], p = 0,50 ↔
Schlafqualität		
PACE	Jenkins Sleep Scale (Wertebereich: 0–20; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 52 Wochen	MWD: 0,90 [-0,27; 2,07], p = 0,13 ↔
Schmerzen		
PACE	Muskelschmerzen, numerische Rating-Skala (Wertebereich: 0–4; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 52 Wochen	MWD: 0,04 [-0,27; 0,35], p = 0,80 ↔
	Gelenkschmerzen, numerische Rating-Skala (Wertebereich: 0–4; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 52 Wochen	MWD: 0,01 [-0,30; 0,32], p = 0,95 ↔
Körperliche Funktion		
PACE	SF-36 – körperliche Funktion (Wertebereich: 0–100; höhere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 134 Wochen	MWD: 2,40 [-4,45; 9,25], p = 0,49 ↔
Körperliche Leistungsfähigkeit		
PACE	6-Minuten-Gehtest (höhere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 52 Wochen	MWD: -25,00 [-51,46; 1,46], p = 0,06 ↔
Soziale Teilhabe		
PACE	Work and Social Adjustment Scale (Wertebereich: 0–40; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 134 Wochen	MWD: 0,30 [-2,33; 2,93], p = 0,82 ↔
Psychischer Status		
PACE	Hospital Anxiety and Depression Scale – Angst (Wertebereich: 0–21; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 52 Wochen	MWD: -0,30 [-1,31; 0,71], p = 0,56 ↔
	Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression (Wertebereich: 0–21; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 52 Wochen	MWD: 0,10 [-0,80; 1,00], p = 0,83 ↔
Allgemeines Beschwerdebild		
PACE	Clinical Global Impression Scale (Anteil mit positiver Response), Follow-up 134 Wochen	RR: 0,87 [0,66; 1,16], p = 0,35 ↔

Tabelle 5: Übersicht der in NICE 2021 berichteten Effekte in nicht medikamentösen Studien – Vergleich CBT vs. GET (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt Studie	Instrument und Zeitpunkt der Endpunkterhebung	Effektmaß: Effekt [95 %-KI], p-Wert
Lebensqualität		
PACE	EQ-5D (Wertebereich: -0,594–1; höhere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 52 Wochen	MWD: 0,04 [-0,03; 0,11], p = 0,24 ↔
Nebenwirkungen		
PACE	nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Follow-up 52 Wochen	RR: 0,95 [0,89; 1,02], p = 0,18 ↔
	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Follow-up 52 Wochen	RR: 0,54 [0,22; 1,31], p = 0,17 ↔
	behandlungsbedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Follow-up 52 Wochen	RR: 1,49 [0,25; 8,80], p = 0,66 ↔
↔: kein statistisch signifikanter Unterschied		
CBT: kognitive Verhaltenstherapie; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions-Fragebogen; GET: Aktivierungstherapie; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form-36; vs.: versus		

In der 1 herangezogenen Studie zum Vergleich CBT vs. Selbstmanagement (Pacing) zeigen sich statistisch signifikante Effekte zugunsten der CBT bei den Endpunkten Schlafqualität, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, körperliche Funktion, psychischer Status – Subskala Depression, Lebensqualität und nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Übersicht der in NICE 2021 berichteten Effekte in nicht medikamentösen Studien – Vergleich CBT vs. Selbstmanagement (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt Studie	Instrument und Zeitpunkt der Endpunkterhebung	Effektmaß: Effekt [95 %-KI], p-Wert
Fatigue / Anfälligkeit für Fatigue		
PACE	Chalder Fatigue Questionnaire (Wertebereich: 0–33; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up durchschnittlich 134 Wochen	MWD: –1,60 [–3,60; 0,40], p = 0,12 ↔
Schlafqualität		
PACE	Jenkins Sleep Scale (Wertebereich: 0–20; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 52 Wochen	MWD: –0,90 [–1,79; –0,01], p = 0,0466 ↑
Schmerzen		
PACE	Muskelschmerzen, numerische Rating-Skala (Wertebereich: 0–4; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 52 Wochen	MWD: –0,34 [–0,65; –0,03], p = 0,03 ↑
	Gelenkschmerzen, numerische Rating-Skala (Wertebereich: 0–4; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 52 Wochen	MWD: –0,35 [–0,68; –0,02], p = 0,04 ↑
Körperliche Funktion		
PACE	SF-36 – körperliche Funktion (Wertebereich: 0–100; höhere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up durchschnittlich 134 Wochen	MWD: 6,40 [0,40; 12,40], p = 0,04 ↑
Körperliche Leistungsfähigkeit		
PACE	6-Minuten-Gehtest (höhere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 52 Wochen	MWD: 4,20 [–13,99; 22,39], p = 0,65 ↔
Soziale Teilhabe		
PACE	Work and Social Adjustment Scale (Wertebereich: 0–40; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up durchschnittlich 134 Wochen	MWD: –2,40 [–4,80; –0,00], p = 0,05 ↔
Psychischer Status		
PACE	Hospital Anxiety and Depression Scale – Angst (Wertebereich: 0–21; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 52 Wochen	MWD: –0,70 [–1,45; 0,05], p = 0,07 ↔
	Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression (Wertebereich: 0–21; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 52 Wochen	MWD: –0,80 [–1,56; –0,04], p = 0,04 ↑
Allgemeines Beschwerdebild		
PACE	Clinical Global Impression Scale (Anteil mit positiver Response), Follow-up durchschnittlich 134 Wochen	OR: 1,20 [0,70; 2,06], p = 0,51 ↔
Lebensqualität		
PACE	EQ-5D (Wertebereich: –0,594–1; höhere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 52 Wochen	MWD: 0,09 [0,02; 0,16], p = 0,007 ↑

Tabelle 6: Übersicht der in NICE 2021 berichteten Effekte in nicht medikamentösen Studien – Vergleich CBT vs. Selbstmanagement (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt Studie	Instrument und Zeitpunkt der Endpunkterhebung	Effektmaß: Effekt [95 %-KI], p-Wert
Nebenwirkungen		
PACE	nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Follow-up 52 Wochen	RR: 0,93 [0,87; 0,99], p = 0,02 ↑
	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Follow-up 52 Wochen	RR: 0,46 [0,19; 1,10], p = 0,08 ↔
	behandlungsbedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Follow-up 52 Wochen	RR: 1,48 [0,25; 8,75], p = 0,66 ↔
↑: statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Intervention ↔: kein statistisch signifikanter Unterschied CBT: kognitive Verhaltenstherapie; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions-Fragebogen; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form-36; vs.: versus		

4.3.2.2.2 GET (Aktivierungstherapie)

Die Aktivierungstherapie (GET; graded exercise therapy) wird in NICE 2021 definiert als die individuelle Festlegung eines Ausgangswertes für erreichbare Bewegung oder körperliche Aktivität und die anschließende festgelegte, schrittweise Erhöhung der Zeit, in der man körperlich aktiv ist [5].

In den 2 herangezogenen Studien zum Vergleich GET vs. SMC zeigen sich bei einigen Endpunkten statistisch signifikante Effekte zugunsten der Intervention. Dies trifft übereinstimmend in beiden Studien auf den Endpunkt psychischer Status zu. Darüber hinaus gilt dies für den in GETSET berichteten Endpunkt Aktivitätslevel und für die in PACE berichteten Endpunkte Schlafqualität, Muskelschmerzen und körperliche Leistungsfähigkeit. Bei den in beiden Studien berichteten Endpunkten Fatigue, körperliche Funktion, soziale Teilhabe und allgemeines Beschwerdebild weichen die Ergebnisse ab mit statistisch signifikanten Effekten zugunsten der GET in GETSET und keinem Gruppenunterschied in PACE (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Übersicht der in NICE 2021 berichteten Effekte in nicht medikamentösen Studien – Vergleich GET vs. SMC (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt Studie	Instrument und Zeitpunkt der Endpunkterhebung	Effektmaß: Effekt [95 %-KI], p-Wert
Fatigue / Anfälligkeit für Fatigue		
GETSET	Chalder Fatigue Questionnaire (Wertebereich: 0–33; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 12 Wochen	MWD: -4,30 [-6,30; -2,30], p < 0,0001 ↑
PACE	Chalder Fatigue Questionnaire (Wertebereich: 0–33; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 134 Wochen	MWD: -0,80 [-2,80; 1,20], p = 0,43 ↔
Schlafqualität		
PACE	Jenkins Sleep Scale (Wertebereich: 0–20; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 52 Wochen	MWD: -1,40 [-2,30; -0,50], p = 0,002 ↑
Schmerzen		
PACE	Muskelschmerzen, numerische Rating-Skala (Wertebereich: 0–4; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 52 Wochen	MWD: -0,42 [-0,73; -0,11], p = 0,008 ↑
	Gelenkschmerzen, numerische Rating-Skala (Wertebereich: 0–4; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 52 Wochen	MWD: -0,26 [-0,58; 0,06], p = 0,11 ↔
Aktivitätslevel		
GETSET	International Physical Activity Questionnaire (high vs. low/moderate level of activity prev week), Follow-up 12 Wochen	OR: 3,20 [1,80; 5,69], p < 0,0001 ↑
Körperliche Funktion		
GETSET	SF-36 – körperliche Funktion (Wertebereich: 0–100; höhere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 12 Wochen	MWD: 6,90 [2,20; 11,60], p = 0,004 ↑
PACE	SF-36 – körperliche Funktion (Wertebereich: 0–100; höhere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 134 Wochen	MWD: 2,00 [-4,00; 8,00], p = 0,51 ↔
Körperliche Leistungsfähigkeit		
PACE	6-Minuten-Gehtest (höhere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 52 Wochen	MWD: 35,30 [16,84; 53,76], p = 0,0002 ↑
Soziale Teilhabe		
GETSET	Work and Social Adjustment Scale (Wertebereich: 0–40; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 12 Wochen	MWD: -1,90 [-3,70; -0,10], p = 0,04 ↑
PACE	Work and Social Adjustment Scale (Wertebereich: 0–40; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 134 Wochen	MWD: -0,80 [-3,20; 1,60], p = 0,51 ↔

Tabelle 7: Übersicht der in NICE 2021 berichteten Effekte in nicht medikamentösen Studien – Vergleich GET vs. SMC (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt Studie	Instrument und Zeitpunkt der Endpunkterhebung	Effektmaß: Effekt [95 %-KI], p-Wert
Psychischer Status		
GETSET	Hospital Anxiety and Depression Scale – Angst (Wertebereich: 0–21; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 12 Wochen	MWD: -1,10 [-2,00; -0,20], p = 0,02 ↑
	Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression (Wertebereich: 0–21; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 12 Wochen	MWD: -1,20 [-1,90; -0,50], p = 0,0008 ↑
PACE	Hospital Anxiety and Depression Scale – Angst (Wertebereich: 0–21; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 52 Wochen	MWD: -1,00 [-1,80; -0,20], p = 0,01 ↑
	Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression (Wertebereich: 0–21; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 52 Wochen	MWD: -1,10 [-1,84; -0,36], p = 0,004 ↑
Allgemeines Beschwerdebild		
GETSET	Clinical Global Impression Scale – CFS-Symptome (positive Response), Follow-up 12 Wochen	RR: 2,43 [0,97; 6,07], p = 0,06 ↔
	Clinical Global Impression Scale – allgemeiner Gesundheitszustand (positive Response), Follow-up 12 Wochen	RR: 3,54 [1,36; 9,22], p = 0,010 ↑
PACE	Clinical Global Impression Scale (Anteil mit positiver Response), Follow-up 134 Wochen	OR: 1,10 [0,60; 2,02], p = 0,76 ↔
Lebensqualität		
PACE	EQ-5D (Wertebereich: -0,594–1; höhere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 52 Wochen	MWD: 0,06 [-0,01; 0,13], p = 0,09 ↔
Nebenwirkungen		
GETSET	nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Follow-up 12 Wochen	RR: 1,22 [0,76; 1,98], p = 0,41 ↔
	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Follow-up 12 Wochen	RR: 0,52 [0,05; 5,65], p = 0,59 ↔
	behandlungsbedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Follow-up 12 Wochen	RD: 0,00 [-0,02; 0,02], p = 1,00 ↔
PACE	nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Follow-up 52 Wochen	RR: 1,00 [0,94; 1,06], p = 1,00 ↔
	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, nach Follow-up 52 Wochen	RR: 1,86 [0,76; 4,53], p = 0,17 ↔
	behandlungsbedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Follow-up 52 Wochen	RD: 0,00 [-0,02; 0,02], p = 1,00 ↔
↑: statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Intervention ↔: kein statistisch signifikanter Unterschied		
EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions-Fragebogen; GET: Aktivierungstherapie; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form-36; SMC: (fach)ärztliche Standardversorgung; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus		

In der 1 herangezogenen Studie zum Vergleich GET vs. Selbstmanagement (Pacing) zeigen sich statistisch signifikante Effekte zugunsten der GET bei den Endpunkten Schlafqualität, Muskelschmerzen und Gelenkschmerzen (siehe Tabelle 8). Das Ergebnis zum Endpunkt körperliche Leistungsfähigkeit wurde zwar in NICE 2021 berichtet, ist im vorliegenden Bericht jedoch nicht dargestellt, weil der Anteil der Studienteilnehmer, die gar nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, bei über 30 % liegt.

Tabelle 8: Übersicht der in NICE 2021 berichteten Effekte in nicht medikamentösen Studien – Vergleich GET vs. Selbstmanagement (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt Studie	Instrument und Zeitpunkt der Endpunkterhebung	Effektmaß: Effekt [95 %-KI], p-Wert
Fatigue / Anfälligkeit für Fatigue		
PACE	Chalder Fatigue Questionnaire (Wertebereich: 0–33; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 134 Wochen	MWD: -1,10 [-3,00; 0,80], p = 0,26 ↔
Schlafqualität		
PACE	Jenkins Sleep Scale (Wertebereich: 0–20; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 52 Wochen	MWD: -1,30 [-2,22; -0,38], p = 0,006 ↑
Schmerzen		
PACE	Muskelschmerzen, numerische Rating-Skala (Wertebereich: 0–4; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 52 Wochen	MWD: -0,38 [-0,70; -0,06], p = 0,02 ↑
	Gelenkschmerzen, numerische Rating-Skala (Wertebereich: 0–4; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 52 Wochen	MWD: -0,36 [-0,68; -0,04], p = 0,03 ↑
Körperliche Funktion		
PACE	SF-36 – körperliche Funktion (Wertebereich: 0–100; höhere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 134 Wochen	MWD: 5,60 [-0,30; 11,50], p = 0,06 ↔
Soziale Teilhabe		
PACE	Work and Social Adjustment Scale (Wertebereich: 0–40; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 134 Wochen	MWD: -2,10 [-4,50; 0,30], p = 0,09 ↔
Psychischer Status		
PACE	Hospital Anxiety and Depression Scale – Angst (Wertebereich: 0–21; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 52 Wochen	MWD: -0,30 [-1,17; 0,57], p = 0,50 ↔
	Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression (Wertebereich: 0–21; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 52 Wochen	MWD: -0,50 [-1,23; 0,23], p = 0,18 ↔
Allgemeines Beschwerdebild		
PACE	Clinical Global Impression Scale (Anteil mit positiver Response), Follow-up 134 Wochen	OR: 1,40 [0,80; 2,45], p = 0,24 ↔

Tabelle 8: Übersicht der in NICE 2021 berichteten Effekte in nicht medikamentösen Studien – Vergleich GET vs. Selbstmanagement (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt Studie	Instrument und Zeitpunkt der Endpunkterhebung	Effektmaß: Effekt [95 %-KI], p-Wert
Lebensqualität		
PACE	EQ-5D (Wertebereich: -0.594–1; höhere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 52 Wochen	MWD: 0,05 [-0,02; 0,12], p = 0,15 ↔
Nebenwirkungen		
PACE	nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Follow-up 52 Wochen	RR: 0,97 [0,92; 1,03], p = 0,34 ↔
	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Follow-up 52 Wochen	RR: 0,86 [0,42; 1,75], p = 0,68 ↔
	behandlungsbedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Follow-up 52 Wochen	RR: 0,99 [0,14; 6,97], p = 0,99 ↔
↑: statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Intervention ↔: kein statistisch signifikanter Unterschied		
EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions-Fragebogen; GET: Aktivierungstherapie; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form-36; vs.: versus		

Zum Vergleich CBT vs. GET siehe Tabelle 5 (Abschnitt 4.3.2.2.1).

4.3.2.2.3 Selbstmanagement

Selbstmanagement bzw. Energiemanagement (Pacing) ist eine Strategie zur Unterstützung bei der Krankheitsbewältigung. Energiemanagement stellt eines der wichtigsten Instrumente dar, das Patientinnen und Patienten mit ME/CFS zur Verfügung steht, um sie dabei zu unterstützen, mit den Symptomen ihrer Erkrankung zu leben. Die Schlüsselkomponente des Energiemanagements ist das Prinzip, Energie auf eine Weise einzusetzen, die das Risiko einer PEM minimiert. Dafür wird eine detaillierte Beurteilung empfohlen, die alle Bereiche der aktuellen Aktivität sowie Ruhe und Schlaf berücksichtigt, um ein individuelles Aktivitätsmuster innerhalb der aktuellen Energiegrenze einer Person festzulegen. Indem Patientinnen und Patienten mit ME/CFS lernen, innerhalb ihrer Energiegrenzen zu bleiben, soll verhindert werden, dass sich die Symptome verschlechtern. Ein angemessenes Energiemanagement soll dazu beitragen, die tägliche Aktivität von Patientinnen und Patienten mit ME/CFS zu steigern. Energiemanagement ist primär kein Programm für körperliche Aktivitäten oder Bewegung, obwohl die Grundsätze des Energiemanagements auch für solche Programme gelten [5].

In den 2 herangezogenen Studien zum Vergleich Selbstmanagement (Pacing) vs. SMC zeigen sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Übersicht der in NICE 2021 berichteten Effekte in nicht medikamentösen Studien – Vergleich Selbstmanagement vs. SMC (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt Studie	Instrument und Zeitpunkt der Endpunkterhebung	Effektmaß: Effekt [95 %-KI], p-Wert
Fatigue / Anfälligkeit für Fatigue		
Pinxsterhuis 2017	Fatigue Severity Scale (Wertebereich: 9–63; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 12 Monate	MWD: -0,70 [-3,15; 1,75], p = 0,58 ↔
PACE	Chalder Fatigue Questionnaire (Wertebereich: 0–33; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up durchschnittlich 134 Wochen	MWD: 0,30 [-1,70; 2,30], p = 0,77 ↔
Schlafqualität		
PACE	Jenkins Sleep Scale (Wertebereich: 0–20; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 52 Wochen	MWD: -0,10 [-0,75; 0,55], p = 0,76 ↔
Schmerzen		
PACE	Muskelschmerzen, numerische Rating-Skala (Wertebereich: 0–4; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 52 Wochen	MWD: -0,04 [-0,35; 0,27], p = 0,80 ↔
	Gelenkschmerzen, numerische Rating-Skala (Wertebereich: 0–4; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 52 Wochen	MWD: 0,10 [-0,24; 0,44], p = 0,56 ↔
Körperliche Funktion		
PACE	SF-36 – körperliche Funktion (Wertebereich: 0–100; höhere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up durchschnittlich 134 Wochen	MWD: -3,60 [-9,60; 2,40], p = 0,24 ↔
Körperliche Leistungsfähigkeit		
PACE	6-Minuten-Gehtest (höhere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 52 Wochen	MWD: -5,70 [-24,44; 13,04], p = 0,55 ↔
Soziale Teilhabe		
PACE	Work and Social Adjustment Scale (Wertebereich: 0–40; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up durchschnittlich 134 Wochen	MWD: 1,30 [-1,20; 3,80], p = 0,31 ↔
Psychischer Status		
PACE	Hospital Anxiety and Depression Scale – Angst (Wertebereich: 0–21; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 52 Wochen	MWD: -0,70 [-1,46; 0,06], p = 0,07 ↔
	Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression (Wertebereich: 0–21; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 52 Wochen	MWD: -0,60 [-1,34; 0,14], p = 0,11 ↔
Allgemeines Beschwerdebild		
PACE	Clinical Global Impression Scale (Anteil mit positiver Response), Follow-up durchschnittlich 134 Wochen	OR: 0,80 [0,40; 1,60], p = 0,53 ↔

Tabelle 9: Übersicht der in NICE 2021 berichteten Effekte in nicht medikamentösen Studien – Vergleich Selbstmanagement vs. SMC (mehreseitige Tabelle)

Endpunkt Studie	Instrument und Zeitpunkt der Endpunkterhebung	Effektmaß: Effekt [95 %-KI], p-Wert
Lebensqualität		
Pinxsterhuis 2017	SF-36-Summscore psychische Gesundheit (Wertebereich: 0–100; höhere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 12 Monate	MWD: -1,40 [-4,93; 2,13], p = 0,44 ↔
	SF-36-Summscore körperliche Gesundheit (Wertebereich: 0–100; höhere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 12 Monate	MWD: 0,50 [-2,49; 3,49], p = 0,74 ↔
PACE	EQ-5D (Wertebereich: -0.594–1; höhere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 52 Wochen	MWD: 0,01 [-0,06; 0,08], p = 0,77 ↔
Nebenwirkungen		
PACE	nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Follow-up 52 Wochen	RR: 1,03 [0,97; 1,08], p = 0,34 ↔
	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Follow-up 52 Wochen	RR: 2,16 [0,90; 5,15], p = 0,08 ↔
	behandlungsbedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Follow-up 52 Wochen	RR: 1,01 [0,14; 7,06], p = 0,99 ↔
↔: kein statistisch signifikanter Unterschied		
EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions-Fragebogen; KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form-36; SMC: (fach)ärztliche Standardversorgung; vs.: versus		

Zum Vergleich CBT vs. Selbstmanagement siehe Tabelle 6 (Abschnitt 4.3.2.2.1). Zum Vergleich GET vs. Selbstmanagement siehe Tabelle 8 (Abschnitt 4.3.2.2.2).

4.3.2.2.4 Lightning Process

Der Lightning Process ist ein kommerzielles und nicht frei verfügbares Lebensberatungsprogramm, welches bei verschiedenen Erkrankungen wie ME/CFS, Depressionen und chronischen Schmerzen hilfreich sein soll. Der Lightning Process soll Personen helfen, physiologische Stressreaktionen bewusst zu erkennen und zu bewältigen. Hierfür werden kognitive und linguistische Techniken sowie solche, die auf Bewegung und Haltung basieren, angewendet. Diese Techniken sollen zu einer Beruhigung des zentralen Nervensystems und zu einer geringeren Ausschüttung von Stresshormonen führen [102,106,107].

In der 1 herangezogenen Studie zum Vergleich Lightning Process + SMC vs. SMC zeigen sich statistisch signifikante Effekte zugunsten der Intervention bei den Endpunkten Fatigue und körperliche Funktion (siehe Tabelle 10). Ergebnisse zu den Endpunkten Schmerzen, soziale Teilhabe und psychischer Status wurden zwar in NICE 2021 berichtet, sind im vorliegenden

Bericht jedoch nicht dargestellt, weil der Anteil der Studienteilnehmer, die gar nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, zwischen 30 % und 42 % liegt.

Tabelle 10: Übersicht der in NICE 2021 berichteten Effekte in nicht medikamentösen Studien – Vergleich The Lightning Process + SMC vs. SMC

Endpunkt Studie	Instrument und Zeitpunkt der Endpunkterhebung	Effektmaß: Effekt [95 %-KI], p-Wert
Fatigue / Anfälligkeit für Fatigue		
SMILE	Chalder Fatigue Scale (Wertebereich: 0–33; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 12 Monate	MWD: -4,00 [-7,25; -0,75], p = 0,02 ↑
Körperliche Funktion		
SMILE	SF-36 – körperliche Funktion (Wertebereich: 0–100; höhere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 12 Monate	MWD: 18,60 [6,85; 30,35], p = 0,002 ↑
Nebenwirkungen		
SMILE	behandlungsbedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Follow-up 12 Monate	RD: 0,00 [-0,05; 0,05], p = 1,00 ↔
↑: statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Intervention ↔: kein statistisch signifikanter Unterschied		
KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; RD: Risikodifferenz; SF-36: Short Form-36; SMC: (fach)ärztliche Standardversorgung; vs.: versus		

4.3.2.2.5 Vitamin D

Gemäß Witham 2015 kommen niedrige 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel bei ME/CFS häufig vor. In der Studie wurde daher untersucht, ob eine hoch dosierte intermittierende Therapie mit Vitamin D bei Patientinnen und Patienten mit ME/CFS u. a. Fatigue verbessert. Die Studie Witham 2015 war nicht groß genug (N=50), zuverlässig moderate Unterschiede (etwa Cohens d von 0,5) zu erkennen. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Übersicht der in NICE 2021 berichteten Effekte in nicht medikamentösen Studien – Vergleich Vitamin D vs. Placebo

Endpunkt Studie	Instrument und Zeitpunkt der Endpunkterhebung	Effektmaß: Effekt [95 %-KI], p-Wert
Fatigue / Anfälligkeit für Fatigue		
Witham 2015	Piper Fatigue Scale (Wertebereich: 0–10; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 6 Monate	MWD: 0,20 [–0,80; 1,20], p = 0,70 ↔
Psychischer Status		
Witham 2015	Hospital Anxiety and Depression Scale – Angst (Wertebereich: 0–21; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 6 Monate	MWD: 0,40 [–0,95; 1,75], p = 0,56 ↔
	Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression (Wertebereich: 0–21; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 6 Monate	MWD: –1,00 [–2,55; 0,55], p = 0,21 ↔
Nebenwirkungen		
Witham 2015	Todesfälle, Follow-up 6 Monate	RD: 0,00 [–0,07; 0,07], p = 1,00 ↔
↔: kein statistisch signifikanter Unterschied KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; RD: Risikodifferenz; vs.: versus		

4.3.2.3 Medikamentöse Interventionen

30 RCTs wurden in NICE 2021 in das Evidenzreview der Wirksamkeit medikamentöser Interventionen eingeschlossen [83]. Studien wurden für folgende Interventionen gefunden:

- immunmodulatorische Medikamente (6 Studien): Rituximab, Rintatolimod (Ampligen), intravenöses Immunglobulin G
- Antidepressiva (5 Studien): Duloxetin, Fluoxetin, Moclobemid
- Corticosteroide (4 Studien): orales Hydrocortison oder Fludrocortison, nasales Flunisolid
- Antihypertensiva (2 Studien): Clonidin
- Stimulanzien des zentralen Nervensystems (5 Studien): Methylphenidat, Modafinil, Dexamphetamin, Lisdexamphetamin
- antivirale Medikamente (2 Studien): intravenöses Aciclovir oder orales Valganciclovir
- 5-HT3-Antagonisten (1 Studie): Ondansetron
- Galantaminhydrobromid (2 Studien)
- Antihistamine (1 Studie): Terfenadin
- proinflammatorische Cytokin-Antagonisten (1 Studie): Anakinra
- Staphylococcus Vakzin (1 Studie): Staphypan Berna

Für Schlaf- oder Schmerzmedikation, Natriumvalproat oder niedrig dosiertes Naltrexon wurde vom NICE keine Evidenz gefunden [83].

Nach dem in Abschnitt 4.3.2.1 beschriebenen Vorgehen zur Bewertung der ME/CFS-Diagnose (PEM-Anteil der Population mindestens 80 %) wurden 2 der 30 in NICE 2021 ausgewerteten RCTs für die Ergebnisdarstellung in der Evidenzkartierung herangezogen (siehe auch Tabelle 12). Dies entspricht einem Anteil von 7 %.

Tabelle 12: In die Evidenzkartierung eingeschlossene und herangezogene RCTs zu medikamentösen Interventionen

Studie	Interventionen	Vollpublikationen (in Fachzeitschriften) gemäß NICE 2021
Montoya 2013	Valganciclovir	[108]
RituxME	Rituximab	[109]

NICE: National Institute for Health and Care Excellence; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Die Methode zur Beurteilung / Diagnose der Zielerkrankung bei RituxME wurde vom NICE als adäquat bewertet (siehe Appendix D in [83]). Für Montoya 2013 fehlt die entsprechende Darstellung in NICE 2021.

Tabelle 13 zeigt die in NICE 2021 berichteten Charakteristika und Endpunkte der herangezogenen RCTs.

Tabelle 13: Charakteristika der herangezogenen medikamentösen RCTs aus NICE 2021

Herangezogene RCTs	Population	Intervention vs. Vergleich	Endpunkte/ längstes verfügbares Follow-up
Montoya 2013	durchgeführt in den USA ärztliche Beurteilung/Diagnose: Fukuda-Kriterien (CDC 1994) Zu den Einschlusskriterien gehörten der Verdacht auf einen viralen Krankheitsausbruch und erhöhte Antikörpertiter. n = 30 Erwachsene mit unterschiedlichen Schweregraden oder mit unklarem Schweregrad ^a PEM-Anteil: insgesamt 96,7 %. Nach Studienarm: 95 % im Therapiearm und 100 % im Kontrollarm.	orales Valganciclovir für 6 Monate (n = 20) vs. Placebo-Tablette für 6 Monate (n = 10)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fatigue ▪ Nebenwirkungen nach 9 Monaten
RituxME	durchgeführt in Norwegen. ärztliche Beurteilung/Diagnose: kanadische Konsensus-Kriterien; Patientinnen und Patienten, bei denen die Untersuchung eine andere Pathologie als mögliche Ursache der Symptome ergab, wurden ausgeschlossen. Zu den Ausschlusskriterien gehörte das Vorliegen von sehr schwerer ME/CFS (WHO-Funktionsklasse IV), d. h., Patientinnen und Patienten, die gänzlich bettlägerig und pflegebedürftig waren, wurden ausgeschlossen. n = 152 Erwachsene; Schweregrad leicht oder leicht/moderat bei 40 %, moderat bei 30 %, moderat/schwer und schwer bei 30 % ^a PEM-Anteil: Alle Patientinnen und Patienten erfüllten die kanadischen Konsensus-Kriterien, bei denen PEM ein obligatorischer Bestandteil ist.	Rituximab: Infusionen zu Beginn, nach 3 Monaten, 6 Monaten, 9 Monaten und nach 12 Monaten (n = 77) vs. Placebo: Infusionen aus Kochsalzlösung mit zugesetztem humanem Albumin, verabreicht zu Beginn, nach 3 Monaten, 6 Monaten, 9 Monaten und nach 12 Monaten (n = 75)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fatigue ▪ Aktivitätslevel ▪ körperliche Funktion ▪ Nebenwirkungen nach maximal 24 Monaten

a. Aus NICE 2021 geht größtenteils nicht hervor, auf welche Weise die Schweregrade von ME/CFS in den jeweiligen Studien beurteilt wurden.

CDC: Centers for Disease Control and Prevention; CFS: chronic fatigue syndrom; ME: Myalgische Enzephalomyelitis; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PEM: Post-exertional Malaise; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus; WHO: Weltgesundheitsorganisation

Auch zwischen den beiden medikamentösen Studien variierten die verwendeten Kriterienkataloge zur Diagnose sowie die Zeitpunkte der Endpunkterhebung (siehe Tabelle 13). Aus NICE 2021 geht größtenteils nicht hervor, auf welche Weise die Beurteilung der ME/CFS-Schweregrade in den jeweiligen Studien erfolgte. Montoya 2013 ist mit 30 Patientinnen und Patienten die kleinste der für die Evidenzkartierung herangezogenen Studien.

Tabelle 14 und Tabelle 15 geben eine Übersicht der in NICE 2021 verfügbaren Ergebnisse aus den beiden herangezogenen RCTs zu medikamentösen Interventionen.

4.3.2.3.1 Valganciclovir

Gemäß Montoya 2013 werden das humane Herpesvirus 6 und das Epstein-Barr-Virus als infektiöse Auslöser für ME/CFS vermutet. In der Studie wurde daher die Wirkung des antiviralen Medikaments Valganciclovir bei Patientinnen und Patienten mit ME/CFS untersucht. Die Studie Montoya 2013 war nicht groß genug (N=30), zuverlässig selbst große Unterschiede (etwa Cohens d von 0,8) zu erkennen. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Tabelle 14). Es gibt keine Angaben zum Anteil der Studienteilnehmer, die in der Auswertung der Endpunkte berücksichtigt werden.

Tabelle 14: Übersicht der in NICE 2021 berichteten Effekte in medikamentösen Studien – Vergleich Valganciclovir vs. Placebo

Endpunkt Studie	Instrument und Zeitpunkt der Endpunkterhebung	Effektmaß: Effekt [95 %-KI], p-Wert
Fatigue / Anfälligkeit für Fatigue		
Montoya 2013	Multidimensional Fatigue Inventory – MFI-20 (Wertebereich; 20–100; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 9 Monate	MWD: -5,05 [-11,48; 1,38], p = 0,12 ↔
Nebenwirkungen		
Montoya 2013	behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, Follow-up 9 Monate	RD: 0,00 [-0,09; 0,09], p = 1,00 ↔
↔: kein statistisch signifikanter Unterschied KI: Konfidenzintervall; MFI-20: Multidimensional Fatigue Inventory 20; MWD: Mittelwertdifferenz; RD: Risikodifferenz; vs.: versus		

4.3.2.3.2 Rituximab

Gemäß Fluge 2019 wiesen frühere Phase-2-Studien auf einen Nutzen einer Depletion von B-Lymphozyten bei ME/CFS hin. In der Studie wurde daher die Wirkung des monoklonalen Antikörpers Rituximab bei Patientinnen und Patienten mit ME/CFS untersucht.

In der 1 herangezogenen Studie zum Vergleich Rituximab vs. Placebo zeigt sich nur, dass unter Rituximab statistisch signifikant mehr Nebenwirkungen auftraten (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Übersicht der in NICE 2021 berichteten Effekte in medikamentösen Studien – Vergleich Rituximab vs. Placebo

Endpunkt Studie	Instrument und Zeitpunkt der Endpunkterhebung	Effektmaß: Effekt [95 %-KI], p-Wert
Fatigue / Anfälligkeit für Fatigue		
RituxME	Fatigue Severity Scale (Wertebereich: 9–63; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 18 Monate	MWD: -0,07 [-3,21; 3,07], p = 0,97 ↔
	Fatigue numerische Rating-Skala (Wertebereich: 0–10; niedrigere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 16–20 Monate	MWD: -0,06 [-0,51; 0,39], p = 0,79 ↔
Aktivitätslevel		
RituxME	durchschnittliche Anzahl an Schritten pro 24 Stunden (höhere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow up 17–21 Monate	MWD: -127,00 [-1004,00; 750,00], p = 0,78 ↔
Körperliche Funktion		
RituxME	körperliche Funktionsfähigkeit auf dem Medical Outcome Study Short Form/SF-36 (Wertebereich: 0–100; höhere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 24 Monate	MWD: 1,24 [-7,38; 9,86], p = 0,78 ↔
	prozentueller Funktionsgrad (Wertebereich: 0–100; höhere Werte zeigen eine Verbesserung an), Follow-up 16–20 Monate	MWD: -0,68 [-5,90; 4,54], p = 0,80 ↔
Nebenwirkungen		
RituxME	behandlungsbedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Follow-up 24 Monate	Peto OR: 7,82 [1,89; 32,35], p = 0,005 ↓
	behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, Follow-up 24 Monate	RR: 2,08 [1,14; 3,81], p = 0,02 ↓
	Verdachtsfälle einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung, Follow-up 24 Monate	RR: 1,92 [0,18; 20,75], p = 0,59 ↔
↓: statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Kontrolle ↔: kein statistisch signifikanter Unterschied KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; vs.: versus		

4.3.3 Zusammenfassung

Die Evidenzkartierung wurde auf der Grundlage einer aktuellen und hochwertigen systematischen Übersicht, der britischen NICE-Leitlinie 2021 bzw. der zur Leitlinie zugehörigen Evidenzreviews erstellt [76,83,84]. Bei 48 der 55 nicht medikamentösen Studien und bei 28 der 30 medikamentösen Studien, welche in den Evidenzreviews der Wirksamkeit vom NICE ausgewertet wurden, wurden weder Kriterienkataloge zur Diagnose mit PEM als obligatorischem Bestandteil verwendet, noch ist der Anteil der jeweiligen Population mit PEM berichtet. Ein nicht berichteter PEM-Anteil liegt gemäß NICE auch dann vor, wenn eine andere Bezeichnung verwendet wurde, die nicht oder nur unzureichend beschreibt, was darunter zu

verstehen ist (z. B. *unusual fatigue after exertion*). Bei 1 weiteren nicht medikamentösen Studie konnte trotz der Angabe des PEM-Anteils nicht sicher angenommen werden, dass es sich bei mindestens 80 % der Population um Patientinnen und Patienten mit ME/CFS handelt, da bei mehr als der Hälfte der Studienteilnehmer eine ärztliche Bestätigung der Diagnose fehlte. Es wurden daher lediglich 8 der insgesamt 85 in NICE 2021 ausgewerteten RCTs für die Ergebnisdarstellung in der Evidenzkartierung herangezogen (ca. 9 %) (siehe hierzu die Ausführungen zum Studieneinschluss unter 4.3.2.1). Durch diese Reduktion wurden von den in NICE 2021 betrachteten 76 Vergleichen nur die Ergebnisse der 10 verbleibenden Vergleiche zu 7 Prüfinerventionen in der Evidenzkartierung dargestellt. Im Folgenden wird eine zusammenfassende Beschreibung der in den Abschnitten 4.3.2.2 und 4.3.2.3 dargestellten Ergebnisse der herangezogenen Studien gegeben.

Bei den Vergleichen **CBT vs. SMC** (siehe Tabelle 4) und **GET vs. SMC** (siehe Tabelle 7) zeigen sich in jeweils 2 von 2 Studien statistisch signifikante Effekte zugunsten der Intervention bei dem Endpunkt psychischer Status und in jeweils 1 Studie bei weiteren Endpunkten wie beispielsweise Fatigue, Schlafqualität, Muskelschmerzen, Aktivitätslevel und soziale Teilhabe.

Bei den Vergleichen **CBT vs. Selbstmanagement** (siehe Tabelle 6) und **GET vs. Selbstmanagement** (siehe Tabelle 8) zeigen sich in jeweils 1 von 1 Studie statistisch signifikante Effekte zugunsten der Prüfinerventionen (d. h. zuungunsten der Vergleichsintervention Selbstmanagement) bei einer Reihe von Endpunkten.

Bei dem Vergleich **Lightning Process + SMC vs. SMC** zeigen sich statistisch signifikante Effekte zugunsten der Intervention in 1 von 1 Studie bei wenigen Endpunkten (siehe Tabelle 10).

Bei dem Vergleich **Rituximab vs. Placebo** zeigen sich in 1 Studie unter Rituximab statistisch signifikant mehr Nebenwirkungen (siehe Tabelle 15).

Bei den Vergleichen **Selbstmanagement (Pacing) vs. SMC** (2 Studien, siehe Tabelle 9), **CBT vs. GET** (1 Studie, siehe Tabelle 5), **Vitamin D vs. Placebo** (1 Studie, siehe Tabelle 11) und **Valganciclovir vs. Placebo** (1 Studie, siehe Tabelle 14) zeigen sich bei allen berichteten Endpunkten keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede.

Tabelle 16 bietet eine Übersicht der Instrumente für die Erhebung einzelner Endpunkte. Es fällt auf, dass entsprechend den wichtigsten Kriterienkatalogen zur Diagnose (siehe Tabelle 1) zumeist Fatigue und die körperliche Funktion, allerdings nicht die Häufigkeit von PEM-Ereignissen erfasst wurden. Auch wurde nur in wenigen Studien die Lebensqualität erhoben.

Zu den 8 im vorliegenden Bericht herangezogenen Studien wurden keine Ergebnisse zum Endpunkt kognitive Funktion in NICE 2021 berichtet. Für die Endpunkte Pflegebedarf sowie Auswirkungen auf Familien und Betreuende (*important outcomes*) wurden in den 8 Studien ebenfalls keine Ergebnisse in NICE 2021 berichtet [83,84].

Tabelle 16: Übersicht der Instrumente für die Erhebung einzelner Endpunkte der herangezogenen Studien

Studie	Endpunkte										
	Fatigue	Schlafqualität	Schmerzen	Aktivitätslevel	Körperliche Funktion	körperliche Leistungsfähigkeit	Soziale Teilhabe	Psychischer Status	Allgemeines Beschwerdebild	Lebensqualität	Nebenwirkungen
Studien zu nicht medikamentösen Interventionen											
GETSET	CFQ	–	–	IPAQ	SF-36 PF	–	WSAS	HADS	CGI	–	UEs, SUEs, behandlungsbed. SUEs
Janse 2018	CIS, CFQ	–	–	Aktigrafie	SF-36 PF	–	WSAS	SCL-90	SIP 8	–	*
PACE	CFQ	JSS	NRS	–	SF-36 PF	6MWT	WSAS	HADS	CGI	EQ-5D	UEs, SUEs, behandlungsbed. SUEs
Pinxsterhuis 2017	FSS	–	–	–	–	–	–	–	–	SF-36 Summenscores	–
SMILE	CFQ	–	*	–	SF-36 PF	–	*	*	–	–	behandlungsbed. SUEs
Witham 2015	PFS	–	–	–	–	–	–	HADS	–	–	Todesfälle
Studien zu medikamentösen Interventionen											
Montoya 2013	MFI-20	–	–	–	–	–	–	–	–	–	behandlungsbed. UEs
RituxME	FSS, Fatigue NRS	–	–	Schrittanzahl	SF-36 PF, % Funktionsgrad	–	–	–	–	–	behandlungsbed. SUEs, behandlungsbed. UEs, Verdachtsfälle einer unerwarteten schwerwiegenden NW
–: Es wurden keine (verwertbaren) Daten berichtet oder der Endpunkt wurde nicht erhoben. *: Ergebnisse wurden nicht dargestellt, weil sie auf 70 % oder weniger der in die Auswertung einzuschließenden Studienteilnehmer basieren.											
6MWT: 6-Minuten-Gehtest; behandlungsbed.: behandlungsbedingte; CFQ: Chalder Fatigue Questionnaire; CGI: Clinical Global Impression scale; CIS: Checklist Individual Strength; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions-Fragebogen; FSS: Fatigue Severity Scale; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; IPAQ: International Physical Activity Questionnaire; JSS: Jenkins Sleep Scale; MFI-20: Multidimensional Fatigue Inventory 20; NRS: numerische Rating-Skala; NW: Nebenwirkung; PFS: Piper Fatigue Scale; SCL-90: Symptom Checklist 90; SF-36 PF: Short Form-36 Physical Function; SIP 8: Sickness Impact Profile; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WSAS: Work and Social Adjustment Scale											

4.3.4 Auswahl der Therapieverfahren für die Nutzenbewertungen

Basierend auf den Ergebnissen der Evidenzkartierung (siehe Abschnitte 4.3.2.2 und 4.3.2.3) wurde die Auswahl der Vergleiche mittels der folgenden 2 Kriterien umgesetzt: (1) Es wurden mindestens 2 RCTs zur Wirksamkeit identifiziert und (2) in mindestens einer dieser beiden RCTs zeigen sich statistisch signifikante Effekte zugunsten der Intervention. Insgesamt 3, ausschließlich nicht medikamentöse Interventionen wurden gefunden, die jeweils in 2 RCTs untersucht wurden. Tabelle 17 fasst die Ergebnisse zu diesen Interventionen zusammen.

Tabelle 17: Zusammenfassung der Effekte für CBT, GET und Selbstmanagement

Vergleich Studie	Endpunkte										
	Fatigue	Schlafqualität	Schmerzen	Aktivitätslevel	Körperliche Funktion	Körperliche Leistungsfähigkeit	Soziale Teilhabe	Psychischer Status	Allgemeines Beschwerdebild	Lebensqualität	Nebenwirkungen
CBT vs. SMC											
Janse 2018	↑	-	-	↑	↔	-	↑	↑	↑	-	*
PACE	↔	↑	Muskel: ↑	-	↔	↔	↔	↑	↔	↑	↔
			Gelenk: ↔								
GET vs. SMC											
GETSET	↑	-	-	↑	↑	-	↑	↑	CFS-Symptome: ↔	-	↔
									allgemeiner Gesundheitszustand: ↑		
PACE	↔	↑	Muskel: ↑	-	↔	↑	↔	↑	↔	↔	↔
			Gelenk: ↔								
Selbstmanagement vs. SMC											
Pinxsterhuis 2017	↔	-	-	-	-	-	-	-	-	↔	-
PACE	↔	↔	↔	-	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
↑: statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Intervention ↔: kein statistisch signifikanter Unterschied -: keine Daten berichtet *: Ergebnisse wurden nicht dargestellt, weil sie auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Studienteilnehmer basieren. CBT: kognitive Verhaltenstherapie; CFS: Chronic Fatigue Syndrome; GET: Aktivierungstherapie; SMC: (fach)ärztliche Standardversorgung; vs.: versus											

Die Ergebnisse aus Tabelle 17 zeigen, dass die Vergleiche **CBT** versus **SMC** und **GET** versus **SMC** die oben genannten 2 Kriterien für eine Nutzenbewertung erfüllen. Da es – abgesehen von einer symptomatischen Behandlung – derzeit keine etablierte Therapie für ME/CFS gibt, stellt die SMC im vorliegenden Bericht die geeignete Vergleichsbehandlung für die Nutzenbewertungen dar.

Zusammenfassend werden daher die CBT sowie die GET, jeweils verglichen mit SMC, als Gegenstand der Nutzenbewertungen in diesem Bericht ausgewählt (siehe Kapitel 5).

4.4 Gesundheitsinformation: Ermittlung von Erfahrungen und des Informationsbedarfs

4.4.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung

Die fokussierte Informationsbeschaffung identifizierte 14 qualitative Studien, die die für diesen Bericht definierten Kriterien für den Studieneinschluss erfüllten. Die letzte Suche fand am 06.07.2021 statt.

4.4.2 Charakteristika der eingeschlossenen qualitativen Studien

Die qualitativen Studien stammen aus dem Vereinigten Königreich (n = 10), USA (n = 3) und Irland (n = 1). Die Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer fand meist über ME/CFS-Kliniken bzw. -Zentren oder über Selbsthilfegruppen statt. Wenn berichtet, erfolgte die ME/CFS-Diagnostik in den meisten Studien nach dem Kriterienkatalog von NICE aus dem Jahr 2007. Keine der eingeschlossenen qualitativen Studien wurde in Deutschland durchgeführt. Die eingeschlossenen Studien sind jedoch ausreichend übertragbar.

In den Studien wurden zumeist semistrukturierte Interviews oder Fokusgruppen durchgeführt.

4.4.3 Ergebnisse zu den Erfahrungen und dem Informationsbedarf (Ergebnisse der qualitativen Studien)

Aus den Ergebnissen der eingeschlossenen qualitativen Studien konnten vielfältige Erfahrungen, Einstellungen und Informationsbedürfnisse zu vielen Aspekten der Erkrankung ME/CFS abgeleitet werden. Aufgrund der Vielzahl der identifizierten Informationsbedürfnisse und des begrenzten Umfangs der Materialien konnten in der Gesundheitsinformation nicht alle Aspekte berücksichtigt werden.

4.4.3.1 Erfahrungen Erwachsener mit ME/CFS

Erleben der Beschwerden bei ME/CFS

Viele sind beim Auftreten erster Beschwerden von ME/CFS verunsichert [110]. Sie können sich nicht erklären, woher diese kommen und was mit ihnen „los ist“ [110]. Viele spielen die Beschwerden anfangs herunter, weil sie glauben, dass es sich um eine vorübergehende Situation handelt [110].

Es wird oft alles versucht, den Alltag und das Berufsleben aufrechtzuerhalten [110,111]. Der Versuch, mit aller Kraft das bekannte Leben aufrechtzuerhalten, führt bei manchen jedoch zu einer weiteren Verschlechterung der Beschwerden [111].

Patientinnen und Patienten, die an ME/CFS erkrankt sind, schildern eine starke Einschränkung bei den Aktivitäten des täglichen Lebens. Beispielsweise sind bei schwerer ME/CFS die Mobilität im Wohnumfeld und außer Haus, die kognitive Leistungsfähigkeit, die Körperpflege, die Zubereitung von Mahlzeiten oder auch die Nahrungsaufnahme selbst oft auf das Nötigste reduziert [111]. Bei vielen ist der Schlaf beeinträchtigt, zum Beispiel schlafen manche in Phasen über den gesamten Tag, andere können nachts nicht durchschlafen [111,112].

Die Funktions- und Leistungsfähigkeit variiert individuell extrem und schwankt oft unvorhersehbar von Tag zu Tag [111,112]. Dies macht es sehr schwierig, den Alltag zu organisieren und Aktivitäten zu planen [111]. Kognitive Einschränkungen beeinträchtigen zudem die Funktionsfähigkeit [111,112].

Bei einem geringen Energielevel ist jede Tätigkeit physisch herausfordernd und auch psychisch belastend [111]. Es fehlt oft die Energie dazu, anderen zu beschreiben, wie es ihnen gerade geht und was sie sich wünschen [111].

Post-exertional Malaise (PEM)

Es wird beschrieben, wie physische, kognitive sowie emotionale Belastungen und sozialer Stress eine PEM auslösen können [113]. Dies können beispielsweise Aufgaben im Haushalt, soziale Aktivitäten, Sport, Teilnahme an Feiern, Reisen, Musikhören oder die Auseinandersetzung mit eigenen und fremden Emotionen sein [113]. Manchmal ist der Auslöser einer PEM jedoch nicht einfach zu identifizieren [111].

Als Folge einer PEM werden oft Erschöpfung, kognitive Beschwerden und neuromuskuläre Schwierigkeiten genannt [113]. Dabei wird die Erschöpfung als anders als alles beschrieben, was sie vor der Erkrankung als Erschöpfung angesehen haben [113]. Vielen fällt es schwer, klar zu denken, passende Worte zu finden oder überhaupt zu sprechen. Muskelschmerzen und Muskelschwäche beeinträchtigen die Bewegungsfähigkeit [113]. Zudem sind viele sehr empfindlich gegenüber Licht, Geräuschen und Gerüchen [113].

Es kann manchmal Stunden bis Tage dauern, bis eine PEM nach einer Auslösesituation einsetzt [113]. Oft kann nur eine komplette Entlastung die Beschwerden einer PEM lindern [113]. Als „Entlastung“ verstehen viele ein Liegen mit möglichst wenig sensorischen Einflüssen [113]. Dazu werden u. a. Ohrstöpsel genutzt, das Zimmer verdunkelt, Medikamente eingenommen, Entspannungsmethoden angewandt, die Ernährung umgestellt und soziale Kontakte vermieden [113].

Viele beschreiben, dass sie mehrere Jahre gebraucht haben, um passende Strategien im Umgang mit PEM zu entwickeln [113]. Dazu werden Aktivitäten, Belastungen und Ruhepausen genau geplant [113].

Besonders schwierig ist der Umgang mit der Unvorhersehbarkeit einer PEM. Es besteht große Unsicherheit, wie lange eine PEM jeweils anhält, und viele entwickeln Ängste, ob die Phase jemals wieder endet [113].

Erleben des Diagnoseprozesses und der Diagnose

Viele brauchen mehrere Jahre und eine Vielzahl von Arztbesuchen, bis sie die Diagnose erhalten [114]. Immer wieder erleben Patientinnen und Patienten, dass Ärztinnen und Ärzte ihnen nicht glauben und die Beschwerden nicht ernst nehmen [110,114,115]. Es fällt oft schwer, der Ärztin oder dem Arzt zu beschreiben, was die Beschwerden sind und wie ausgeprägt und beeinträchtigend diese erlebt werden [111,115]. Viele Ärztinnen und Ärzte kennen die Erkrankung entweder nicht, oder es fehlt an krankheitsspezifischem Wissen [114,115].

Es sind oft sehr viel Zeit und Ressourcen nötig, um die richtige Diagnose zu erhalten [114]. Auf dem Weg dahin sind Fehldiagnosen häufig, die oft Fehlbehandlungen nach sich ziehen. Diese kosten teilweise finanzielle, emotionale, organisatorische und zeitliche Ressourcen [112,114]. Zudem berichten Patientinnen und Patienten, dass Probleme mit Ärztinnen und Ärzten belasten und zu einer Verschlechterung der Symptomatik führen können [114]. Die richtige Diagnose zu erhalten ist dann für viele zum Teil auch entlastend [110].

Viele setzen sich damit auseinander, was mögliche Ursachen der Erkrankung sein könnten [111].

Wenn die Diagnose feststeht, stehen Menschen mit ME/CFS vor der Entscheidung, wem sie im privaten oder beruflichen Umfeld von der Diagnose oder Erkrankung erzählen. Diese Entscheidung und die Umsetzung sind für viele herausfordernd und schwierig [110,115].

Erfahrungen mit dem Gesundheitssystem nach der Diagnose / Behandlungserfahrungen

Patientinnen und Patienten bleiben oft im Unklaren über die Therapieoptionen, deren jeweilige Ziele und den möglichen Nutzen der einzelnen Behandlungsverfahren [112].

Manche berichten, dass ihnen nahegelegt wurde, eine Praxis nicht mehr aufzusuchen, oder es wird eine Behandlung von ärztlicher Seite abgelehnt [110,115]. Andere bekommen Antidepressiva verschrieben, da von einer psychischen Ursache ausgegangen wird [115]. Oder sie erhalten allgemeine Ratschläge, wie „dranzubleiben“, aktiv zu bleiben oder fitter zu werden [111]. Diese Erfahrungen führen bei manchen dazu, dass sie nicht mehr mit der Ärztin oder dem Arzt über ihre Beschwerden sprechen [114].

Viele Betroffene sehen ME/CFS als eine Erkrankung an, an die man sich anpassen muss und bei der die Behandlung vor allem von kleinen Fortschritten geprägt ist [112].

Patientinnen und Patienten haben konkrete Hoffnungen und Wünsche an eine wirksame Behandlung. Das erstreckt sich über weite Lebensbereiche:

- Verbesserung der „Funktionsfähigkeit“ im Alltag [112]:
 - Erfüllung von Alltagsaufgaben, wie z. B. im Haushalt
 - Teilnahme an sozialen Aktivitäten
 - aktive Freizeitgestaltung
 - Berufstätigkeit
 - Reisen
- Erfüllen von Rollenfunktionen [112]:
 - Ausfüllen der Rollen als Partnerin oder Partner, Eltern oder Großeltern
 - Erreichen finanzieller Eigenständigkeit durch Berufstätigkeit

Vielen ist unklar, wann sie als „genesen“ gelten würden [112]. Oft wird nicht an eine völlige Genesung geglaubt, aber es besteht Hoffnung auf eine Linderung der Beschwerden [112]. Den Berichten anderer von einer Genesung wird oft nicht getraut [112]. Manche halten aber an der Hoffnung auf eine Genesung fest [112].

Viele hätten sich von der Ärztin oder vom Arzt Informationen über einen möglichen Verlauf der Erkrankung und die nötigen Anpassungen im Leben gewünscht [112].

Telemedizinische Behandlungsangebote

Patientinnen und Patienten beschreiben mehrere Vorteile von telemedizinischen Therapieangeboten, bei denen digitale, insbesondere audiovisuelle Kanäle genutzt werden. Dazu zählt ein einfacher Zugang zur Behandlung, besonders bei größerer räumlicher Entfernung von spezialisierten Zentren oder bei schlechtem Gesundheitszustand bzw. schwerer Ausprägung der Erkrankung, welche das Reisen erschwert oder unmöglich macht [116]. Zudem können Reisen zur Wahrnehmung von Arztterminen Belastungen sein, die die Beschwerden verstärken [116].

Termine für audiovisuelle Therapiegespräche können oft einfacher in den Alltag integriert werden und die Zeiten können flexibler gestaltet werden [116]. Manche beschreiben, dass sie sich in Gesprächen über digitale Videokanäle leichter gegenüber behandelnden Personen öffnen können. Als Grund hierfür wird genannt, dass bei einem audiovisuellen Kontakt die Belastung durch die Anreise wegfällt und das Gespräch in der vertrauten und geschützten

Umgebung im Wohnumfeld stattfindet statt in der oft eher kühlen Umgebung einer Praxis oder Klinik [116].

Einige beschreiben jedoch für die Inanspruchnahme telemedizinischer Therapieangebote Barrieren, beispielsweise technischer Art, Sorgen um Kommunikationsschwierigkeiten und Bedenken beim Datenschutz.

Einige finden ein telemedizinisches Therapieangebot gut, andere ziehen persönliche Sitzungen in Präsenz vor [116]. Als Grund hierfür wird genannt, dass man die Therapeutin oder den Therapeuten als „ganze Person“ sehen möchte. Es wird vermutet, dass eine engere Beziehung im persönlichen Kontakt in Präsenz aufgebaut werden kann, vor allem zu Beginn einer Behandlung [116]. Andere sehen diese Bedenken nicht [116].

Telemedizinische Therapieangebote könnten auch eine auf Präsenztreffen basierende Therapie ergänzen [116]. Wichtig ist Patientinnen und Patienten, dass sie zwischen Therapieangeboten in Präsenz und über audiovisuelle Kanäle wählen können [116].

Einige wünschen sich technische Unterstützung bei der Installation und der Handhabung digitaler Anwendungen. Hier könnten Online-Tutorials oder Testläufe vor einer Sitzung hilfreich sein [116].

Herausforderungen in Familie und Gesellschaft

Es gibt viele Faktoren, die den Umgang mit und die Bewältigung der Erkrankung erschweren [111]. Als Beispiel wird ein fehlendes Verständnis der Erkrankung in der Gesellschaft beschrieben. Dies führt zu einem erschwerten Zugang zum medizinischen System, u. a. zur Diagnosestellung und Behandlung. Es führt aber auch zu Barrieren, (soziale) Unterstützung zu erhalten, u. a. beim Beantragen von Leistungen oder bei der Nutzung von Hilfsmitteln in der Öffentlichkeit. Oft verlangen zuständige Stellen aus Unkenntnis der Erkrankung besondere Rechtfertigungen [111].

Manche sehen sich als sozial und gesellschaftlich isoliert an [110,115]. Erlebte Stigmatisierungen sowohl im Gesundheitssystem als auch im sozialen Umfeld können eine Barriere bei der weiteren Suche nach Hilfe und Unterstützung und psychisch sehr belastend sein [112].

Viele beschreiben, dass sie sich auch von Familie und Freunden nicht verstanden fühlen [110,115]. Oft bestehen im Umfeld Zweifel an der Existenz der Beschwerden, besonders, wenn Patientinnen und Patienten trotz der Erkrankung phasenweise bestimmte Aktivitäten wahrnehmen können [115]. Manche belastet die „Unsichtbarkeit“ der Beschwerden [112]. Oft wird ihnen zum Beispiel empfohlen, Rad zu fahren, wieder beruflich tätig zu sein, den

Lebensstil zu ändern und die Ernährung umzustellen, damit „es wieder wird“ [115]. Das fehlende Verständnis löst bei einigen Stress aus [115].

Andere beschreiben, dass Familienmitglieder sich nicht für die Erkrankung interessieren und die Belastungen eines Lebens mit einer chronischen Erkrankung nicht wahrgenommen werden [115].

Manche Freundschaften sind aufgegeben worden oder haben sich aufgelöst [110]. Es gibt jedoch auch viele gute, unterstützende Beziehungen [110].

Fehlendes Verständnis am Arbeitsplatz belastet oft zusätzlich [115]. Viele im berufstätigen Alter müssen sich mit Einschränkungen der beruflichen Leistungsfähigkeit, über die Anpassung bis hin zur Aufgabe von Karriereplanungen oder zum Rückzug aus dem Arbeitsleben, auseinandersetzen [110]. Wenn eine Berufstätigkeit nur noch eingeschränkt möglich ist oder aufgegeben werden muss, dann bedeutet das für viele einen Verlust an Identität und Einkommen [115].

Strategien der Krankheitsbewältigung

Menschen mit ME/CFS nutzen vielfältige, individuell sehr unterschiedliche Wege, um mit der Erkrankung umzugehen. Unsicherheit über die Einordnung der Beschwerden, Auseinandersetzungen mit Ärztinnen und Ärzten, Trauer um den Verlust des früheren Lebens bis hin zur Akzeptanz der Situation und Hoffnungen für die Zukunft prägen die Auseinandersetzung mit ME/CFS [110].

Der übergeordnete Wunsch vieler ist es, wieder ein „normales Leben“ zu führen [113]. Einige haben irgendwann das Gefühl, die Gesundheit und das Wohlbefinden „in die eigenen Hände“ nehmen zu müssen [110].

Für viele sind die Basis der Bewältigung der Erkrankung die Akzeptanz der Situation, ein Verständnis der eigenen Möglichkeiten und Grenzen sowie Kenntnis und Inanspruchnahme von Unterstützungsangeboten [111]. Das Verständnis und die Akzeptanz der Erkrankung im sozialen Umfeld sind sehr wichtig für Betroffene, um einen stabilen Umgang mit den Einschränkungen finden zu können [111]. Es wird beschrieben, dass manche Ärztinnen und Ärzte eine große Unterstützung und ein wichtiger Bestandteil des Krankheitsmanagements sind [111]. Andere erleben jedoch bei Ärztinnen und Ärzten und anderen Personen im Umfeld ein geringes Verständnis. Sie berichten, dass es ihnen dann geholfen hat, ihre Erwartungen an das Umfeld zu verringern [111].

Für viele sind soziale Medien eine wichtige Quelle der Unterstützung [111]. Beispielsweise kann durch soziale Medien der Kontakt zum sozialen Umfeld aufrechterhalten werden, auch wenn man das Haus oder das Bett nicht verlassen kann [111].

Informationen aus dem Internet zur Erkrankung und zu möglichen Unterstützungsquellen sowie zu den Erfahrungen anderer Patientinnen und Patienten werden als sehr wichtig und grundlegend für die eigene Auseinandersetzung beschrieben [111]. Neben der Partnerin oder dem Partner, der weiteren Familie und Freunden wird von einigen auch die Selbsthilfe als wichtige Unterstützungsquelle genannt [110].

Emotionale, logistische und finanzielle Unterstützung durch die Partnerin oder den Partner ist für viele notwendig [110]. Aber auch Unterstützung aus dem weiteren sozialen Umfeld ist sehr bedeutsam [110]. Die Erkrankung stellt jedoch auch eine große Belastung für die Partnerschaft und die Familien dar [110]. Manche suchen professionelle Hilfe, um Familie und Freunde nicht zu überlasten [110].

Es werden spezifische Unterstützungsangebote, beispielsweise zur Anpassung der Wohnumgebung, der Ausbildung oder des Berufslebens, gewünscht bzw. als fehlend beschrieben [114]. Patientinnen und Patienten müssen oft bei der Suche nach Unterstützung begründen, an was sie erkrankt sind und wie umfassend die Einschränkungen sind. Dies stellt jedoch eine sehr hohe Barriere für viele dar, ist kräftezehrend und oft auch frustrierend [114,115].

Einige vermeiden aus diesen Gründen das Beantragen von Hilfen und entwickeln dadurch Schuldgefühle, wenn sie nicht zum Haushaltseinkommen beitragen können und auf das Einkommen der Partnerin oder des Partners angewiesen sind [115].

Aufgrund der erlebten Schwierigkeiten, im Gesundheitssystem eine Diagnose zu erhalten, der erlebten fehlenden Anerkennung der Beschwerden auch durch Gesundheitsberufe und des Mangels an wirksamen Behandlungen probieren manche komplementäre Methoden aus [110,114,115]. Dies können zum Beispiel Hausmittel, Akupunktur, bestimmte Ernährungsansätze oder Reflexzonenmassagen sein [114,115]. Diese Verfahren sind oft mit hohen Kosten verbunden [114].

Viele akzeptieren mit der Zeit ihre Situation und versuchen die Energie, die ihnen zur Verfügung steht, zu bündeln. Sie verwenden sie für Aktivitäten, die für sie bedeutsam sind und Freude und Erfüllung schaffen [111]. Einige beschreiben, dass sie für eine Akzeptanz der Erkrankung die Trauer um den Verlust ihres „alten Lebens“ hinter sich lassen mussten, einschließlich der früheren Lebenspläne [110].

Mit der Zeit passen einige ihre eigenen Standards und Erwartungen an ihre Leistungsfähigkeit an [110]. Für viele erfordern die Einschränkungen ein Überdenken, Anpassen oder sogar eine Neudefinition der eigenen Identität, um mit den Folgen der Erkrankung umgehen zu können [110].

Einige beschreiben einen Zeit- oder Wendepunkt, an dem sie angefangen haben, positiv über sich und ihr Leben mit der Erkrankung zu denken [110]. Es wird der Wunsch entwickelt, dem eigenen Leben eine neue Bedeutung zu geben [110]. Einige möchten trotz eingeschränkter Leistungsfähigkeit wieder berufstätig sein [110]. Berufliche Tätigkeit wird oft als zentraler Teil der persönlichen Erfüllung erlebt und für viele ist es wichtig, ein produktives Mitglied der Gesellschaft zu sein [110].

Ökonomische Folgen der Erkrankung an ME/CFS

Bei vielen führt die Erkrankung zu einem Verlust von Einkommen und nimmt Karrieremöglichkeiten. Viele können durch die Beschwerden nur Teilzeit arbeiten. Andere treten frühzeitig in Rente ein oder werden erwerbsunfähig, was finanzielle Einbußen bedeutet [114]. Viele müssen auf Rücklagen zurückgreifen [114].

Die ökonomische Situation zwingt zu Einschränkungen des Lebensstandards und beeinträchtigt bei manchen die Lebensqualität [114].

Gleichzeitig löst die Erkrankung zusätzliche finanzielle Belastungen aus. Mit nötigen Anpassungen des Wohnumfeldes sind oft hohe Kosten verbunden, wie zum Beispiel bei einer Verlegung des Bades in das Erdgeschoss [114]. Einige Hilfsmittel werden von Krankenversicherungen bezahlt, andere sind ganz oder teilweise privat zu finanzieren [114].

Durch den oft dauerhaften Aufenthalt in der eigenen Wohnung können zusätzliche Heiz- und Reinigungskosten entstehen [114]. Bei Kindern können zusätzliche Kosten zur Sicherstellung der Kinderbetreuung erforderlich werden [114]. Die kognitiven Einschränkungen können zum Vergessen oder Verlegen von Rechnungen führen, was anlaufende Kosten und ggf. auch Mahnungen nach sich ziehen kann [114].

Auch rund um die gesundheitliche Versorgung entstehen eigene Kosten. Patientinnen und Patienten berichten, dass sie bei Arztbesuchen, die etwas weiter vom Heimatort entfernt notwendig sind, Kosten für eine Übernachtung tragen müssen, da krankheitsbedingt eine eintägige Reise oft zu belastend ist [114].

Erfahrungen von Angehörigen

Angehörige müssen, wie die Patientinnen und Patienten selbst, oft die Erkrankung anderen erklären und die Einschränkungen rechtfertigen – was oft schwerfällt [114,117]. Auch Angehörige erleben bei Dritten immer wieder eine Skepsis und Misstrauen gegenüber der Beschreibung der Erkrankungsbeschwerden [117]. Viele sind verärgert, wenn sie um die Anerkennung der Erkrankung ihres Angehörigen im sozialen Umfeld kämpfen müssen [117].

Die Veränderung von Beziehungen im Familien- und Freundeskreis durch die Erkrankung ist ein wichtiges Thema für Angehörige [117]. Das soziale Netzwerk verändert sich durch

limitierte Teilhabe des erkrankten Angehörigen und oft auch durch Stigmatisierungserfahrungen [117]. Viele pflegende Angehörige übernehmen zusätzliche Rollen im Familienleben, z. B. im Haushalt [117]. Dies belastet die Erkrankten wie auch die pflegenden Personen gleichermaßen [117].

Die sozialen Kontakte von betreuenden Angehörigen selbst sind oft auch eingeschränkt. Aufgrund der Belastung und fehlender Zeit, aber auch aufgrund von Stigmatisierungserfahrungen ziehen sich einige aus gewohnten sozialen Aktivitäten zurück [117].

Psychische Belastungen können das Wohlbefinden der Angehörigen stark beeinträchtigen [114]. Sie fühlen sich oft hilf- und hoffnungslos sowie mit der Belastung alleingelassen [114]. Um die Betreuung sicherstellen zu können, müssen viele Angehörige selbst Karrierechancen aufgeben und Arbeitszeit reduzieren. Sie wenden oft viel Zeit auf, die weder anerkannt noch vergütet wird [114]. Andere sind gezwungen, zusätzliche Jobs anzunehmen, um die finanziellen Einbußen durch die Beeinträchtigungen der Partnerin oder des Partners auszugleichen [114].

Bei Angehörigen besteht ein großer Bedarf an Informationen, zum Beispiel zum Nutzen von Behandlungsoptionen und Unterstützung [117]. Auch Angehörige erleben bei Ärztinnen, Ärzten und anderen Gesundheitsberufen immer wieder Ignoranz und Skeptizismus im Umgang mit der Erkrankung des Angehörigen. Manche berichten aber auch von positiven Erfahrungen in auf ME/CFS spezialisierten Einrichtungen. Allerdings ist die oft weite Anreise zu diesen Zentren schwierig [117].

Manche Angehörige wünschen sich eine spezifische Unterstützung, zum Beispiel in einem Online-Workshop [117]. Internetforen als Austauschmöglichkeit mit anderen Angehörigen werden oft als wertvoll und hilfreich beschrieben und führen dazu, dass sie sich weniger allein fühlen [117]. Fehlende Informationen von Ärztinnen und Ärzten führen oft dazu, dass sie Erfahrungen und Meinungen von anderen nutzen, um eine Einschätzung zu bekommen.

Viele haben Hoffnung auf eine Besserung der Beschwerden in der Zukunft, aber sie haben gelernt, nicht zu viel zu erwarten [117]. Als hilfreich wird die Akzeptanz der Situation angesehen und diese als „neuen Alltag“ anzunehmen. Damit verknüpft ist das Finden neuer Routinen zur Bewältigung im Alltag, zum Beispiel das Einplanen von Erholungszeiten vor und nach sozialen Aktivitäten oder Reisen [117].

Pflegende sind oft der soziale Kontakt und die Quelle für Unterstützung der Patientin oder des Patienten. Sie selbst erhalten oft jedoch wenig Unterstützung [117]. Die Partnerin oder der Partner sowie die Familie sind oft stark belastet [111].

Manche sehen die Pflege und Betreuung als eine Möglichkeit an, der Partnerin oder dem Partner Liebe und Verbundenheit zu zeigen und mehr Zeit miteinander zu verbringen [117]. Einige beschreiben ihre Beziehung als enger als vor der Erkrankung [117].

4.4.3.2 Erfahrungen Kinder und Jugendlicher mit ME/CFS

Erleben der Beschwerden bei ME/CFS

Jugendliche berichten von Müdigkeit und einem Mangel an Energie [118]. Sie verwenden dafür Begriffe wie „erschöpft“, „ausgelaugt sein“, „sich schwach fühlen“ und „schwer sein“ [118-120]. Viele haben Probleme zu schlafen, aber auch Probleme, aufzuwachen und am Morgen aufzustehen [118-120]. Die Schwere der einzelnen Symptome wird unterschiedlich eingeordnet: Für einige ist die Müdigkeit das größte Problem, für andere Kopfschmerzen und für wiederum andere das allgemeine Krankheitsgefühl [118].

Bei manchen sind die Beschwerden ständig präsent, bei anderen wechselt die Ausprägung täglich [118,120]. Oft wird ME/CFS als unvorhersehbar beschrieben: Mal gibt es einen guten Tag mit wenig Beschwerden, der nächste Tag kann wieder von sehr starken Beschwerden geprägt sein [118]. Manchmal passiert dies ohne erkennbare Ursache oder Auslöser [118]. An „guten Tagen“ sind bestimmte Aktivitäten und soziale Kontakte möglich. An „schlechten Tagen“ fällt jede Aktivität schwer bzw. ist nicht möglich [118]. Das psychische Befinden ist zudem oft geprägt von Frustrationen, Stimmungsschwankungen, Ängsten, sich bedrückt fühlen, Weinen sowie fehlendem Selbstvertrauen [119,120].

Müdigkeit und Schmerzen beeinträchtigen die Mobilität außerhalb und innerhalb der Wohnung. Das betrifft z. B. zur Schule zu fahren oder Treppen im Haus zu benutzen, aber auch die Körperpflege und das An- und Auskleiden [118-120].

Die Erkrankung macht den Schulbesuch zu einer Herausforderung. Viele können nur eingeschränkt am Unterricht und an anderen Aktivitäten in der Schule teilnehmen. Konzentrationsprobleme, Schwierigkeiten, klare Gedanken zu fassen, und Probleme, sich auf Aufgaben zu fokussieren, erschweren das Erfüllen schulischer Anforderungen [114,119]. Belastungen müssen – auch zeitlich – begrenzt werden [118]. Daher muss die tägliche Schulzeit, die Zeit für Sport, Hobbys, Freizeitaktivitäten oft verkürzt oder für Pausen unterbrochen werden. Manchmal ist die Teilhabe gar nicht möglich [118-120].

Jugendliche mit ME/CFS würden gern so aktiv wie andere Teenager sein ohne zeitliche Einschränkungen und strikte Planungen [118]. Durch Fehlzeiten in der Schule, den Verzicht auf die Teilnahme an Feiern und Übernachtungen bei Freunden fühlen sie sich oft isoliert. Das verstärkt sich oft dadurch, dass Freunden das Verständnis für die Erkrankung fehlt [119].

Post-exertional Malaise (PEM)

Alle an den Studien beteiligten Jugendlichen beschreiben, dass nach Aktivitäten extreme Müdigkeit, Erschöpfung und Krankheitsgefühl und Unwohlsein auftreten können [118,120]. Bei einigen stellt sich dies bei jeder Art von Aktivität ein, bei anderen hauptsächlich, wenn mehrere Aktivitäten auf einen Tag fallen [118]. Viele müssen immer wieder entscheiden, ob die Teilnahme an einer Aktivität es wert ist, die Folgen in Kauf zu nehmen [118].

Als Auslöser einer PEM werden sehr verschiedene Aktivitäten und Situationen beschrieben, oft scheint eine Kombination von Aktivitäten zusammen mit einer psychosozialen Belastung Auslöser für eine PEM zu sein [120].

Diagnose und Behandlung

Der Diagnoseprozess ist oft ähnlich langwierig wie bei Erwachsenen [114].

Jugendliche beschreiben sehr unterschiedliche Wünsche an eine Behandlung. 2 Aspekte scheinen oft relevant zu sein: (a) der Wunsch nach weniger Schwankungen des Gesundheitszustandes von Tag zu Tag und ein „Mehr“ an guten Tagen sowie (b) die Vermeidung einer PEM [119]. Viele wünschen sich eine Reduktion der Schwere und Häufigkeit der Beschwerden. Einige könnten mit leichten Symptomen umgehen [119].

Bei manchen Jugendlichen verstärken Komorbiditäten die Komplexität der Erkrankung. Eltern sehen diese Komplexität nicht ausreichend in der Versorgung beachtet und wünschen sich neben einer besseren medizinischen Betreuung auch mehr psychologische Unterstützung [120].

Ältere Kinder und Jugendliche können oft Verantwortung für das Krankheitsmanagement übernehmen und aktiv ins Arztgespräch eingebunden werden [120]. Jüngere Kinder können sich oft schlecht im Gespräch mit der Ärztin oder dem Arzt fokussieren und es fällt ihnen schwer, die Beschwerden zu beschreiben [120]. Ältere Kinder hingegen können die Beschwerden in ihren Worten oft gut beschreiben und wünschen sich auch Erklärungen von der Ärztin oder vom Arzt in „ihrer Sprache“ [120].

Einigen Familien fällt es schwer, bestimmten Behandlungsempfehlungen nachzukommen, beispielsweise einer Reduktion von Aktivitäten, um eine Überlastung zu vermeiden [120]. An guten Tagen haben die Kinder und Jugendlichen oft verhältnismäßig viel Energie – physisch und kognitiv [120]. Diese Energie in der Planung eines Tags zu begrenzen fällt oft schwer [120]. Einige Familien versuchen eher auf einer übergeordneten Ebene Entlastung und Entspannung ins Familienleben zu integrieren, wie beispielsweise „Pyjama-Tage“, an denen die Familie den ganzen Tag daheimbleibt [120].

Arztbesuche können bei Kindern und Jugendlichen ähnlich wie bei Erwachsenen manchmal zu einer Verschlechterung der Symptomatik führen, z. B. durch den Stress dieser Situation oder auch durch die An- und Abreise [120].

Viele Jugendliche machen sich Sorgen um ihre Zukunft und entwickeln Ängste „zurückzubleiben“, keine gute Ausbildung und keinen Beruf zu finden und in Abhängigkeit leben zu müssen [119].

Rolle digitaler Medien in der Auseinandersetzung mit der Erkrankung

Rund um die Diagnose recherchieren Jugendliche oft im Internet, um gute, glaubwürdige und verlässliche Informationen zu finden [121]. Sie haben ein großes Bedürfnis, mehr über ihre Erkrankung zu erfahren [121]. Manche beschreiben, dass ihnen das Lesen über mögliche Beschwerden von ME/CFS geholfen hat, ihre eigenen Erfahrungen einzuordnen [121].

Informationen werden als weniger nützlich angesehen, wenn sie Fachsprache verwenden, nicht detailliert genug sind und keine ausführlichen Informationen bieten sowie nicht aktuell erscheinen [121]. Viele wechseln zu Angeboten, die nutzerfreundlicher erscheinen, bei denen sie sich persönlich angesprochen fühlen und die Erfahrungen anderer bieten. Dies sind oft Foren, Facebook-Seiten, Instagram, Blogs oder YouTube-Kanäle [121]. Sie nutzen bestimmte Kanäle regelmäßig, aber nur wenn diese eine gewisse Informationstiefe aufweisen und regelmäßig aktualisiert werden [121]. Filme werden besonders geschätzt, wenn diese Personen zeigen und persönliche Erfahrungen transportieren [121].

Besonders Internetforen sind Quellen für Informationen zur Bewältigung der Erkrankung, beispielsweise für Ideen zu Schlafroutine, Aktivitätsmanagement, Meditation, Bewältigung schulischer Anforderungen [121]. Erfahrungen anderer mit einzelnen Strategien werden sehr geschätzt [121].

Einige Jugendliche beschreiben, dass ME/CFS es erschwert, eine eigene Identität zu entwickeln, Freunde zu finden bzw. Freundschaften zu pflegen [121]. Der digitale Raum ermöglicht es, Kontakte zu pflegen. Online-Informationen werden auch genutzt, um Freunden zu vermitteln oder zu erklären, an welcher Erkrankung sie erkrankt sind, damit diese ein Verständnis für ihre Situation entwickeln können [121].

Angebote in sozialen Medien helfen einigen im Umgang mit dem Gefühl des Alleinseins [121]. Als wichtiger Aspekt wird der 24-stündige Zugang zu diesen Kanälen beschrieben [121]. Damit sind diese Angebote sehr flexibel und zudem oft weniger fordernd als persönliche Beziehungen [121]. Zudem ist die Kommunikation durch Nutzung von Tools wie Likes oder Kommentarfunktionen erleichtert [121].

Das Lesen von Erfahrungen anderer online motiviert einige dazu, auch offline Hilfe zu suchen [121].

Krankheitsverlauf

Vielen Kindern und Eltern fällt es schwer zu definieren, was sie als eine „Genesung“ bezeichnen würden [122]. Ein Leben mit länger bestehender ME/CFS ist für viele „normal“ und sie haben keinen Vergleich, wie es ohne die Beschwerden wäre [122]. Eine graduelle Verbesserung der Symptomatik würden sie schon als Genesung ansehen [122].

Es wird beschrieben, dass sie sich als „genesen“ ansehen würden, wenn sie regelmäßig und dauerhaft die Schule besuchen könnten, Freundschaften aktiv pflegen könnten, sich besser erinnern und körperlich kräftiger wären [122]. Auch eine bessere Mobilität – zum Beispiel allein in die Stadt zu gehen oder bei anderen übernachten zu können –, Hobbys aktiv nachgehen zu können ohne ein genaues Planen und Energiemanagement („Pacing“) sowie eine größere Spontanität im Alltag werden als Wünsche beschrieben [122].

Für Eltern wären ebenso wie bei den Kindern ein regelmäßiger Schulbesuch und ein ähnliches Aktivitätsniveau wie das der anderen Kinder und Jugendlichen im ähnlichen Alter ohne ME/CFS ein Anhaltspunkt für eine Genesung [122]. Weiterhin nennen sie auch eine bessere Schlafroutine, eine Pflege sozialer Kontakte, eine bessere Stimmung und allgemeine Motivation der Kinder und Jugendlichen sowie eine (flexible und spontane) Gestaltung von Ferien und Reisen [122].

Eltern

Eltern beschreiben die Unvorhersehbarkeit der Krankheitsausprägung als besonders belastend: Mal gibt es gute Tage mit weniger Beschwerden, am nächsten Tage sind die Beschwerden extrem ausgeprägt [118]. Diese Wechsel passieren oft ohne erkennbaren Auslöser [118].

Die Eltern nehmen oft durch die Stimmung und physische Anzeichen sehr schnell wahr, wenn ein Tag „schlecht“ ist [118]. Oft ist das Aufwachen und Aufstehen schwierig. Manchmal sind die Jugendlichen nicht in der Lage, das Haus zu verlassen [118]. Oft müssen die Pläne der Familie flexibel angepasst oder ausgesetzt werden, wie Ausflüge und Urlaubsreisen [119]. Eltern fühlen sich gefordert, das Kind beim Einteilen der verfügbaren Energie zu unterstützen [119].

Eltern entwickeln oft Ängste um ihr Kind. Sie machen sich Sorgen um eine unerwartete Zunahme der Beschwerden und dass ihr Kind nicht in der Lage sein könnte, mit den Beschwerden in öffentlichen Situationen umzugehen [119].

Der Umgang mit den Stimmungsschwankungen von Unruhe und Wut bis hin zu Hoffnungslosigkeit und Traurigkeit ist für viele Eltern schwer [119]. Manche beschreiben ihr Kind als einen Menschen mit 2 unterschiedlichen Persönlichkeiten an guten bzw. schlechten Tagen [118].

Bei jüngeren Kindern müssen die Eltern oft die Verantwortung über Behandlungsentscheidungen übernehmen [120]. Sie möchten oft nicht, dass Kinder durch die Einbindung in klinische Entscheidungsprozesse und Diskussionen mit Ärztinnen und Ärzten Ängste entwickeln [120]. Sie möchten das Kind schützen und möglichst einen normalen Alltag gestalten [120]. Eltern fühlen sich oft mit diesen Entscheidungen alleingelassen. Es ist schwierig, Zugang zu einer spezialisierten Versorgung zu bekommen, und der Alltag ist oft von vielen Arztterminen geprägt [120]. Eltern wünschen sich oft mehr Unterstützung, auch durch die Schulen [120].

Lehrerinnen und Lehrer

Die in einer Studie befragten Lehrerinnen und Lehrer beschreiben spürbare und sichtbare Beschwerden von Schülerinnen und Schülern mit ME/CFS und die daraus resultierenden Limitationen [123]. Es werden Gedächtnisprobleme und Konzentrationsschwierigkeiten, Probleme, mehrere Aufgaben gleichzeitig zu bearbeiten, eine sich schnell einstellende Überforderung bei zu vielen Sinneseindrücken, eine oft lähmende Fatigue und ein sich aus den Problemen heraus ergebendes verlangsamtes Arbeitstempo beschrieben [123].

Die Beschwerden haben nach Ansicht der Lehrerinnen und Lehrer Auswirkungen auf die soziale, emotionale und schulische Funktionsfähigkeit [123]. Abwesenheiten und Einschränkungen bei der Teilhabe an Schulaktivitäten sowie Erfahrungen mit Stigmatisierungen haben Auswirkungen auf die Beziehung und das Selbstbewusstsein der Kinder [123].

Für die Lehrerinnen und Lehrer war es wichtig, von der Diagnose zu erfahren. Dies ermöglicht ihnen eine bessere Unterstützung der Kinder [123]. Beispielsweise kann dann mit den Eltern zusammen ein reduzierter Stundenplan erstellt werden, angepasst an die Bedürfnisse der Kinder und an die Zeiten am Tag, an denen in der Regel am meisten Energie da ist [123]. Es können mehr Pausen zur Entspannung ermöglicht werden. Aufgaben lassen sich vereinfachen und es kann ein besonderes Augenmerk auf die Stärkung des Selbstwertgefühls gelegt werden [123].

Wichtig ist für Lehrerinnen und Lehrer, dass sich die Kinder weiterhin als Teil der Schule fühlen, beispielsweise durch Versenden von Aufgaben nach Hause, Kontakte mit Klassenkameraden und das Nutzen von technischen Möglichkeiten für den Heimunterricht [123].

Lehrerinnen und Lehrer wünschen sich unterstützendes Material, um das Bewusstsein der Klasse für die Erkrankung und deren Folgen stärken zu können [123]. Sie wünschen sich aber auch für sich selbst Informationen für ein besseres Verständnis von ME/CFS. Manche würden sich auch gern direkt mit einer Ärztin oder einem Arzt über die individuelle Situation ihrer Schülerinnen und Schüler austauschen [123].

4.4.3.3 Informationsbedürfnisse zu ME/CFS

Aus den Ergebnissen der eingeschlossenen qualitativen Studien konnten folgende Informationsbedürfnisse abgeleitet werden:

Allgemein

- Was sind die Ursachen von ME/CFS?
- Wie kann die Erkrankung erkannt werden?
- Wie verläuft die Erkrankung?
- Warum sind manche Beschwerden ständig vorhanden und bei anderen schwankt die Stärke?
- Warum haben andere Patientinnen und Patienten andere Beschwerden?
- Warum sind die Beschwerden nach einer Belastung stärker?
- Wo finde ich qualitativ hochwertige, verlässliche und verständliche Informationen zu ME/CFS?

PEM

- Was kann eine PEM auslösen?
- Woran erkennt man, dass eine PEM kommen wird?
- Wann beginnt eine PEM?
- Wie verläuft eine PEM?
- Wann ist eine PEM vorbei?
- Hören PEM-Phasen auf oder könnten die Beschwerden langfristig bestehen bleiben?
- Wie kann ich während einer PEM-Phase mit den Beschwerden umgehen?
- Wie kann ich eine PEM vermeiden?
- Wie kann ich mit der Unsicherheit vor einem Wiederauftreten umgehen?

Diagnose

- Welche Untersuchungen und Tests sollten von wem für eine Diagnose vorgenommen werden?

- Wie kann ich mit der Diagnose umgehen?
- Was passiert nach der Diagnose?
- Bei welchen Beschwerden sollte eine Ärztin oder ein Arzt aufgesucht werden?

Behandlung

- Welche Behandlungsmöglichkeiten gibt es?
- Wie gut helfen die verschiedenen Behandlungsoptionen?
- Wie erhalte ich Zugang zu den Behandlungsoptionen?
- Wie kann ich Fehlbehandlungen vermeiden?
- Ab wann gilt man als genesen?
- Wie hoch sind die Chancen für eine Genesung?
- Wie hoch sind die Chancen für eine Besserung der Symptome?

Telemedizinische Therapieangebote

- Welche technischen Probleme kann es bei telemedizinischen Angeboten geben und wie kann man sich darauf vorbereiten?
- Wie kann mit möglichen Nachteilen einer audiovisuellen Kommunikation, wie zum Beispiel kein direkter Augenkontakt, umgegangen werden?
- Wie wird Vertraulichkeit sichergestellt?

Versorgungssystem

- Welcher (Fach-)Arzt oder welche (Fach-)Ärztin ist für die Diagnose und die Behandlung zuständig?
- Gibt es auf ME/CFS spezialisierte Arztpraxen und Zentren in Deutschland?

Arzt-Patient-Kontakt

- Wie kann ich der Ärztin oder dem Arzt meine Beschwerden beschreiben?
- Falls Ärztinnen und Ärzten die Erkrankung nicht bekannt sein sollte: Wie kann ich erklären, was ME/CFS ist?
- Was kann ich tun, wenn mir in der Arztpraxis nicht geglaubt wird?

Psychische Belastung

- Wie kann ich mit Sorgen und Ängsten rund um ME/CFS umgehen?
- Wie kann ich mit Wut und Frustration sowie Hoffnungslosigkeit umgehen?
- Wie kann ich mit den kognitiven Belastungen und Schwierigkeiten umgehen?

- Wie kann ich mit Stigmatisierung umgehen?
- Wie kann ich mit der Belastung meines Umfeldes / meinen Schuldgefühlen diesbezüglich umgehen?

Krankheitsbewältigung

- Wie kann ich mit der Erkrankung leben?
- Wie kann ich den Alltag managen?
- Wie kann ich mit Zukunftsängsten umgehen?
- Kann ich mit ME/CFS auch eine Ausbildung abschließen, einen Beruf ergreifen und selbstständig leben?
- Wie kann ich den Schlaf managen?
- Was hilft mir am Morgen aufzustehen?
- Wie kann ich mit der Müdigkeit und Energielosigkeit umgehen?
- Wie kann ich mich trotz der Beeinträchtigungen gut ernähren?
- Was hilft bei kognitiven Problemen?
- Was hilft bei Muskelschmerzen und körperlicher Schwere?
- Wie kann ich mit den fluktuierenden Beschwerden umgehen?
- Wie finde ich die Balance zwischen Aktivität und Erholung?
- Wie kann ich die Zeit managen, die ich für Aktivitäten aufbringen kann?
- Wann gehe ich ein Risiko für eine PEM ein? Wie treffe ich die Entscheidung über meine Belastung?
- Wie kann ich mit Stimmungsschwankungen umgehen?
- Wie kann ich mit dem fehlenden Verständnis in der Gesellschaft umgehen?
- Wie kann ich eine soziale Isolation vermeiden?

Informationssuche

- Wie kann ich das Internet nutzen, um meine Erkrankung besser zu bewältigen?
- Wo finde ich verlässliche Informationen zur Erkrankung und zu den Behandlungsoptionen?
- Wo finde ich Informationen zu den Erfahrungen anderer?
- Wo finde ich on- und offline Hilfe?
- Welche Informationen kann ich an meine Freunde weitergeben?

Unterstützung

- Wo erhalte ich Beratung zur Gestaltung des Lebens mit ME/CFS?
- Was gibt es für Unterstützungsmöglichkeiten?
- Welche finanziellen Unterstützungsmöglichkeiten gibt es?
- Auf welche Hilfsmittel habe ich Anspruch?
- Gibt es Unterstützung bei der Anpassung des Wohnumfeldes?
- Gibt es Unterstützung / Förderung beim Schulbesuch?
- Wo gibt es Unterstützung beim Einfordern von Hilfe?

Berufsleben

- Welche Unterstützungsmöglichkeiten gibt es im Berufsleben?
- Wie kann ich trotz der Erkrankung berufstätig bleiben?

Soziale Beziehungen

- Sollte ich meinem privaten und / oder beruflichen Umfeld von der Diagnose erzählen?
- Was kann ich tun, wenn meine Erkrankung im sozialen Umfeld nicht anerkannt wird?
- Wie gehe ich mit Zweifeln anderer an der Erkrankung und meinem Zustand um?
- Wie kann ich mit Isolation und Einsamkeit umgehen?

Partnerin oder Partner / betreuende Angehörige

- Welche Unterstützung ist für die erkrankte Person sinnvoll und nützlich?
- Welche Unterstützung – finanzieller und sozialer Art – gibt es für pflegende Angehörige?
- Wie kann ich ein stabiles soziales Netzwerk für die Patientin / den Patienten und mich aufrechterhalten?
- Wie kann ich mit Stigmatisierung und negativen Reaktionen anderer umgehen?

- Wie kann ich anderen erklären, was diese Erkrankung ist?
- Wo finde ich gute Informationen?
- Wo kann ich mich mit anderen Pflegenden austauschen?

Eltern

- Wie kann ich damit umgehen, dass mein Kind bezogen auf gute / schlechte Tage gefühlt „zwei Persönlichkeiten“ hat?
- Wo finde ich Informationen zu den Ursachen und dem Verlauf?
- Wo finde ich kindgerechte Informationen?
- Wo finde ich psychologische Unterstützung?
- Wie kann ich Kinder in Arzt-Patient-Gesprächen und die Behandlung einbinden?
- Wie kann ich meinem Kind erklären, was die Erkrankung ist?
- Wann, wie und in welchem Umfang sollte ich das Kind in Behandlungsentscheidungen und Informationen rund um die Erkrankung einbinden?
- Wie erhalte ich Zugang zu spezialisierter medizinischer Versorgung?
- Wo finde ich als Eltern psychische und soziale Unterstützung?

4.4.4 Zusammenfassung

Aus den qualitativen Studien und aus dem Betroffenenengespräch lassen sich umfassende Schlussfolgerungen zu Informationsbedürfnissen, zu Sichtweisen und Erfahrungen bezüglich ME/CFS ableiten. Patientinnen, Patienten und ihre Angehörigen berichten sowohl in der gesundheitlichen Versorgung als auch im beruflichen und privaten Umfeld über viele Missverständnisse, Hürden und Stigmatisierungen, die eine zusätzliche Belastung bedeuten.

Die Analyse der Informationsbedürfnisse ergab, dass insbesondere die Aspekte Diagnostik, Behandlung und Unterstützung sowie Bewältigung der Erkrankung / Leben mit der Erkrankung im Alltag von Interesse sind.

4.4.5 Erstellung der Gesundheitsinformation

Die Ergebnisse zur Ermittlung von Erfahrungen und dem Informationsbedarf waren Ausgangspunkt für die Erstellung der Gesundheitsinformation. Zur Beantwortung der aufgeworfenen Fragen wurden die Berichtsteile aktueller Wissensstand, Evidenzkartierung von Therapieoptionen und Nutzenbewertungen sowie ergänzende Informationen aus gezielter Suche herangezogen. Die Materialien sollen die wesentlichen Aspekte des Themas abdecken und zentrale Fragen der Nutzerinnen und Nutzer beantworten. Die Texte beschreiben für Betroffene und Angehörige insbesondere das aktuelle Wissen zu „Diagnose“, „Behandlung“

und „Unterstützung im Alltag“. Sie sind auch eine Grundlage, um in der breiten Öffentlichkeit das Verständnis für Menschen mit ME/CFS zu fördern.

Die Informationen zu ME/CFS sollen nach Abschluss des Projekts als „Thema“ auf www.gesundheitsinformation.de veröffentlicht und regelmäßig aktualisiert werden. Die Inhalte wurden in die Standardformate „Überblick“ und 3 vertiefende Texte im Format „Mehr Wissen“ aufgeteilt. Die einzelnen Texte sollen unterschiedlichen Informationsbedürfnissen verschiedener Adressatengruppen gerecht werden [88].

Alle Materialien wurden im Verlauf des Projekts schrittweise weiterentwickelt. Dabei wird in diesem Bericht folgende Benennung der Versionen verwendet:

- Version „Vorbericht“: Version, die in der Nutzertesting eingesetzt wurde. Zudem wurde diese Fassung im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum Vorbericht zur Anhörung gestellt.
- Finale Version: modifiziert aufgrund der Ergebnisse der Nutzertesting sowie des Stellungnahmeverfahrens zum Vorbericht.

Aufbau, Inhalt und Gestaltung des „Überblicks“

Der Überblick führt in das Thema ME/CFS ein und bietet die Grundlage für und Anknüpfung an die vertiefenden Informationsformate. Der Überblick ist nach einer festen Struktur gegliedert [88].

Aufbau, Inhalt und Gestaltung der „Mehr Wissen“

Das Format „Mehr Wissen“ informiert ausführlicher jeweils über die Aspekte Beschwerdebild, Diagnostik, Behandlung und Unterstützung [88].

Mehr Wissen: Behandlung von ME/CFS

Das „Mehr Wissen Behandlung von ME/CFS“ unterstreicht, dass ME/CFS bislang nicht ursächlich behandelt werden kann. Es beschreibt verschiedene Maßnahmen zum Umgang mit der Erkrankung, wie zum Beispiel Energiemanagement, kognitive Verhaltenstherapie (CBT) und Medikamente.

Mehr Wissen: Beschwerden und Diagnose bei ME/CFS

Das „Mehr Wissen Wie wird ME/CFS festgestellt?“ beschreibt unter anderem die vielschichtigen Beschwerden von ME/CFS, die Einteilung in Schweregrade und die Kriterien für eine ME/CFS-Diagnose.

Mehr Wissen ME/CFS: Unterstützung im Alltag

Das „Mehr Wissen ME/CFS: Unterstützung im Alltag“ beschreibt verschiedene Angebote, die Menschen mit ME/CFS im Alltag unterstützen können. Zudem betont der Text, dass Akzeptanz und Unterstützung durch Familie und Freunde besonders wichtig sind.

Die finalen Versionen der Gesundheitsinformation finden sich in Kapitel A9.

Ergebnisse der Nutzertestung

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Nutzertestung für alle 4 Texte der Version „Vorbericht“ zusammen beschrieben.

Die Textentwürfe wurden durch 15 Personen unter anderem auf Verständlichkeit, Akzeptanz und Erfüllung von Informationsbedürfnissen getestet. Dazu wurden durch den externen Auftragnehmer leitfadengestützte semistrukturierte Einzelinterviews mit 9 Patientinnen, 2 Patienten und 4 Angehörigen von moderat und schwer Erkrankten (davon 3 Kinder und Jugendliche) geführt. Der Leitfaden findet sich in Kapitel A10. Von den Patientinnen und Patienten waren laut Selbstangabe 1 leicht, 1 leicht/moderat, 6 moderat, und 3 schwer erkrankt. Die Befragten wurden unter anderem über die Vermittlung von Selbsthilfeorganisationen und Krankenhäusern rekrutiert.

Die meisten Befragten bewerteten die Texte als übersichtlich und verständlich. Die Inhalte waren aus ihrer Sicht im Wesentlichen ausreichend. Die Befragten hatten keine Schwierigkeiten mit Fremdwörtern. Sie wünschten sich vielmehr welche, wie etwa „brain fog“ oder „crash“. Die als Fragen formulierten Zwischenüberschriften wurden positiv aufgenommen. Zu den meisten Passagen gab es nur einzelne Änderungs- und Ergänzungsvorschläge. Diese bezogen sich beispielsweise auf die Beschreibung des Krankheitsbildes.

Kritik gab es an einzelnen Passagen. So wurden die Evidenzaussagen zur CBT und zur Aktivierungstherapie als nicht korrekt beziehungsweise irreführend beurteilt. In dem Zusammenhang wurden auch die Aussagen zur Rehabilitation bemängelt. Einige der Befragten schilderten negative Erfahrungen, die sie und andere mit Rehabilitationsmaßnahmen gemacht haben und die zu einer Verschlechterung ihrer Erkrankung geführt hätten. Aufgrund dieser Kritik würde ein Teil der Befragten die Texte nur nach einer Überarbeitung weiterempfehlen.

Die Angehörigen der Kinder und Jugendlichen berichteten von Missverständnissen in der Kommunikation zwischen dem ärztlichen Personal und jungen Betroffenen.

Ein Teil der Befragten wünschte sich, dass auch die Ärzteschaft die Inhalte der Materialien kennen.

Finale Version

Die Ergebnisse der Nutzertesting gaben keinen Anlass, Struktur und inhaltliche Schwerpunkte der Gesundheitsinformation grundsätzlich zu überarbeiten. Konkrete Änderungsvorschläge wurden geprüft und zum Teil umgesetzt. So wird in den finalen Versionen deutlicher hervorgehoben, dass PEM ein Leitsymptom von ME/CFS ist. Zudem wird die Messung der Handgreifkraft genauer beschrieben. Die Abschnitte zu den Behandlungsverfahren wurden abhängig zum Beispiel von den Änderungen im Abschnitt Nutzenbewertung überarbeitet. Darüber hinaus gab es nur kleinere inhaltliche und redaktionelle Änderungen.

Aufgrund der Ergebnisse der Anhörung wurden folgende Änderungen vorgenommen:

- Die Beschreibung des Krankheitsbildes sowie des Krankheitsverlaufs wurde an einzelnen Stellen geändert oder ergänzt.
- Das Leitsymptom PEM wurde stärker hervorgehoben.
- Die Beschreibung der Behandlungsverfahren sowie der Rehabilitation wurde angepasst.

Zudem ergaben sich redaktionelle Änderungen.

Die im Rahmen der Nutzertesting und des Stellungnahmenverfahrens geäußerte Kritik an den Evidenzaussagen zu CBT und der Aktivierungstherapie betrifft im Wesentlichen den Berichtsteil „Nutzenbewertungen“ in diesem Bericht und wird dort sowie in der Würdigung der Stellungnahmen adressiert.

5 Nutzenbewertungen

5.1 Methoden

Die Zielpopulation des vorliegenden Berichts bildeten Patientinnen und Patienten mit ME/CFS. Basierend auf den Ergebnissen der Evidenzkartierung wurden aufgrund der bestehenden Datenverfügbarkeit die kognitive Verhaltenstherapie (CBT) und die Aktivierungstherapie (GET), beide in Ergänzung zur Standardversorgung, als zu untersuchende Prüfinerventionen ausgewählt (siehe Abschnitt 4.3.4). Als Vergleichsintervention galt die alleinige Behandlung mittels (fach)ärztlicher Standardversorgung (SMC), um den Nutzen oder Schaden der CBT bzw. GET als Add-on-Therapie zu bewerten.

Ein Vergleich der beiden Prüfinerventionen gegeneinander oder gegenüber anderen Therapieoptionen erfolgte nicht, zumal sich in der Evidenzkartierung für den Vergleich CBT versus GET keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede gezeigt haben.

In den Nutzenbewertungen wurden ausgewählte patientenrelevante Endpunkte aus folgenden Kategorien betrachtet:

- Morbidität (bspw. Fatigue, Schmerzen, kognitive Leistungsfähigkeit)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Mortalität
- unerwünschte Ereignisse

Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in die Nutzenbewertungen eingeschlossen. Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

Auf Basis der umfassenden Informationsbeschaffung für die Evidenzkartierung (siehe Abschnitt A3.1) wurde geprüft, ob mindestens 1 hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung als Grundlage verwendet werden kann (im Folgenden: Basis-SÜ).

Lag eine solche Basis-SÜ vor, erfolgte in einem 2. Schritt eine ergänzende Suche nach Studien für den Zeitraum, der nicht durch die Basis-SÜ abgedeckt war. Andernfalls erfolgte die Suche nach Studien ohne Einschränkung des Zeitraums.

Die systematische Literaturrecherche nach Studien wurde in den Datenbanken MEDLINE, Embase, PsycInfo und Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt.

Darüber hinaus wurden folgende Informationsquellen und Suchtechniken berücksichtigt: Studienregister, die Sichtung von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten sowie aus Anhörungsverfahren zur Verfügung gestellte Dokumente.

Die Selektion relevanter Studien erfolgte von 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst. Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Kriterien des Verzerrungspotenzials bewertet und das Verzerrungspotenzial jeweils als niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus wurden Metaanalysen und Sensitivitätsanalysen durchgeführt sowie Effektmodifikatoren untersucht, sofern die methodischen Voraussetzungen erfüllt waren. Bei Endpunkten mit stetigem Messniveau erfolgte bei Feststellung einer statistischen Signifikanz in der Metaanalyse zusätzlich die Beurteilung der Relevanz. Bei statistisch signifikanten Ergebnissen, die nicht in die Berechnung einer Metaanalyse einbezogen wurden, erfolgte die Beurteilung der Relevanz auf Studienebene. Für diese Beurteilung der Relevanz wurde eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) analog zu Hedges' g unter Verwendung der Mittelwertdifferenz (MWD) und dem zugehörigen Konfidenzintervall bestimmt. Lag das Konfidenzintervall für die SMD vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$, wurde dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen wurde dies als nicht relevanter Effekt bewertet.

Für jede Intervention wurde untersucht, bei welchen Endpunkten eine Verbesserung, eine Verschlechterung oder kein relevanter Unterschied nachweisbar war. Verbesserungen gegenüber einer Vergleichsbehandlung wurden endpunktspezifisch als Vorteil bezeichnet, Verschlechterungen als Nachteil. Wenn kein Unterschied nachweisbar war, gibt es 2 Situationen. Entweder: Der Endpunkt war in den Studien untersucht worden, die Ergebnisse unterschieden sich zwischen den Interventionen aber nicht statistisch signifikant voneinander. Oder: Der Endpunkt war in den Studien nicht untersucht worden, es lagen also keine ausreichenden Daten vor.

Bei Aussagen zur Beleglage zum Vorteil und Nachteil wurden Abstufungen getroffen, die der jeweiligen Aussagesicherheit entsprachen: Bei hoher Aussagesicherheit wurde der Begriff „Beleg“ verwendet. Bei mittlerer Aussagesicherheit der Begriff „Hinweis“ und bei niedriger Aussagesicherheit der Begriff „Anhaltspunkt“.

Wenn zu einem Endpunkt bzw. Auswertungszeitpunkt Daten vorlagen, diese Ergebnisse sich aber nicht statistisch signifikant und relevant unterschieden, wurde die Aussage getroffen: „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen Vorteil oder Nachteil vor.“ Wenn ein Endpunkt in den Studien nicht ausreichend untersucht wurde, lautete die Aussage etwa: „Es liegen keine Daten vor. Vorteil oder Nachteil können nicht beurteilt werden.“ Abschließend erfolgte eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens und Schadens.

5.2 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Es wurde 1 systematische Übersicht als Basis-SÜ zum Zweck der Identifizierung von Primärstudien berücksichtigt: Hierbei handelt es sich um die britische NICE-Leitlinie 2021 [5] bzw. das zur Leitlinie zugehörige Evidenzreview [76,84].

Die Informationsbeschaffung ergab 3 für die Fragestellung relevante randomisierte kontrollierte Studien (Janse 2018 [91,92,124]; GETSET [89,90,125-128]; PACE [93-98,129-132]). Es wurden keine geplanten oder laufenden Studien identifiziert, jedoch wurden 2 abgeschlossene Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert ([133,134]). Die letzte Suche fand am 10.10.2022 statt.

5.3 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

In der 4-armigen, unverblindeten Studie **PACE** wurde neben CBT und GET auch das Selbstmanagement (Pacing) im Vergleich zur alleinigen SMC untersucht. Basierend auf den Erkenntnissen aus der Evidenzkartierung (siehe Abschnitt 4.3.4) werden in den vorliegenden Nutzenbewertungen ausschließlich CBT bzw. GET als Prüfintervention untersucht. Die Daten zum Vergleich versus Selbstmanagement (Pacing) blieben unberücksichtigt. In die zwischen 2005 und 2008 im Vereinigten Königreich durchgeführte multizentrische PACE-Studie wurden insgesamt 641 erwachsene überwiegend weibliche Personen mit ME/CFS eingeschlossen (siehe Tabelle 19 und Tabelle 21), von denen je 160 bzw. einmal 161 in 1 der 4 Studienarme randomisiert zugeteilt wurden. Voraussetzung für die Studienteilnahme war, dass die Probandinnen und Probanden zu Studienbeginn im Chalder Fatigue Questionnaire (CFQ) mindestens 6 von 11 möglichen Punkten (bimodale Variante der CFQ-Erhebung) aufwiesen und eine Einschränkung ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit (maximal 60 von 100 Punkten im Short Form-36 körperliche Funktion [SF-36 PF]) vorlag (siehe Tabelle 20). Um die Rekrutierung zu erleichtern, wurde die Grenze des SF-36 PF im Studienverlauf auf maximal 65 Punkte erhöht. Da die Therapiesitzungen und auch die Endpunkterhebung möglichst regelhaft vor Ort in den Studienzentren stattfinden sollten, wurden Patientinnen und Patienten, die nicht mobil waren, entgegen den Angaben im Studienprotokoll explizit aus der Studie ausgeschlossen. Somit fand keine Rekrutierung von Patientinnen und Patienten mit schwerer und sehr schwerer ME/CFS statt. Diese Annahme wird gestützt durch den Mittelwert der Fatigue (CFQ 27,7 [CBT] bzw. 28,3 [GET] bzw. 28,3 Punkte [SMC]) und der körperlichen Funktion (SF-36 PF 39,0 [CBT] bzw. 36,7 [GET] bzw. 39,2 Punkte [SMC]) der eingeschlossenen Personen zu Studienbeginn. Die ME/CFS selbst wurde zu Studienbeginn anhand der inzwischen nicht mehr adäquaten Oxford-Kriterien [27] diagnostiziert. Die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer wurden zusätzlich nach den Kriterien der Centers for Disease Control and Prevention (CDC; Version 2003) [6,23] und den London-Kriterien (Version 2) [135] bewertet. Da für alle Studienarme ein PEM-Anteil von $\geq 80\%$ berichtet wurde, konnte die Studie für die vorliegende Bewertung herangezogen werden (siehe hierzu Abschnitt A2.3.1.9).

Beide Prüfinerventionen (CBT und GET) wurden analog zum Studienprotokoll in bis zu 14 Therapiesitzungen verteilt auf 23 Wochen (mit Option einer zusätzlichen „Booster“-Sitzung nach 36 Wochen nach Randomisierung) durchgeführt (siehe Tabelle 18). Die ersten 4 Therapiesitzungen fanden wöchentlich statt, die darauffolgenden in einem 2-wöchentlichen Rhythmus. Für beide Vergleiche (CBT versus SMC bzw. GET versus SMC) erfolgte die Auswertung der beiden primären Endpunkte Fatigue und körperliche Funktion nach 12, 24 und 52 Wochen sowie nach (im Median) 31 Monaten nach Randomisierung.

Die 3-armige, unverblindete Studie **Janse 2018** wurde zwischen 2013 und 2015 in 1 Studienzentrum in den Niederlanden durchgeführt und verglich 2 verschiedene CBT-Interventionen mit einer Kontrollgruppe (Warteliste). Die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer wurden über eine ambulante Fachklinik einer Universitätsklinik rekrutiert. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, bei denen eine ME/CFS-Diagnose anhand der CDC-(Fukuda-)Kriterien 1994 bzw. 2003 [6,23] gestellt wurde. Außerdem wurden nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die sowohl einen Wert von ≥ 35 der Checklist Individual Strength (CIS) Subskala Fatigue („severe fatigue“) erreichten und gleichzeitig einen Wert von ≥ 700 des Sickness Impact Profile 8 (SIP 8) („severe disability“) hatten. Im Hinblick auf die jeweilige Krankheitsschwere zu Studienbeginn finden sich Angaben zur Fatigue (CFQ-Mittelwert 23,5 [protokollbasiertes Feedback] bzw. 24,0 [Feedback nach Bedarf / „feedback on demand“] bzw. 24,7 Punkte [Kontrollgruppe]) und zur körperlichen Funktion (SF-36 PF-Mittelwert 62,4 [protokollbasiertes Feedback] bzw. 62,9 [Feedback nach Bedarf / „feedback on demand“] bzw. 62,3 Punkte [Kontrollgruppe]) der eingeschlossenen Personen (siehe Tabelle 21). Diese Daten deuten darauf hin, dass bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vorrangig leichte bis maximal mittlere Einschränkungen in der körperlichen Funktion vorlagen und die Fatigue nur moderat ausgeprägt war. Da für alle Studienarme ein PEM-Anteil von $\geq 80\%$ berichtet wurde, konnte die Studie für die vorliegende Bewertung eingeschlossen werden (siehe hierzu Abschnitt A2.3.1.9). Insgesamt wurden 240 Patientinnen und Patienten randomisiert und zu gleichen Teilen auf die 3 Arme verteilt. Sämtliche Endpunkte wurden nach 6 Monaten nach Randomisierung erhoben.

In beiden Interventionsarmen erhielten die Patientinnen und Patienten jeweils eine webbasierte CBT, die sich hinsichtlich des Ausmaßes der Anleitung durch die Behandelnden unterschied (siehe Tabelle 18).

Innerhalb der beiden CBT-Arme wurde auch ein Modul mit einem Aktivierungsprogramm (Graded Activity Therapy, GAT) angewendet, denn eine Form der Bewegungsaktivierung ist häufig Bestandteil einer kognitiven Verhaltenstherapie (siehe bspw. [136]). Da in diesem Fall das GAT-Modul nur einen geringen Anteil an der Intervention hat (1 von 7 Behandlungsmodulen), ist davon auszugehen, dass sich die CBT-Interventionen in den Studien Janse 2018 und PACE nicht relevant unterscheiden.

Die als Warteliste beschriebene Kontrollgruppe wird für die vorliegende Bewertung mit der SMC gleichgesetzt, da davon ausgegangen werden kann, dass auch hier eine (fach-)ärztliche Versorgung zur Verfügung stand. Nach 6 Monaten wurde den Patientinnen und Patienten der Warteliste angeboten, eine Face-to-face-CBT zu erhalten.

Die dritte eingeschlossene Studie **GETSET** wurde zwischen 2012 und 2014 in 2 Studienzentren im Vereinigten Königreich durchgeführt und verglich die GET mit der alleinigen SMC. Die Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer erfolgte bei deren Besuch von Fachkliniken. Für die Studienteilnahme war es erforderlich, dass die ME/CFS-Diagnose anhand des Kriterienkatalogs des NICE aus 2007, bei dem die PEM ein obligatorischer Bestandteil ist, getroffen wurde. Insgesamt wurden in die Studie 211 erwachsene überwiegend weibliche Personen mit ME/CFS eingeschlossen und randomisiert. Im Hinblick auf die jeweilige Krankheitsschwere zu Studienbeginn finden sich in den Publikationen Daten zur Fatigue (CFQ-Mittelwert 26,3 [GET] bzw. 26,0 Punkte [SMC]) sowie zur körperlichen Funktion (SF-36 PF-Mittelwert 47,3 [GET] bzw. 50,1 Punkte [SMC]) (siehe Tabelle 21) und deuten – analog zur Studie Janse 2018 – auf Patientinnen und Patienten mit leichten bis mittleren Einschränkungen in der körperlichen Funktion und nur moderater Fatigue hin. Patientinnen und Patienten, die aufgrund körperlicher Einschränkungen nicht in der Lage waren, die studienspezifischen Übungen der GET durchzuführen, wurden explizit aus der Studie ausgeschlossen (siehe Tabelle 20). Inwieweit dies dazu führte, dass somit ggf. Patientinnen und Patienten mit schwerer und sehr schwerer ME/CFS, bspw. Bettlägerige, unberücksichtigt blieben, wird nicht berichtet.

Die GET als Prüfintervention wurde über 12 Wochen hinweg zusätzlich zur SMC durchgeführt (siehe Tabelle 18). Die Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe hatten erst nach 12 Wochen nach Randomisierung Zugriff auf die Selbsthilfe-Broschüre zur selbstständigen Durchführung der GET. Eine ergänzende Unterstützung oder Anleitung durch geschulte Therapeutinnen und Therapeuten wie in der Interventionsgruppe wird nicht beschrieben. Daher wird davon ausgegangen, dass diese Personen weiterhin als Kontrollgruppe geeignet sind und eine Betrachtung der Langzeitdaten sinnvoll ist.

Eine Verblindung der teilnehmenden und behandelnden Personen erfolgte in GETSET nicht. Die Auswertung der Daten zur Fatigue und körperlichen Funktion als primäre Endpunkte und der sekundären Endpunkte (siehe Tabelle 19) erfolgte 12 Wochen nach Randomisierung sowie für die primären und manche der sekundären Endpunkte als Langzeitdaten nach im Median 15 Monaten (Spannweite: 11 bis 36 Monate nach Randomisierung).

Hierfür wurden die entsprechenden Fragebogen postalisch an die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer versandt und von diesen selbstständig beantwortet. Inwieweit die Patientinnen und Patienten der Prüfgruppe die GET auch nach Abschluss des Programms bis zum finalen Auswertungszeitpunkt selbstständig weitergeführt haben, wird nicht berichtet.

Tabelle 18: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen RCTs (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
PACE	<p>CBT (ergänzend zur SMC):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bis zu 14 Therapiesitzungen verteilt auf 23 Wochen (mit optionaler „Booster“-Sitzung nach 36 Wochen) ▪ Die Behandlung umfasste u. a. die Auseinandersetzung mit Angst vor Symptomen oder Aktivität, Erarbeitung eines Grundniveaus an Aktivität und Ruhe sowie ein regelmäßiger Schlafrythmus und Planung einer schrittweisen Steigerung der körperlichen und geistigen Aktivität. ▪ Beispiele für konkrete Ziele in Abstimmung mit der behandelnden Person: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 2-wöchentlicher Einkauf für 30 Minuten. ▫ Lesen einer Zeitung für 30 Minuten täglich. <hr/> <p>GET (ergänzend zur SMC):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bis zu 14 Therapiesitzungen verteilt auf 23 Wochen (mit optionaler „Booster“-Sitzung nach 36 Wochen) ▪ Zunächst gemeinsam mit der Physiotherapeutin oder dem Physiotherapeuten Festlegung individueller Ziele, Erhebung der Herzfrequenz und initiale körperliche Baseline-Aktivität entsprechend der Krankheitsschwere ▪ Start der Aktivität, die an mindestens 5 bis 6 Tagen in der Woche ohne Symptomverschlechterung zu bewältigen ist. ▪ Sobald das gewählte Level an körperlicher Aktivität ohne Einschränkungen beibehalten werden kann, Steigerung der Dauer wöchentlich um ca. 20 %. Später Steigerung der Intensität der Aktivität bis zur vorher festgelegten Herzfrequenz. ▪ Bei Verschlechterung der ME/CFS Symptome, keine weitere Steigerung aber Beibehaltung des aktuellen Aktivitätslevels ▪ Fokus auf Selbstmanagement und selbstständige Weiterführung des Programms ▪ Beispielszenario: Start mit 5-minütigem Spaziergang, anschließend wöchentliche Steigerung der Dauer um 1 Minute bis zu einer Gesamtdauer von ca. 30 Minuten. Sobald 7 Tage ohne Symptomverschlechterung absolviert werden können, wöchentliche Steigerung der Intensität, in dem die Schrittgeschwindigkeit erhöht wird. Die zuvor erreichte Herzfrequenz wird dabei schrittweise um 10 % bis 20 % bis zur vorab festgelegten Herzfrequenz gesteigert. 	<p>SMC:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 3 Visiten bei ME/CFS-spezialisierten Ärztinnen und -Ärzten ▪ Bereitstellung einer Broschüre zum Krankheitsbild ME/CFS und zum Umgang mit den individuellen körperlichen Ressourcen (bspw. Vermeidung von extremen Belastungs- und Ruhephasen) ▪ Bei Bedarf erfolgte eine symptomatische medikamentöse Therapie von ME/CFS-assoziierten Beschwerden (bspw. zur Behandlung von Schlaflosigkeit und Schmerzen) und ggf. von Begleiterkrankungen.

Tabelle 18: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen RCTs (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Janse 2018	<p>CBT:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ beide Interventionsarme: webbasierte CBT mit 7 Modulen über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten ▪ Interventionsarm „protocol driven feedback“: Abfrage des Therapiefortschritts durch Behandelnde in 12-tägigen Abständen und Bereitstellung von Feedback ▪ Interventionsarm „feedback on demand“: Rückmeldung und Hilfestellung zur Therapie nur auf Wunsch der Patientinnen und Patienten ▪ Die 7 CBT-Behandlungsmodule umfassten u. a. ein an das Aktivitätslevel der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn angepasstes abgestuftes Aktivierungsprogramm 	<p>(Warteliste mit) SMC:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Angabe zu möglichen Therapien
GETSET	<p>GET (ergänzend zur SMC):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bereitstellung und Erläuterung einer (für PACE entwickelten) Selbsthilfebroschüre inkl. eines 6-stufigen Programms eines abgestuften Bewegungs-Selbstmanagements. ▪ Selbstständige Durchführung des Programms durch die Patientinnen und Patienten über 12 Wochen. ▪ Zunächst Festlegung einer realistischen initialen körperlichen Baseline-Aktivität entsprechend der Krankheitsschwere, die an mindestens 5 bis 6 Tagen in der Woche ohne Symptomverschlechterung zu bewältigen ist (z. B. kurzer Spaziergang). ▪ Sobald das gewählte Level an körperlicher Aktivität ohne Einschränkungen beibehalten werden kann, wöchentliche Steigerung der Dauer um ca. 20 % bis hin zu einer Gesamtdauer von 30 Minuten. Später Steigerung der Intensität der Aktivität. ▪ Bei Verschlechterung der ME/CFS Symptome, Beibehaltung des aktuellen Aktivitätslevels. ▪ Begleitung des Programms durch spezifisch geschulte Physiotherapeutinnen und -therapeuten, die nach initialer Einführung in das Programm in bis zu 3 Folgevisiten über einen Zeitraum von 8 Wochen u. a. die jeweiligen Fortschritte der Patientinnen und Patienten evaluierten. 	<p>SMC:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 1 Visite bei ME/CFS-spezialisierten Ärztinnen und Ärzten ▪ Bei Bedarf erfolgte eine symptomatische medikamentöse Therapie von ME/CFS-assoziierten Beschwerden (bspw. zur Behandlung von Schlaflosigkeit und Schmerzen) und ggf. von Begleiterkrankungen.
<p>CBT: kognitive Verhaltenstherapie; CFS: Chronic Fatigue Syndrome; GET: Aktivierungstherapie; ME: Myalgische Enzephalomyelitis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMC: (fach)ärztliche Standardversorgung</p>		

Tabelle 19: Charakterisierung der eingeschlossenen RCTs (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patienten- zahl N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Interventions- und Nachbeobachtungsdauer	Relevante Endpunkte ^a
Nutzenbewertung CBT						
Janse 2018	240	CBT (nach Protokoll oder nach Bedarf)	Warteliste mit SMC ^b	Niederlande; monozentrisch; 04/2013–06/2015 ^c	6 Monate; 6 Monate nach Randomisierung	primär: Fatigue sekundär: Aktivitätslevel, soziale Teilhabe, psychischer Status, allgemeines Beschwerdebild, körperliche Funktion, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
PACE	321 ^d	CBT ^e	SMC	Vereinigtes Königreich; multizentrisch; 03/2005–11/2008	bis zu 36 Wochen; (im Median) 31 Monate nach Randomisierung	primär: körperliche Funktion, Fatigue sekundär: Schlafqualität, Schmerzen, körperliche Leistungsfähigkeit, soziale Teilhabe, psychischer Status, allgemeines Beschwerdebild, Post- exertional Malaise, gesundheitsbezogene Lebensqualität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Nutzenbewertung GET						
GETSET	211	GET ^e	SMC	Vereinigtes Königreich; 2 Studienzentren; 05/2012–12/2014	12 Wochen ^f ; (im Median) 15 Monate nach Randomisierung	primär: körperliche Funktion, Fatigue ^g sekundär: Aktivitätslevel, soziale Teilhabe, psychischer Status, allgemeines Beschwerdebild, gesundheitsbezogene Lebensqualität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
PACE	320 ^d	GET ^e	SMC	Vereinigtes Königreich; multizentrisch; 03/2005–11/2008	bis zu 36 Wochen; (im Median) 31 Monate nach Randomisierung	primär: körperliche Funktion, Fatigue sekundär: Schlafqualität, Schmerzen, körperliche Leistungsfähigkeit, soziale Teilhabe, psychischer Status, allgemeines Beschwerdebild, Post- exertional Malaise, gesundheitsbezogene Lebensqualität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 19: Charakterisierung der eingeschlossenen RCTs (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patienten- zahl N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Interventions- und Nachbeobachtungsdauer	Relevante Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Es werden keine Angaben zur begleitenden Behandlung der Patientinnen und Patienten auf der Warteliste berichtet. Es ist jedoch davon auszugehen, dass sie während des Studienverlaufs eine (fach)ärztliche Standardversorgung erhielten.</p> <p>c. laut Studienregistereintrag 05/2013 bis 06/2016</p> <p>d. Insgesamt wurden für die 4-armige Studie 641 Patientinnen und Patienten randomisiert. Für die vorliegende Bewertung bleiben die 160 Patientinnen und Patienten des Pacing-Arms unberücksichtigt.</p> <p>e. Die CBT bzw. GET erfolgten zusätzlich zur SMC.</p> <p>f. Eine Begleitung der Patientinnen und Patienten in der selbstständigen Durchführung des Programms erfolgte durch spezifisch geschulte Physiotherapeutinnen und -therapeuten lediglich in den ersten 8 Wochen nach Randomisierung.</p> <p>g. Fatigue (erhoben durch CFQ) wurde erst im Studienverlauf nach Rekrutierung von 47 % der randomisierten Patientinnen und Patienten als 2. primärer Endpunkt definiert.</p> <p>CBT: kognitive Verhaltenstherapie; CFQ: Chalder Fatigue Questionnaire; GET: Aktivierungstherapie; N: Anzahl randomisierter bzw. eingeschlossener Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMC: (fach)ärztliche Standardversorgung</p>						

Tabelle 20: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den RCTs

Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
GETSET	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 18 Jahre alt ▪ ME/CFS-Diagnose gemäß den NICE-2007-Kriterien 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kenntnis über die Inhalte des GET-Programms ▪ frühere GET in 1 der studienbeteiligten Kliniken ▪ fehlende körperliche Eignung zur Durchführung der interventionsspezifischen Übungen
Janse 2018	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 18 Jahre alt ▪ ME/CFS-Diagnose gemäß den CDC-Kriterien (Version 1994 bzw. 2003) ▪ CIS Subskala Fatigue ≥ 35^a ▪ SIP 8 ≥ 700^b 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Teilnahme in weiteren ME/CFS-Studien
PACE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 18 Jahre alt ▪ CFS-Diagnose gemäß den Oxford-Kriterien ▪ CFQ ≥ 6^c ▪ SF-36 PF ≤ 60^{d, e} 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ fehlende Möglichkeit zur Teilnahme an Studienvisiten im Krankenhaus ▪ frühere CBT, GET oder Pacing-Therapie in 1 der studienbeteiligten Kliniken

a. Wertebereich von 8 bis 56: Höhere Werte bedeuten eine stärkere Fatigue-bedingte Beeinträchtigung.
b. Wertebereich von 0 bis 5799: Höhere Werte bedeuten eine stärkere Beeinträchtigung.
c. Wertebereich von 0 bis 11: Höhere Werte bedeuten eine stärkere Fatigue-bedingte Beeinträchtigung.
d. Wertebereich von 0 bis 100: Höhere Werte bedeuten bessere körperliche Funktion.
e. 11 Monate nach Studienbeginn wurde dieses Einschlusskriterium auf einen Wert von ≤ 65 angepasst, um die Rekrutierung von Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern zu erleichtern.

CBT: kognitive Verhaltenstherapie; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; CFS: Chronic Fatigue Syndrome; CFQ: Chalder Fatigue Questionnaire; CIS: Checklist Individual Strength; GET: Aktivierungstherapie; ME: Myalgische Enzephalomyelitis; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36 PF: Short Form-36 Physical Function; SIP 8: Sickness Impact Profile 8

Tabelle 21: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehreseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	CFQ zu Studien- beginn MW (SD)	SF-36 PF zu Studienbeginn MW (SD)	Anteil Pat. mit PEM zu Studienbeginn %	Therapie- abbrecher n (%)	Studien- abbrecher n (%)
Nutzenbewertung CBT								
Janse 2018								
CBT (protokollbasiertes Feedback)	80	36,6 (12,8)	68 / 32 ^a	23,5 (5,7)	62,4 (21,1)	91	k. A. ^b	1 (1,6 ^a) ^{c, d}
CBT (Feedback nach Bedarf)	80	36,6 (12,4)	58 / 42 ^a	24,0 (5,1)	62,9 (17,7)	86	k. A. ^b	1 (1,6 ^a) ^{c, d}
SMC	80	39,9 (12,9)	56 / 44 ^a	24,7 (5,0)	62,3 (19,2)	94	k. A.	4 (5,0 ^a) ^c
PACE								
CBT	161	39 (12)	80 / 20 ^a	27,7 (3,7)	39,0 (15,3)	84	17 (11)	30 (18,3 ^a) ^e
SMC	160	37 (11)	76 / 24 ^a	28,3 (3,6)	39,2 (15,4)	87	14 (9)	22 (13,8 ^a) ^e
Nutzenbewertung GET								
GETSET								
GET	107	38,1 (11,1)	82 / 18 ^a	26,3 (4,8)	47,3 (22,2)	100 ^f	2 (1,9 ^a) ^g	10 (9,3 ^a) ^h
SMC	104	38,7 (12,7)	76 / 24 ^a	26,0 (4,6)	50,1 (22,6)	100 ^f	0 (0) ^g	2 (1,9 ^a) ^h
PACE								
GET	160	39 (12)	77 / 23 ^a	28,2 (3,8)	36,7 (15,4)	82	10 (6)	16 (10,0 ^a) ^e
SMC	160	37 (11)	76 / 24 ^a	28,3 (3,6)	39,2 (15,4)	87	14 (9)	22 (13,8 ^a) ^e
<p>a. eigene Berechnung</p> <p>b. Es liegen lediglich Angaben zur Anzahl von Patientinnen und Patienten, die die zugewiesene Behandlung nicht begonnen haben, vor; CBT (protokollbasiertes Feedback): 4 (5,0 %); CBT (Feedback nach Bedarf): 6 (7,5 %); SMC: 0 (0 %).</p> <p>c. bis zu 6 Monaten nach Randomisierung</p> <p>d. Es ist möglich, dass weitere Studienabbrecher unter den Patientinnen und Patienten, die die Behandlung nicht begonnen haben, waren.</p> <p>e. bis zu 52 Wochen nach Randomisierung</p> <p>f. Bedingt durch das Einschlusskriterium einer notwendigen ME/CFS-Diagnose gemäß NICE-2007-Kriterien ist davon auszugehen, dass alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine PEM haben.</p> <p>g. Es ist möglich, dass unter den Studienabbrechern (weitere) Behandlungsabbrecher waren.</p> <p>h. bis zu 12 Wochen nach Randomisierung</p>								

Tabelle 21: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrseitige Tabelle)

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	CFQ zu Studien- beginn MW (SD)	SF-36 PF zu Studienbeginn MW (SD)	Anteil Pat. mit PEM zu Studienbeginn %	Therapie- abbrecher n (%)	Studien- abbrecher n (%)
CBT: kognitive Verhaltenstherapie; CFQ: Chalder Fatigue Questionnaire; CFS: Chronic Fatigue Syndrome; GET: Aktivierungstherapie; k. A.: keine Angabe; m: männlich; ME: Myalgische Enzephalomyelitis; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; Pat.: Patientinnen und Patienten; PEM: Post-exertional Malaise; SD: Standardabweichung; SF-36 PF: Short Form-36 Physical Function; SMC: (fach)ärztliche Standardversorgung; w: weiblich								

Informationen zu den Ersetzungsverfahren

Nach Angaben der Studiengruppe von PACE fand bei den Auswertungen aus White 2011 [97] eine Ersetzung fehlender Werte für die primären Endpunkte Fatigue (gemessen per CFQ) und körperliche Funktion (gemessen per SF-36 PF) statt. Dabei wurde, solange höchstens 2 von 11 Fragen (CFQ) bzw. 2 von 10 Fragen (SF-36 PF) durch eine Person in einer Erhebung unbeantwortet blieben, der Mittelwert der Antworten dieser Person zu den übrigen Fragen gebildet und jeder fehlende Wert durch diesen Mittelwert ersetzt („pro-rated“). Dies betraf in der ganzen Studienpopulation beim CFQ 9 Personen (1,4 %) und bei der SF-36 PF 11 Personen (1,7 %). Für die Auswertungen nach im Median 31 Monaten werden in Sharpe 2015 [95] keine Ersetzungen erwähnt.

In Janse 2018 [91] wurden für die Endpunkte körperliche Funktion (SF-36 PF) und psychischer Status (Symptom Checklist-90) fehlende Werte mittels multipler Imputation ersetzt. Das betrifft in der ganzen Studienpopulation vermutlich 11 Personen (4,6 %) bei der körperlichen Leistungsfähigkeit und 13 Personen (5,4 %) beim psychischen Status.

Für die Auswertungen der Endpunkte Fatigue (CFQ) und körperliche Funktion (SF-36 PF) in Clark 2017 [90] zur Studie GETSET erfolgte eine Ersetzung fehlender Werte, solange weniger als 20 % der Fragen eines Fragebogens durch eine Person in einer Erhebung unbeantwortet blieben, d. h. bis zu 2 von 11 Fragen des CFQ bzw. 1 von 10 Fragen des SF-36 PF. Dabei wurde der Mittelwert der Antworten dieser Person zu den übrigen Fragen des Fragebogens gebildet und jeder fehlende Wert durch diesen Mittelwert ersetzt („pro-rated“). Dies betraf in der ganzen Studienpopulation beim primären Endpunkt Fatigue (CFQ) 5 Personen (2,4 %) zu Studienbeginn und 3 Personen (1,4 %) nach 12 Wochen, beim sekundären Endpunkt körperliche Funktion (SF-36 PF) 1 Person (0,5 %) zu Studienbeginn und 5 Personen (2,4 %) nach 12 Wochen. Auch für die Auswertungen aus Clark 2021 [127] zu primären Endpunkten wird die Durchführung dieses Ersetzungsverfahrens bestätigt, ohne dass Angaben gemacht werden, wie viele Personen dort bei welchen Endpunkten betroffen waren.

5.4 Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte

Aus allen 3 eingeschlossenen Studien konnten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten extrahiert werden. Tabelle 22 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten aus den eingeschlossenen Studien zu beiden Vergleichen. In allen 3 Studien wurden verwertbare Daten zu den Endpunkten (Anfälligkeit für) Fatigue, körperliche Funktion, soziale Teilhabe und psychischer Status berichtet. Verwertbare Daten zu den Endpunkten Schlafqualität, Schmerzen, körperliche Leistungsfähigkeit und kognitive Funktion fanden sich für beide Prüferinterventionen ausschließlich in PACE und zu SUEs in PACE (beide Vergleiche) und GETSET (für GET versus SMC). Ergebnisse zum Endpunkt Aktivitätslevel wurden hingegen ausschließlich in Janse 2018 (für CBT versus SMC) und GETSET (für GET versus SMC) berichtet. Ergebnisse zum Endpunkt allgemeines Beschwerdebild wurden in PACE (beide Vergleiche) und

GETSET (für GET versus SMC) berichtet. Verwertbare Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) und Gesamtmortalität waren in keiner der 3 Studien verfügbar. In keiner der Studien wurden verwertbare Daten zum Einfluss der Intervention auf die Häufigkeit des Leitsymptoms PEM berichtet – weder als Morbiditätseindpunkt noch als Nebenwirkung der Therapie. Die in PACE berichteten Daten zu PEM konnten jedoch zur Bewertung des Krankheitsgefühls nach Anstrengung herangezogen werden.

Tabelle 22: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte													
	Morbidität											Lebensqualität	Mortalität	Nebenwirkungen
	Fatigue	Schlafqualität	Schmerzen	Aktivitätslevel	Körperliche Funktion	Körperliche Leistungsfähigkeit	Kognitive Funktion	Soziale Teilhabe	Psychischer Status	Allgemeines Beschwerdebild	Post-exertional Malaise ^a	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Gesamtmortalität / Gesamtüberleben	(Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse
Nutzenbewertung CBT														
Janse 2018	●	–	–	●	●	–	–	●	●	○ ^b	–	x	–	○
PACE	●	●	●	–	●	●	●	●	●	●	○ ^c	x	–	●
Nutzenbewertung GET														
GETSET	●	–	–	○ ^d	●	–	–	●	●	●	–	○ ^e	–	●
PACE	●	●	●	–	●	●	●	●	●	●	○ ^c	x	–	●
<p>●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar. ○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für die Nutzenbewertung verwertbar. x: Daten wurden trotz geplanter Erhebung nicht berichtet. –: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / Der Endpunkt wurde nicht erhoben.</p> <p>a. Für den vorliegenden Bericht wurden – sofern berichtet und verwertbar – PEM-Ergebnisse herangezogen, unabhängig davon, ob diese als Morbiditäts- oder als Nebenwirkungsendpunkt erhoben worden waren. b. Für die hier verwendete Version des SIP (SIP 8) liegen keine Publikationen zur Entwicklung und Validierung des Instruments vor. c. Die Daten waren wegen ungeeigneter Operationalisierung nicht zur Bewertung des Endpunkts PEM verwertbar. Sie konnten jedoch zur Bewertung des Krankheitsgefühls nach Anstrengung herangezogen werden. d. Die Daten waren nicht verwertbar, da die Daten am Ende der Intervention erhoben wurden und durch die allgemein formulierten Fragen vermutlich vornehmlich die Therapietreue (Compliance) der Patientinnen und Patienten abgebildet wird. e. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde ausschließlich anhand der Nutzwerte (utility scores) des EQ-5D berichtet. Da der den Nutzwerten zugrunde liegende Tarif auf Angaben der Allgemeinbevölkerung erhoben wurde und deren Bewertung des Gesundheitszustandes nicht unmittelbar auf ME/CFS-Patientinnen und -Patienten mit schweren gesundheitlichen Beeinträchtigungen übertragbar ist, können die berichteten Ergebnisse nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen werden.</p>														

Tabelle 22: Matrix der patientenrelevanten Endpunkte

Studie	Endpunkte													
	Morbidität											Lebens- qualität	Mortalität	Neben- wirkungen
	Fatigue	Schlafqualität	Schmerzen	Aktivitätslevel	Körperliche Funktion	Körperliche Leistungsfähigkeit	Kognitive Funktion	Soziale Teilhabe	Psychischer Status	Allgemeines Beschwerdebild	Post-exertional Malaise ^a	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Gesamtmortalität / Gesamtüberleben	(Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse
CBT: kognitive Verhaltenstherapie; CFS: Chronic Fatigue Syndrome; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions-Fragebogen; GET: Aktivierungstherapie; ME: Myalgische Enzephalomyelitis; PEM: Post-exertional Malaise; SIP: Sickness Impact Profile														

5.5 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

5.5.1 Bewertung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials

Die Einschätzung endpunktübergreifender Kriterien des Verzerrungspotenzials ist in der folgenden Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 23: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial
			Patientin oder Patient	Behandelnde Personen			
Nutzenbewertung CBT							
Janse 2018	ja	ja	nein	nein	ja	ja	hoch ^a
PACE	ja	ja	nein	nein	unklar ^b	nein ^c	hoch ^a
Nutzenbewertung GET							
GETSET	ja	ja	nein	nein	unklar ^d	ja	hoch ^a
PACE	ja	ja	nein	nein	unklar ^b	nein ^c	hoch ^a
<p>a. Aufgrund der fehlenden Verblindung ergibt sich u. a. ein Risiko eines Kointerventionsbias. Endpunktspezifisch können weitere Gründe vorliegen, wie z. B. Detectionbias aufgrund der fehlenden Verblindung bei subjektiven Endpunkten bzw. subjektiver Endpunkterhebung.</p> <p>b. Das jeweilige Responsekriterium für die Auswertung der beiden primären Endpunkte wurde nachträglich, laut Studiengruppe jedoch vor Datenauswertung angepasst. Eine Begründung hierfür wird nicht genannt.</p> <p>c. 14 % der Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe erhielten eine nicht zugeteilte Therapie; in der CBT-Gruppe waren es 3 % und in der GET-Gruppe 4 %.</p> <p>d. Im Studienregistereintrag wird ein Großteil der sekundären Endpunkte nicht aufgeführt. Das Studienprotokoll wurde erst zu einem Zeitpunkt veröffentlicht, zu dem ein Großteil der Daten bereits erhoben war. Somit ist unklar, ob das Studienprotokoll ggf. ergebnisgesteuert fertiggestellt wurde.</p> <p>CBT: kognitive Verhaltenstherapie; GET: Aktivierungstherapie</p>							

Das Verzerrungspotenzial wurde endpunktübergreifend für alle 3 eingeschlossenen RCTs als hoch eingestuft. Grund dafür war die fehlende Verblindung von Patientinnen und Patienten sowie den behandelnden Personen. Auch wenn eine Verblindung dieser Personen bei den untersuchten Interventionen nicht möglich ist, gefährdet das offene Studiendesign die Behandlungsgleichheit (Performance- inklusive Kointerventionsbias bei beeinflussbaren Begleitbehandlungen). Darüber hinaus können bei fehlender Verblindung spezifische Erwartungen der Patientinnen und Patienten an die Prüfintervention gefördert und somit die Bewertung subjektiver oder subjektiv erhobener Endpunkte statistisch signifikant beeinflusst werden (Detection Bias). Daher ergibt sich für alle 3 eingeschlossenen Studien bereits durch

die fehlende Verblindung von Patientinnen und Patienten sowie den behandelnden Personen ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial.

In der Studie PACE erhielten außerdem 14 % der Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe eine nicht zugeteilte Therapie; in der CBT-Gruppe waren es 3 % und in der GET-Gruppe 4 %. Darüber hinaus bestehen in den beiden Studien PACE und GETSET Zweifel an der ergebnisunabhängigen Berichterstattung. In PACE wurden die im Studienprotokoll genannten Responsekriterien für die beiden primären Endpunkte für die finale Analyse nachträglich angepasst. Eine Begründung ist nicht publiziert. Bei GETSET wurde das zugehörige Studienprotokoll erst nach Abschluss der Studie publiziert, während im Studienregistereintrag ein Großteil der im Protokoll genannten und in der Ergebnispublikation berichteten sekundären Endpunkte nicht aufgeführt wurde.

5.5.2 Bewertung endpunktspezifischer Kriterien des Verzerrungspotenzials

Da das Verzerrungspotenzial aller 3 eingeschlossenen Studien bereits endpunktübergreifend als hoch eingestuft wurde, erfolgte – abgesehen von einer Überprüfung der Umsetzung des ITT-Prinzips – keine endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials. Somit wurde auch das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial aller Endpunkte als hoch eingestuft. Insbesondere bei GETSET und PACE zeigte sich, dass für die adjustierten Analysen nach 52 Wochen (PACE) bzw. nach (im Median) 15 Monaten (GETSET) unklar blieb, wie viele Patientinnen und Patienten tatsächlich in das jeweilige Modell eingingen.

5.6 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Für die Ableitung der Beleglage wurden die verwertbaren Daten aller 3 Studien nach Auswertungszeiträumen in kurz-, mittel- und längerfristig gruppiert dargestellt. Hierbei wurden Daten mit Beobachtungszeiten bis zu 6 Monaten als kurzfristige Ergebnisse, von mehr als 6 und bis zu 15 Monaten als mittelfristige Ergebnisse und darüber hinaus als längerfristige Ergebnisse betrachtet.

In der Studie Janse 2018 unterschieden sich das Design des Studienarms mit protokollbasierter CBT und des Arms mit CBT mit „feedback on demand“ nicht relevant voneinander, sodass die beiden Arme zur übergreifenden Beurteilung der CBT als Prüfintervention zu einer Gruppe zusammengefasst dem Arm mit der Kontrollintervention gegenübergestellt wurden.

5.6.1 Ergebnisse zu Fatigue / Anfälligkeit für Fatigue

Vergleich CBT versus SMC

In beiden eingeschlossenen Studien zum Vergleich CBT versus SMC (Janse 2018 und PACE) wurden verwertbare Daten zum Endpunkt Fatigue mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit berichtet, die anhand des CFQ erhoben worden waren. Aufgrund eines unzureichenden Responsekriteriums (Veränderung um mindestens 2 [PACE] bzw. 3 [GETSET] von 33 Punkten),

das nicht mindestens 15 % der Skalenspannweite entspricht, waren jedoch nur die stetigen Auswertungen der beiden Studien verwertbar. Die in Janse 2018 zusätzlich berichteten Fatigue-Ergebnisse zur Checklist Individual Strength (CIS) wurden für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen, zumal sie nur in dieser 1 Studie berichtet wurden und sich hinsichtlich der Richtung des Effekts nicht von denen des CFQ unterschieden. Andere Instrumente zur Erhebung des Endpunkts Fatigue wurden nicht berichtet.

Für die metaanalytische Zusammenfassung der Daten beider Studien nach etwa 6 Monaten wurde ein Modell mit festem (gemeinsamem) Effekt zugrunde gelegt. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied (MWD [95 %-KI]: -2,95 [-4,27; -1,63]; $p < 0,001$) zugunsten der Prüfintervention (siehe Abbildung 1). Dies wird als relevanter Effekt interpretiert (SMD [95 %-KI]: -0,39 [-0,57; -0,21]; siehe Abbildung 2).

Auch in der Auswertung nach 52 Wochen zeigte sich in 1 Studie (PACE) ein statistisch signifikanter (MWD [95 %-KI]: -3,4 [-5,0; -1,8]; $p < 0,001$) und zudem relevanter Unterschied (SMD [95 %-KI]: -0,48 [-0,71; -0,25]) zugunsten der CBT.

In der Langzeit-Nachbeobachtung dieser Studie nach im Median 31 Monaten war der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsoptionen nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Aus der metaanalytischen Gesamtschätzung der Ergebnisse nach etwa 6 Monaten ergab sich im Hinblick auf den kurzfristigen Zeitraum ein Hinweis auf einen Vorteil der CBT im Vergleich zur SMC. Auf Basis der Ergebnisse der Einzelstudie nach 52 Wochen ließ sich auch hinsichtlich des mittelfristigen Zeitraums ein Anhaltspunkt für einen Vorteil der CBT im Vergleich zur SMC ableiten. Für den längerfristigen Zeitraum war für den Endpunkt Fatigue kein Anhaltspunkt für einen Vorteil oder Nachteil der CBT im Vergleich zur SMC ableitbar.

Tabelle 24: Ergebnisse (CBT vs. SMC) – Fatigue (CFQ^a) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Vergleich	Zeitpunkt nach Randomisierung	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
		N ^b	Messwerte zum Zeitpunkt		N ^b	Messwerte zum Zeitpunkt		MWD	[95 %-KI]	p-Wert
			MW	SD		MW	SD			
Janse 2018										
CBT-Protokoll vs. SMC	6 Monate	75	16,7	8,6				-	-	-
CBT-Demand vs. SMC		77	17,5	7,5				-	-	-
CBT ^c vs. SMC		152 ^d	17,1 ^d	8,0 ^d	76	20,8	7,3	-3,70 ^e	[-5,86; -1,52] ^e	< 0,001 ^e
PACE										
CBT vs. SMC	12 Wochen	153	23,6	6,5	154	24,3	6,5	-0,70 ^e	[-2,16; 0,76] ^e	0,346 ^e
	24 Wochen	148	21,5	7,8	152	24,0	6,9	-2,50 ^e	[-4,17; -0,83] ^e	0,004 ^e
	52 Wochen	k. A. ^f	20,3	8,0	k. A. ^f	23,8	6,6	-3,4 ^g	[-5,0; -1,8] ^g	< 0,001 ^g
	31 Monate ⁱ	155	18,4	8,5	157	20,2	8,6	-1,4 ^g	[-3,4; 0,7] ^g	0,19 ^g
<p><i>kursiv:</i> Die Daten der beiden getrennten Interventionsarme werden in kursiver Schrift dargestellt, da diese nur indirekt über die zusammengefassten Angaben aus der eigenen Berechnung in die Aussage zum jeweiligen Vor- oder Nachteil eingehen.</p> <p>a. Wertebereich von 0 bis 33: Höhere Werte bedeuten eine stärkere Fatigue-bedingte Beeinträchtigung.</p> <p>b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Messwerte zum jeweiligen Zeitpunkt können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>c. Zusammenfassung der Interventionsarme CBT-Protokoll und CBT-Demand</p> <p>d. eigene Berechnung basierend auf den Angaben für die Interventionsarme CBT-Protokoll und CBT-Demand</p> <p>e. eigene Berechnung von MWD, KI und p-Wert (t-Test); unadjustiert</p> <p>f. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingegangen sind; zum Auswertungszeitpunkt lag für 148 bzw. 152 Patientinnen und Patienten des Interventions- bzw. Kontrollarms eine Erhebung vor.</p> <p>g. MWD, KI und p-Wert: Gemischtes lineares Modell für Messwiederholungen; u. a. mit dem Ausgangswert und den Stratifikationsfaktoren Studienzentrum, depressive Störung gemäß DSM IV-Kriterien, CFS gemäß CDC-Kriterien sowie ME gemäß London-Kriterien als Kovariablen</p> <p>h. eigene Berechnung von SMD und KI basierend auf MWD; unter der Annahme, dass die Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patientinnen und Patienten der Anzahl entsprach, für die zum Auswertungszeitpunkt eine Erhebung vorlag</p> <p>i. mediane Nachbeobachtung [Q1; Q3]; [Min; Max] in Monaten: 31 [30; 32]; [24; 53]</p>										

Tabelle 24: Ergebnisse (CBT vs. SMC) – Fatigue (CFQ^a) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Vergleich	Zeitpunkt nach Randomisierung	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich		
		N ^b	Messwerte zum Zeitpunkt	N ^b	Messwerte zum Zeitpunkt	MWD	[95 %-KI]	p-Wert
			MW		SD			
CBT: kognitive Verhaltenstherapie; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; CFQ: Chalder Fatigue Questionnaire; CFS: Chronic Fatigue Syndrome; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; ME: Myalgische Enzephalomyelitis; Min: Minimum; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; SD: Standardabweichung; SMC: (fach)ärztliche Standardversorgung; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus								

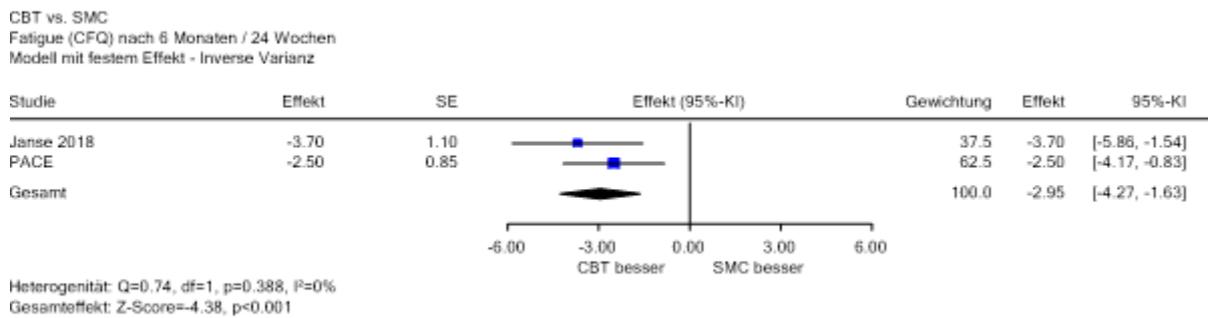


Abbildung 1: Forest Plot zum Endpunkt Fatigue (MWD) nach 24 Wochen bzw. 6 Monaten (CBT versus SMC)

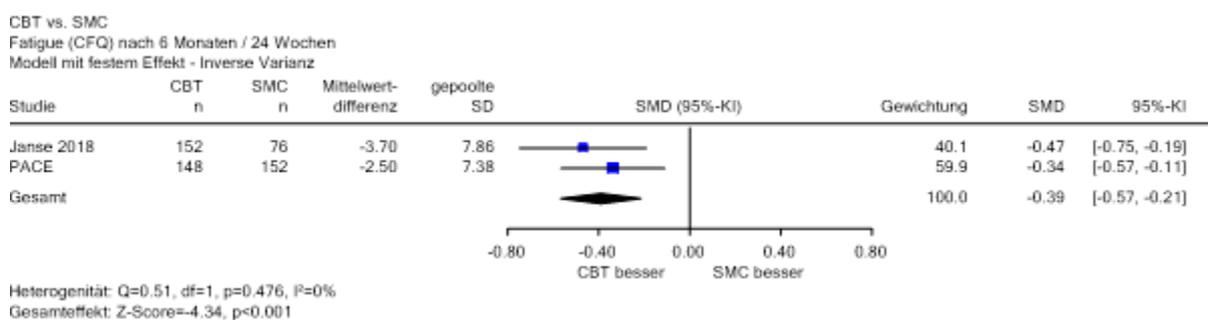


Abbildung 2: Forest Plot zum Endpunkt Fatigue (SMD) nach 24 Wochen bzw. 6 Monaten (CBT versus SMC)

Vergleich GET versus SMC

In beiden eingeschlossenen Studien zum Vergleich GET versus SMC (GETSET und PACE) wurden zum Endpunkt Fatigue verwertbare Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit berichtet, die anhand des CFQ erhoben worden waren. Aufgrund eines unzureichenden Responsekriteriums (Veränderung um mindestens 2 [PACE] bzw. 3 [GETSET] von 33 Punkten), das nicht mindestens 15 % der Skalenspannweite entspricht, waren jedoch nur die stetigen Auswertungen der beiden Studien verwertbar. Andere Instrumente zur Erhebung des Endpunkts Fatigue wurden nicht berichtet.

Für die metaanalytische Zusammenfassung der Daten beider Studien nach 12 Wochen nach Randomisierung (siehe Abbildung 3) wurde ein Modell mit festem (gemeinsamem) Effekt (FEM) zugrunde gelegt. Es ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (MWD [95 %-KI]: -2,59 [-3,80; -1,38], $p < 0,001$), jedoch wurde dieser nicht als relevant erachtet (SMD [95 %-KI]: -0,37 [-0,54; -0,19]; siehe Abbildung 4).

In der Analyse nach etwa 12 Monaten zeigte sich eine heterogene Datenlage: Während sich in GETSET nach 15 Monaten nach Randomisierung auf Basis der adjustierten MWD ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kontrollgruppe SMC ergab (siehe Tabelle 25), fiel der Unterschied in PACE nach 52 Wochen statistisch signifikant zugunsten der

Prüfintervention GET aus. Für diesen Zeitpunkt wurde ein Modell mit zufälligen Effekten (REM) zugrunde gelegt. Die geschätzte Heterogenität ($p < 0,001$; siehe Abbildung 5) sprach gegen eine quantitative metaanalytische Zusammenfassung. Die qualitative Zusammenfassung ergibt, dass die Effekte der 2 Studien nicht konkludent sind. Auffällig war ein in GETSET beobachteter Unterschied zwischen der herangezogenen, adjustierten Mittelwertdifferenz, bei der ein Ersetzungsverfahren für fehlende Werte angewandt wurde, und einer nicht adjustierten Mittelwertdifferenz ohne Ersetzungsverfahren (nicht tabellarisch aufgeführt). Bei Verwendung der unadjustierten Mittelwertdifferenz aus der Studie GETSET für die Metaanalyse zeigte sich in dieser Sensitivitätsanalyse jedoch eine sehr ähnliche, ebenfalls heterogene Datenlage ($p = 0,026$; siehe Abbildung 6) mit in einer qualitativen Zusammenfassung nicht konkludenten Effekten.

In der Langzeit-Nachbeobachtung in PACE zeigte sich nach im Median 31 Monaten nach Randomisierung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen.

Insgesamt ist für den Vergleich GET versus SMC hinsichtlich des Endpunkts Fatigue für keinen der Auswertungszeiträume (kurz-, mittel- oder längerfristig) ein Anhaltspunkt für einen Vorteil oder Nachteil der GET im Vergleich zur SMC ableitbar. Die mittelfristige Datenlage ist als heterogen zu bewerten.

Tabelle 25: Ergebnisse (GET vs. SMC) – Fatigue (CFQ^a) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Vergleich	Zeitpunkt nach Randomisierung	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
		N ^b	Messwerte zum Zeitpunkt		N ^b	Messwerte zum Zeitpunkt		MWD	[95 %-KI]	p-Wert
			MW	SD		MW	SD			
GETSET										
GET vs. SMC	12 Wochen	97	19,1	7,6	102	22,9	6,9	-4,2 ^c	[-6,1; -2,3] ^c	< 0,001 ^c
	15 Monate ^d	k. A. ^e	19,0	8,3	k. A. ^e	18,9	7,9	1,9 ^f	[0,07; 3,7] ^f	0,042 ^g
PACE										
GET vs. SMC	12 Wochen	153	22,8	7,5	154	24,3	6,5	-1,50 ^h	[-3,08; 0,08] ^h	0,062 ^h
	24 Wochen	150	21,7	7,1	152	24,0	6,9	-2,30 ^h	[-3,89; -0,71] ^h	0,005 ^h
	52 Wochen	k. A. ^j	20,6	7,5	k. A. ^j	23,8	6,6	-3,2 ^k	[-4,8; -1,7] ^k	< 0,001 ^k
	31 Monate ^l	159	19,1	7,9	157	20,2	8,6	-0,8 ^k	[-2,8; 1,2] ^k	0,43 ^k

a. Wertebereich von 0 bis 33: Höhere Werte bedeuten eine stärkere Fatigue-bedingte Beeinträchtigung.

b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Messwerte zum jeweiligen Zeitpunkt können auf anderen Patientenzahlen basieren.

c. MWD, KI und p-Wert: Lineares Modell; mit dem Ausgangswert und den Stratifikationsfaktoren Studienzentrum, hohe körperliche Funktion (SF-36 PF \geq 45) und ausgeprägte Depression (HADS – Subskala Depression \geq 11) als Kovariablen

d. mediane Nachbeobachtung [Q1; Q3]; [Min; Max] in Monaten: 15 [13; 19]; [11; 36]

e. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingegangen sind; in eine andere Auswertung (unadjustiert) gingen 77 (GET-Gruppe) bzw. 81 (SMC-Gruppe) Patientinnen und Patienten ein – hierfür wurde eine MWD von 0,2 (95 %-KI [-2,4; 2,7]) berichtet.

f. MWD und KI: Gemischtes lineares Modell für Messwiederholungen; mit dem Ausgangswert und den Stratifizierungsfaktoren Studienzentrum, hohe körperliche Funktion (SF-36 PF \geq 45) und ausgeprägte Depression (HADS – Subskala Depression \geq 11) als Kovariablen

g. eigene Berechnung basierend auf MWD und KI unter Annahme einer Normalverteilung.

h. eigene Berechnung von MWD, KI und p-Wert (t-Test); unadjustiert

i. eigene Berechnung von SMD und KI basierend auf MWD

j. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingegangen sind; zum Auswertungszeitpunkt lag für 154 bzw. 152 Patientinnen und Patienten des Interventions- bzw. Kontrollarms eine Erhebung vor.

k. MWD, KI und p-Wert: Gemischtes lineares Modell für Messwiederholungen; u. a. mit dem Ausgangswert und den Stratifikationsfaktoren Studienzentrum, depressive Störung gemäß DSM IV-Kriterien, CFS gemäß CDC-Kriterien sowie ME gemäß London-Kriterien als Kovariablen

l. mediane Nachbeobachtung [Q1; Q3]; [Min; Max] in Monaten: 31 [30; 32]; [24; 53]

Tabelle 25: Ergebnisse (GET vs. SMC) – Fatigue (CFQ^a) (mehrseitige Tabelle)

Studie Vergleich	Zeitpunkt nach Randomisierung	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich				
		N ^b	Messwerte zum Zeitpunkt		N ^b	Messwerte zum Zeitpunkt		MWD	[95 %-KI]	p-Wert
			MW	SD		MW	SD			
<p>CDC: Centers for Disease Control and Prevention; CFQ: Chalder Fatigue Questionnaire; CFS: Chronic Fatigue Syndrome; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; GET: Aktivierungstherapie; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; ME: Myalgische Enzephalomyelitis; Min: Minimum; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; SD: Standardabweichung; SF-36 PF: Short Form-36 Physical Function; SMC: (fach)ärztliche Standardversorgung; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus</p>										

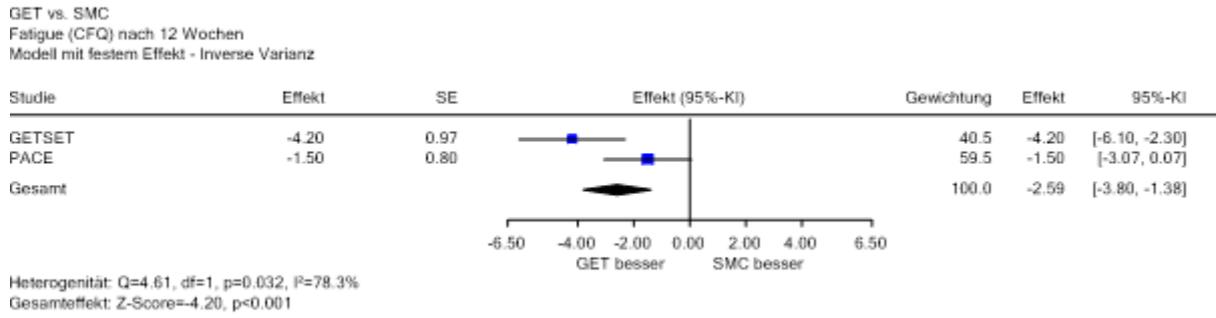


Abbildung 3: Forest Plot zum Endpunkt Fatigue (MWD) nach 12 Wochen (GET versus SMC)

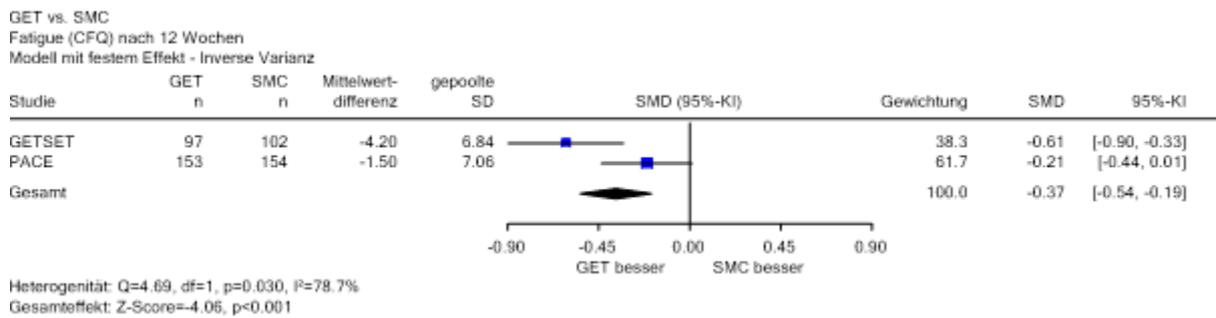


Abbildung 4: Forest Plot zum Endpunkt Fatigue (SMD) nach 12 Wochen (GET versus SMC)

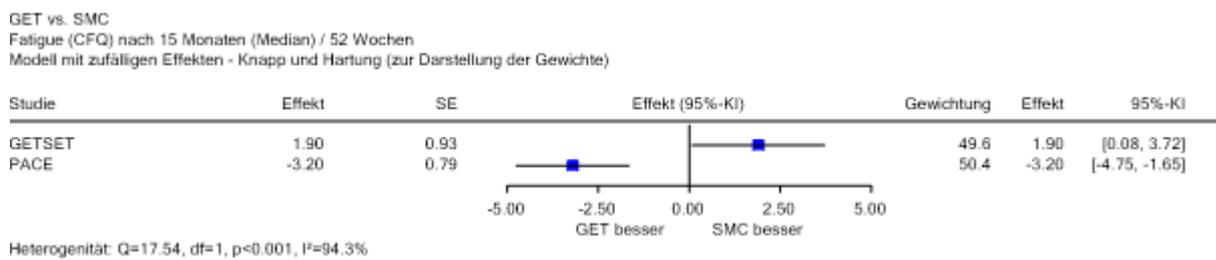


Abbildung 5: Forest Plot zum Endpunkt Fatigue (MWD adjustiert) nach 12 bzw. 15 Monaten (GET versus SMC)

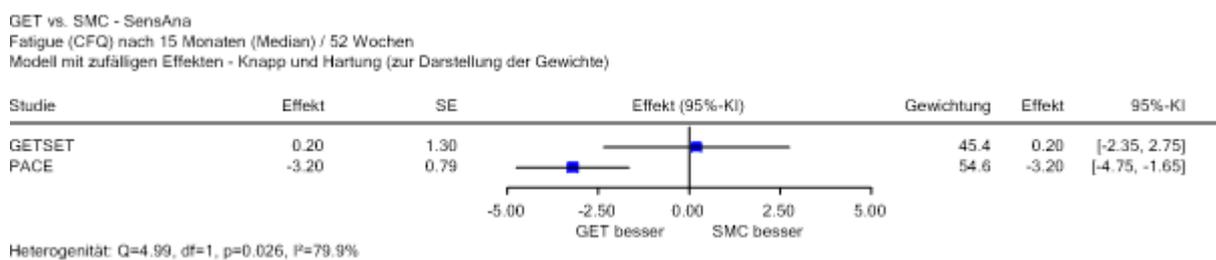


Abbildung 6: Forest Plot zum Endpunkt Fatigue (MWD unadjustiert) nach etwa 12 bzw. 15 Monaten (GET versus SMC)

5.6.2 Ergebnisse zu Schlafqualität

Vergleich CBT versus SMC

Für den Endpunkt Schlafqualität lagen zum Vergleich CBT versus SMC nur Daten aus 1 Studie (PACE) mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit zum Jenkins Sleep Evaluation Questionnaire (JSEQ) nach 12 und 52 Wochen nach Randomisierung vor (siehe Tabelle 26). In der Auswertung nach 12 Wochen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Prüfintervention (MWD [95 %-KI]: -1,20 [-2,34; -0,06]; $p = 0,039$). Dieser wurde jedoch nicht als relevanter Effekt interpretiert (SMD [95 %-KI]: -0,25 [-0,49; -0,01]).

In der Auswertung nach 52 Wochen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied (MWD [95 %-KI]: -1,1 [-2,04; -0,16]; $p = 0,022$) zugunsten der Prüfintervention. Dieser wurde jedoch nicht als relevanter Effekt interpretiert (SMD [95 %-KI]: -0,27 [-0,50; -0,04]).

Insgesamt konnte für den Vergleich CBT versus SMC für den kurz- und mittelfristigen Auswertungszeitraum kein Anhaltspunkt für einen Vorteil oder Nachteil der CBT im Vergleich zur SMC hinsichtlich des Endpunkts Schlafqualität abgeleitet werden. Für den längerfristigen Zeitraum lagen keine Daten vor.

Tabelle 26: Ergebnisse (CBT vs. SMC) – Schlafqualität (JSEQ^a)

Studie Vergleich	Zeitpunkt nach Randomisierung	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
		N ^b	Messwerte zum Zeitpunkt		N ^b	Messwerte zum Zeitpunkt		MWD	[95 %-KI]	p-Wert
			MW	SD		MW	SD			
PACE										
CBT vs. SMC	12 Wochen	136	10,8	4,8 ^c	139	12,0	4,8 ^c	-1,20	[-2,34; -0,06]	0,039 ^d
	52 Wochen	k. A. ^f	9,9	5,3	k. A. ^f	11,0	5,0	-1,1 ^g	[-2,04; -0,16] ^h	0,022 ^g
								SMD [95 %-KI]: -0,25 [-0,49; -0,01] ^e		
								SMD [95 %-KI]: -0,27 [-0,50; -0,04] ⁱ		

a. Wertebereich von 0 bis 20: Niedrigere Werte bedeuten eine bessere Schlafqualität.

b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Messwerte zum jeweiligen Zeitpunkt können auf anderen Patientenzahlen basieren.

c. eigene Berechnung basierend auf Konfidenzintervall und Anzahl Patientinnen und Patienten in Auswertung

d. eigene Berechnung von MWD, KI und p-Wert (t-Test); unadjustiert

e. eigene Berechnung von SMD und KI basierend auf MWD

f. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingegangen sind; zum Auswertungszeitpunkt lag für 143 bzw. 151 Patientinnen und Patienten des Interventions- bzw. Kontrollarms eine Erhebung vor.

g. MWD und p-Wert: Gemischtes lineares Modell für Messwiederholungen; u. a. mit dem Ausgangswert und den Stratifikationsfaktoren Studienzentrum, depressive Störung gemäß DSM IV-Kriterien, CFS gemäß CDC-Kriterien sowie ME gemäß London-Kriterien als Kovariablen

h. eigene Berechnung basierend auf MWD und p-Wert unter Annahme einer Normalverteilung

i. eigene Berechnung von SMD und KI basierend auf MWD; unter der Annahme, dass die Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patientinnen und Patienten der Anzahl entsprach, für die zum Auswertungszeitpunkt eine Erhebung vorlag.

CBT: kognitive Verhaltenstherapie; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; CFS: Chronic Fatigue Syndrome; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; JSEQ: Jenkins Sleep Evaluation Questionnaire; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; ME: Myalgische Enzephalomyelitis; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung; SMC: (fach)ärztliche Standardversorgung; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus

Vergleich GET versus SMC

Für den Vergleich GET versus SMC lagen für den Endpunkt Schlafqualität nur Ergebnisse aus 1 Studie (PACE) mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit zum JSEQ nach 12 und 52 Wochen nach Randomisierung vor (siehe Tabelle 27). In der Auswertung nach 12 Wochen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Prüfintervention (MWD [95 %-KI]: -2,10 [-3,17; -1,03]; $p < 0,001$). Dieser wird als relevanter Effekt interpretiert (SMD [95 %-KI]: -0,47 [-0,71; -0,23]).

In der Auswertung nach 52 Wochen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Prüfintervention (MWD [95 %-KI]: -1,4 [-2,30; -0,50]; $p = 0,002$), welcher jedoch nicht als relevant erachtet wurde (SMD [95 %-KI]: -0,35 [-0,58; -0,12]).

Insgesamt lässt sich hinsichtlich des Endpunkts Schlafqualität für den kurzfristigen Zeitraum auf Basis der Einzelstudie ein Anhaltspunkt für einen Vorteil der GET im Vergleich zur SMC ableiten. Im Hinblick auf den mittelfristigen Zeitraum ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Vorteil oder Nachteil der GET im Vergleich zur SMC. Für den längerfristigen Zeitraum lagen keine Daten vor.

Tabelle 27: Ergebnisse (GET vs. SMC) – Schlafqualität (JSEQ^a)

Studie Vergleich	Zeitpunkt nach Randomisierung	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
		N ^b	Messwerte zum Zeitpunkt		N ^b	Messwerte zum Zeitpunkt		MWD	[95 %-KI]	p-Wert
			MW	SD		MW	SD			
PACE										
GET vs. SMC	12 Wochen	134	9,9	4,1 ^c	139	12,0	4,8 ^c	-2,10	[-3,17; -1,03]	< 0,001 ^d
	52 Wochen	k. A. ^f	9,0	4,8	k. A. ^f	11,0	5,0	-1,4 ^g	[-2,30; -0,50] ^h	0,002 ^g
								SMD [95 %-KI]: -0,47 [-0,71; -0,23] ^e		
								SMD [95 %-KI]: -0,35 [-0,58; -0,12] ⁱ		

a. Wertebereich von 0 bis 20: Niedrigere Werte bedeuten eine bessere Schlafqualität.

b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Messwerte zum jeweiligen Zeitpunkt können auf anderen Patientenzahlen basieren.

c. eigene Berechnung basierend auf Konfidenzintervall und Anzahl Patientinnen und Patienten in Auswertung

d. eigene Berechnung von MWD, KI und p-Wert (t-Test); unadjustiert

e. eigene Berechnung von SMD und KI basierend auf MWD

f. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingegangen sind; zum Auswertungszeitpunkt lag für 144 bzw. 151 Patientinnen und Patienten des Interventions- bzw. Kontrollarms eine Erhebung vor.

g. MWD und p-Wert: Gemischtes lineares Modell für Messwiederholungen; u. a. mit dem Ausgangswert und den Stratifikationsfaktoren Studienzentrum, depressive Störung gemäß DSM IV-Kriterien, CFS gemäß CDC-Kriterien sowie ME gemäß London-Kriterien als Kovariablen

h. eigene Berechnung basierend auf MWD und p-Wert unter Annahme einer Normalverteilung

i. eigene Berechnung von SMD und KI basierend auf MWD; unter der Annahme, dass die Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patientinnen und Patienten der Anzahl entsprach, für die zum Auswertungszeitpunkt eine Erhebung vorlag.

CDC: Centers for Disease Control and Prevention; CFS: Chronic Fatigue Syndrome; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; GET: Aktivierungstherapie; JSEQ: Jenkins Sleep Evaluation Questionnaire; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; ME: Myalgische Enzephalomyelitis; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung; SMC: (fach)ärztliche Standardversorgung; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus

5.6.3 Ergebnisse zu Schmerzen

Vergleich CBT versus SMC

Für den Endpunkt Schmerzen lagen zum Vergleich CBT versus SMC nur Daten aus 1 Studie (PACE) mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit nach 52 Wochen nach Randomisierung vor. Der gewählte Abfragezeitraum wird nicht genannt. Dabei zeigte sich in den Anteilen mit bestehenden Schmerzen für keine der 5 abgefragten Schmerzformen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 28). Die ebenfalls in PACE berichteten Mittelwerte der 5-stufigen Likert-Skala ausschließlich zu Muskel- und Gelenkschmerzen wurden für den vorliegenden Bericht nicht herangezogen, da für alle 5 Schmerzarten verwertbare dichotomisierte Ergebnisse vorlagen.

Insgesamt konnte für den Vergleich CBT versus SMC für den mittelfristigen Auswertungszeitraum kein Anhaltspunkt für einen Vorteil oder Nachteil der CBT im Vergleich zur SMC hinsichtlich des Endpunkts Schmerzen abgeleitet werden. Für den kurz- und längerfristigen Zeitraum lagen keine Daten vor.

Tabelle 28: Ergebnisse (CBT vs. SMC) – Schmerzen^a

Studie	CBT		SMC		Intervention vs. Vergleich				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		OR ^b	[95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
		n	%		n	%			
PACE (52 Wochen nach Randomisierung)									
Muskelschmerzen	145	73	50	149	89	60	0,68	[0,43; 1,08]	0,114
Gelenkschmerzen	145	49	34	149	67	45	0,62	[0,39; 1,00]	0,054
Kopfschmerzen	145	40	28	149	50	34	0,75	[0,46; 1,24]	0,288
Halsschmerzen	145	41	28	149	40	27	1,07	[0,64; 1,79]	0,831
Schmerzhafte Lymphknoten	145	41	28	149	37	25	1,19	[0,71; 2,00]	0,539
<p>a. Die Schmerzen wurden anhand einer 5-stufigen Skala erhoben. Stufen 0 und 1 wurde als keine Schmerzen vorhanden, 2 bis 4 als bestehende Schmerzen gewertet.</p> <p>b. eigene Berechnung von OR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [137]); unadjustiert</p> <p>CBT: kognitive Verhaltenstherapie; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; SMC: (fach)ärztliche Standardversorgung; vs.: versus</p>									

Vergleich GET versus SMC

Für den Endpunkt Schmerzen lagen zum Vergleich GET versus SMC nur Daten aus 1 Studie (PACE) mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit nach 52 Wochen nach Randomisierung vor.

Der gewählte Abfragezeitraum wird nicht genannt. Dabei zeigte sich in den Anteilen mit bestehenden Schmerzen für keine der 5 abgefragten Schmerzformen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 29). Die ebenfalls in PACE berichteten Mittelwerte der 5-stufigen Likert-Skala ausschließlich zu Muskel- und Gelenkschmerzen wurden für den vorliegenden Bericht nicht herangezogen, da für alle 5 Schmerzarten verwertbare dichotomisierte Ergebnisse vorlagen.

Insgesamt konnte für den Vergleich GET versus SMC für den mittelfristigen Auswertungszeitraum kein Anhaltspunkt für einen Vorteil oder Nachteil der GET im Vergleich zur SMC hinsichtlich des Endpunkts Schmerzen abgeleitet werden. Für den kurz- und längerfristigen Zeitraum lagen keine Daten vor.

Tabelle 29: Ergebnisse (GET vs. SMC) – Schmerzen^a

Studie	GET		SMC		Intervention vs. Vergleich				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		OR ^b	[95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
		n	%		n	%			
PACE (52 Wochen nach Randomisierung)									
Muskelschmerzen	144	72	50	149	89	60	0,67	[0,42; 1,07]	0,108
Gelenkschmerzen	144	56	39	149	67	45	0,78	[0,49; 1,24]	0,309
Kopfschmerzen	144	42	29	149	50	34	0,82	[0,50; 1,34]	0,531
Halsschmerzen	144	44	31	149	40	27	1,20	[0,72; 1,99]	0,532
Schmerzhafte Lymphknoten	144	41	28 ^c	149	37	25	1,20	[0,72; 2,02]	0,532
<p>a. Die Schmerzen wurden anhand einer 5-stufigen Skala erhoben. Stufen 0 und 1 wurde als keine Schmerzen vorhanden, 2 bis 4 als bestehende Schmerzen gewertet.</p> <p>b. eigene Berechnung von OR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [137]); unadjustiert</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>GET: Aktivierungstherapie; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; SMC: (fach)ärztliche Standardversorgung; vs.: versus</p>									

5.6.4 Ergebnisse zu Aktivitätslevel

Vergleich CBT versus SMC

Für den Endpunkt Aktivitätslevel lagen nur in 1 der beiden eingeschlossenen Studien (Janse 2018) Ergebnisse mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor. Dabei zeigte sich für die Erhebung mittels Aktigrafie nach 6 Monaten nach Randomisierung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Interventionsgruppe (MWD [95 %-KI]: 9,80 [3,19; 16,41]; p = 0,004) der jedoch nicht als relevant erachtet wurde (SMD [95 %-KI]: 0,46 [0,15; 0,77]) (siehe Tabelle 30).

Insgesamt konnte für den Vergleich CBT versus SMC für den kurzfristigen Auswertungszeitraum kein Anhaltspunkt für einen Vorteil oder Nachteil der CBT im Vergleich zur SMC hinsichtlich des Endpunkts Aktivitätslevel abgeleitet werden. Für den mittel- und längerfristigen Zeitraum lagen keine Daten vor.

Tabelle 30: Ergebnisse (CBT vs. SMC) – Aktivitätslevel (Aktigrafie^a)

Studie Vergleich	Zeitpunkt nach Randomisierung	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
		N ^b	Messwerte zum Zeitpunkt ^c		N ^b	Messwerte zum Zeitpunkt ^c		MWD	[95 %-KI]	p-Wert
			MW	SD		MW	SD			
Janse 2018										
<i>CBT-Protokoll vs. SMC</i>	6 Monate	59	73,2	20,7				-	-	-
<i>CBT-Demand vs. SMC</i>		68	78,8	21,7				-	-	-
CBT ^c vs. SMC		127 ^d	76,2 ^d	21,3 ^d	60	66,4	21,5	9,80 ^e	[3,19; 16,41] ^e	0,004 ^e
								SMD [95 %-KI]: 0,46 [0,15; 0,77] ^f		

kursiv: Die Daten der beiden getrennten Interventionsarme werden in kursiver Schrift dargestellt, da diese nur indirekt über die zusammengefassten Angaben aus der eigenen Berechnung in die Aussage zum jeweiligen Vor- oder Nachteil eingehen.

- In Janse 2018 werden die Ergebnisse der Aktigrafie als „waken-score“ bezeichnet [91]. Die Autorinnen und Autoren verweisen jedoch auf eine Validierungsstudie [138], in der das Aktivitätslevel der Patientinnen und Patienten als „general physical activity score“ bezeichnet wird. Dieser bildet den durchschnittlichen körperlichen Aktivitätslevel über einen Zeitraum von 12 Tagen ab und wird als durchschnittliche Anzahl von Beschleunigungen pro 5-Minuten-Periode, erhoben mit einem Aktometer, ausgedrückt. Höhere Werte bedeuten ein höheres Aktivitätslevel.
- Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Messwerte zum jeweiligen Zeitpunkt können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- Zusammenfassung der Interventionsarme CBT-Protokoll und CBT-Demand
- eigene Berechnung basierend auf den Angaben für die Interventionsarme CBT-Protokoll und CBT-Demand
- eigene Berechnung von MWD, KI und p-Wert (t-Test); unadjustiert
- eigene Berechnung von SMD und KI basierend auf MWD

CBT: kognitive Verhaltenstherapie; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus

Vergleich GET versus SMC

Der Endpunkt Aktivitätslevel wurde nur in 1 (GETSET) der beiden eingeschlossenen Studien mittels International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) erhoben. Der IPAQ fragt ganz allgemein die Dauer sowie die Intensität der körperlichen Aktivität der Patientinnen und Patienten ab. Die Steigerung sowohl der Dauer als auch der Intensität der körperlichen Aktivität sind gemäß Handbuch die Hauptbestandteile der GET zum Zeitpunkt der Endpunkterhebung nach 12 Wochen nach Randomisierung. Da die Erhebung mittels des IPAQ unmittelbar nach Ende der 12-wöchigen Intervention stattfand, ist davon auszugehen, dass vornehmlich die Therapietreue (Compliance) der Patientinnen und Patienten anstatt einer Änderung der Morbidität gemessen wurde. Daher wurden die Daten zum IPAQ in der nachfolgenden Tabelle 31 als nicht verwertbar eingeschätzt und nur ergänzend dargestellt, also nicht zur Ableitung der Beleglage herangezogen.

Insgesamt konnte hinsichtlich des Endpunkts Aktivitätslevel ein Vorteil oder Nachteil der GET im Vergleich zur SMC nicht beurteilt werden.

Tabelle 31: Ergebnisse (GET vs. SMC) – Aktivitätslevel (IPAQ^a)

Studie Aktivitätslevel	GET			SMC			Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		OR	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
GETSET (12 Wochen nach Randomisierung)									
<i>Hoch^b</i>	97	29	30	99	20	20	-	-	-
<i>Moderat^c</i>	97	35	36	99	33	33	-	-	-
<i>Niedrig^d</i>	97	33	34	99	46	47	-	-	-
<p><i>kursiv:</i> Ergebnisse werden nur ergänzend berichtet.</p> <p>a. Die Einteilung in einen niedrigen, moderaten oder hohen Aktivitätslevel erfolgt anhand der berichteten Bewegungszeit der Patientinnen und Patienten innerhalb 1 Woche.</p> <p>b. Innerhalb der vergangenen Woche 3 (oder mehr) Tage mit starker Aktivität und mindestens (nach Energieverbrauch gewichteten) 1500 Minuten pro Woche <u>oder</u> 7 Tage mit jeglicher Kombination aus Gehen, moderat-intensiven oder starken Aktivitäten, anhand derer mindestens (nach Energieverbrauch gewichteten) 3000 Minuten pro Woche erreicht wurde.</p> <p>c. Innerhalb der vergangenen Woche 3 (oder mehr) Tage mit täglich mindestens 20 Minuten starker Aktivität <u>oder</u> 5 (oder mehr) Tage mit täglich mindestens 30 Minuten moderat-intensiver Aktivität bzw. Gehen <u>oder</u> 5 (oder mehr) Tage mit jeglicher Kombination aus Gehen, moderat-intensiven oder starken Aktivitäten, anhand derer mindestens (nach Energieverbrauch gewichteten) 600 Minuten pro Woche erreicht wurde.</p> <p>d. geringere Aktivität als bei moderatem oder hohem Aktivitätslevel</p> <p>GET: Aktivierungstherapie; IPAQ: International Physical Activity Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; SMC: (fach)ärztliche Standardversorgung; vs.: versus</p>									

5.6.5 Ergebnisse zur körperlichen Funktion

Vergleich CBT versus SMC

Der Endpunkt körperliche Funktion wurde in beiden eingeschlossenen Studien (Janse 2018 und PACE) anhand der Subskala körperliche Funktion des Short Form-36 (SF-36 PF) mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit erhoben. Aufgrund eines unzureichenden Responsekriteriums (Veränderung um mindestens 8 von 100 Punkten), das nicht mindestens 15 % der Skalenspannweite entspricht, waren jedoch nur die stetigen Auswertungen der beiden Studien verwertbar.

In der metaanalytischen Zusammenfassung der beiden Studien gemäß FEM war die Gesamtschätzung der Ergebnisse nach etwa 6 Monaten (siehe Abbildung 7) statistisch signifikant unterschiedlich (MWD [95 %-KI]: 5,21 [1,31; 9,12]; $p = 0,009$), der Unterschied wurde aber als nicht relevant erachtet (SMD [95 %-KI]: 0,23 [0,06; 0,40]; siehe Abbildung 8).

Für den Zeitpunkt nach 52 Wochen nach Randomisierung wurden nur Ergebnisse in 1 Studie (PACE) berichtet. Hierbei zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der CBT (MWD [95 %-KI]: 7,1 [2,0; 12,1]; $p = 0,007$), der jedoch als nicht relevant interpretiert wurde (SMD [95 %-KI]: 0,32 [0,09; 0,55]).

In der Auswertung nach im Median 31 Monaten lagen ebenfalls ausschließlich Ergebnisse der Studie PACE vor. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsoptionen (MWD [95 %-KI]: 2,8 [-3,2; 8,8]; $p = 0,36$).

Insgesamt ergab sich für den Vergleich CBT versus SMC im Hinblick auf den Endpunkt körperliche Funktion für keinen der Auswertungszeiträume (kurz-, mittel- oder längerfristig) ein Anhaltspunkt für einen Vorteil oder Nachteil der CBT im Vergleich zur SMC.

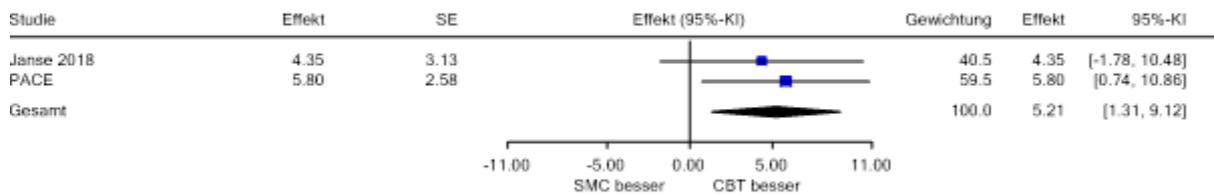
Tabelle 32: Ergebnisse (CBT vs. SMC) – körperliche Funktion (SF-36 PF^a) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Vergleich	Zeitpunkt nach Randomisierung	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
		N ^b	Messwerte zum Zeitpunkt		N ^b	Messwerte zum Zeitpunkt		MWD	[95 %-KI]	p-Wert
			MW	SD		MW	SD			
Janse 2018										
CBT-Protokoll vs. SMC	6 Monate	80	73,3	25,9				-	-	-
CBT-Demand vs. SMC		80	77,0	21,3				-	-	-
CBT ^c vs. SMC		160 ^d	75,2 ^d	23,7 ^d	80	70,8	21,0	4,35 ^e	[-1,81; 10,51] ^e	0,166 ^e
PACE										
CBT vs. SMC	12 Wochen	153	51,0	20,7	154	46,6	20,4	4,40 ^e	[-0,22; 9,02] ^e	0,062 ^e
	24 Wochen	148	54,2	21,6	152	48,4	23,1	5,80 ^e	[0,72; 10,88] ^e	0,026 ^e
	52 Wochen	k. A. ^f	58,2	24,1	k. A. ^f	50,8	24,7	7,1 ^g	[2,0; 12,1] ^g	0,007 ^g
	31 Monate ⁱ	157	62,2	27,2	155	57,4	27,9	2,8	[-3,2; 8,8]	0,36
<p><i>kursiv:</i> Die Daten der beiden getrennten Interventionsarme werden in kursiver Schrift dargestellt, da diese nur indirekt über die zusammengefassten Angaben aus der eigenen Berechnung in die Aussage zum jeweiligen Vor- oder Nachteil eingehen.</p> <p>a. Wertebereich von 0 bis 100: Höhere Werte bedeuten bessere körperliche Funktion.</p> <p>b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Messwerte zum jeweiligen Zeitpunkt können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>c. Zusammenfassung der Interventionsarme CBT-Protokoll und CBT-Demand</p> <p>d. eigene Berechnung basierend auf den Angaben für die Interventionsarme CBT-Protokoll und CBT-Demand</p> <p>e. eigene Berechnung von MWD, KI und p-Wert (t-Test); unadjustiert</p> <p>f. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingegangen sind; zum Auswertungszeitpunkt lag für 148 bzw. 152 Patientinnen und Patienten des Interventions- bzw. Kontrollarms eine Erhebung vor.</p> <p>g. MWD, KI und p-Wert: Gemischtes lineares Modell für Messwiederholungen; u. a. mit dem Ausgangswert und den Stratifikationsfaktoren Studienzentrum, depressive Störung gemäß DSM IV-Kriterien, CFS gemäß CDC-Kriterien sowie ME gemäß London-Kriterien als Kovariablen</p> <p>h. eigene Berechnung von SMD und KI basierend auf MWD; unter der Annahme, dass die Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patientinnen und Patienten der Anzahl entsprach, für die zum Auswertungszeitpunkt eine Erhebung vorlag</p> <p>i. mediane Nachbeobachtung [Q1; Q3]; [Min; Max] in Monaten: 31 [30; 32]; [24; 53]</p>										

Tabelle 32: Ergebnisse (CBT vs. SMC) – körperliche Funktion (SF-36 PF^a) (mehreseitige Tabelle)

Studie Vergleich	Zeitpunkt nach Randomisierung	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich				
		N ^b	Messwerte zum Zeitpunkt		N ^b	Messwerte zum Zeitpunkt		MWD	[95 %-KI]	p-Wert
			MW	SD		MW	SD			
CBT: kognitive Verhaltenstherapie; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; CFS: Chronic Fatigue Syndrome; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; ME: Myalgische Enzephalomyelitis; Min: Minimum; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung; SF-36 PF: Short Form-36 Physical Function; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; SD: Standardabweichung; SMC: (fach)ärztliche Standardversorgung; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus										

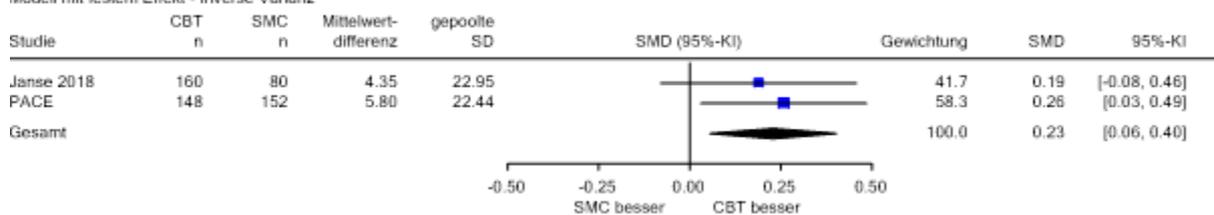
CBT vs. SMC
körperliche Funktion (SF-36 PF) nach 6 Monaten / 24 Wochen
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.13$, $df=1$, $p=0.721$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=2.62$, $p=0.009$

Abbildung 7: Forest Plot zum Endpunkt körperliche Funktion (MWD) nach 24 Wochen bzw. 6 Monaten (CBT versus SMC)

CBT vs. SMC
körperliche Funktion (SF-36 PF) nach 6 Monaten / 24 Wochen
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.15$, $df=1$, $p=0.702$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=2.59$, $p=0.010$

Abbildung 8: Forest Plot zum Endpunkt körperliche Funktion (SMD) nach 24 Wochen bzw. 6 Monaten (CBT versus SMC)

Vergleich GET versus SMC

Der Endpunkt körperliche Funktion wurde in beiden eingeschlossenen Studien (GETSET und PACE) anhand der Subskala SF-36 PF erhoben. Aufgrund eines unzureichenden Responsekriteriums (Veränderung um mindestens 8 von 100 Punkten), das nicht mindestens 15 % der Skalenspannweite entspricht, waren jedoch nur die stetigen Auswertungen der beiden Studien verwertbar.

In der metaanalytischen Zusammenfassung der Daten gemäß FEM nach 12 Wochen nach Randomisierung zeigte sich in der Gesamtschätzung (siehe Abbildung 9) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (MWD [95 %-KI]: 4,01 [0,75; 7,26]; $p = 0,016$), dieser wurde jedoch als nicht relevant interpretiert (SMD [95 %-KI]: 0,19 [0,02; 0,37]; siehe Abbildung 10).

In der Analyse nach etwa 12 Monaten zeigte sich eine heterogene Datenlage: Während sich in PACE nach 52 Wochen nach Randomisierung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Prüfgruppe GET ergab (siehe Tabelle 33), war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in GETSET nach 15 Monaten nach Randomisierung nicht statistisch signifikant. Die geschätzte Heterogenität ($p = 0,002$; siehe Abbildung 11) sprach bei einem zu diesem Zeitpunkt angenommenen REM gegen eine quantitative metaanalytische

Zusammenfassung. Die qualitative Zusammenfassung ergab, dass die Effekte der 2 Studien nicht konkludent sind.

In der Auswertung nach im Median 31 Monaten nach Randomisierung zeigte sich in PACE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsoptionen (MWD [95 %-KI]: 2,0 [-4,0; 7,9]; $p = 0,51$).

Insgesamt ist für den Vergleich GET versus SMC hinsichtlich des Endpunkts körperliche Funktion für keinen der Auswertungszeiträume (kurz-, mittel- oder längerfristig) ein Anhaltspunkt für einen Vorteil oder Nachteil der GET im Vergleich zur SMC ableitbar. Die mittelfristige Datenlage ist als heterogen zu bewerten.

Tabelle 33: Ergebnisse (GET vs. SMC) – körperliche Funktion (SF-36 PF^a) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Vergleich	Zeitpunkt nach Randomisierung	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
		N ^b	Messwerte zum Zeitpunkt		N ^b	Messwerte zum Zeitpunkt		MWD	[95 %-KI]	p-Wert
			MW	SD		MW	SD			
GETSET										
GET vs. SMC	12 Wochen	97	55,7	23,3	102	50,8	25,3	6,3 ^c	[1,8; 10,8] ^c	0,006 ^c
	15 Monate ^d	k. A. ^e	58,2	29,6	k. A. ^e	60,4	26,2	-2,5 ^f	[-8,2; 3,1] ^f	0,386 ^g
PACE										
GET vs. SMC	12 Wochen	153	48,1	21,6	154	46,6	20,4	1,50 ^h	[-3,22; 6,22] ^h	0,532 ^h
	24 Wochen	150	55,4	23,3	152	48,4	23,1	7,00 ^h	[1,75; 12,25] ^h	0,009 ^h
	52 Wochen	k. A. ^j	57,7	26,5	k. A. ^j	50,8	24,7	9,4 ^k	[4,4; 14,4] ^k	< 0,001 ^k
	31 Monate ^l	159	59,8	27,6	157	57,4	27,9	2,0	[-4,0; 7,9]	0,51

a. Wertebereich von 0 bis 100: Höhere Werte bedeuten bessere körperliche Funktion.

b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Messwerte zum jeweiligen Zeitpunkt können auf anderen Patientenzahlen basieren.

c. MWD, KI und p-Wert: Lineares Modell; mit dem Ausgangswert und den Stratifikationsfaktoren Studienzentrum, hohe körperliche Funktion (SF-36 PF \geq 45) und ausgeprägte Depression (HADS – Subskala Depression \geq 11) als Kovariablen

d. mediane Nachbeobachtung [Q1; Q3]; [Min; Max] in Monaten: 15 [13; 19]; [11; 36]

e. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingegangen sind; in eine andere Auswertung (unadjustiert) gingen 77 (GET-Gruppe) bzw. 81 (SMC-Gruppe) Patientinnen und Patienten ein – hierfür wurde eine MWD von -2,2 (95 %-KI [-11,0; 6,6]) berichtet.

f. MWD und KI: Gemischtes lineares Modell für Messwiederholungen; mit dem Ausgangswert und den Stratifikationsfaktoren Studienzentrum, hohe körperliche Funktion (SF-36 PF \geq 45) und ausgeprägte Depression (HADS – Subskala Depression \geq 11) als Kovariablen

g. eigene Berechnung basierend auf MWD und KI unter Annahme einer Normalverteilung

h. eigene Berechnung von MWD, KI und p-Wert (t-Test); unadjustiert

i. eigene Berechnung von SMD und KI basierend auf MWD

j. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingegangen sind; zum Auswertungszeitpunkt lag für 154 bzw. 152 Patientinnen und Patienten des Interventions- bzw. Kontrollarms eine Erhebung vor.

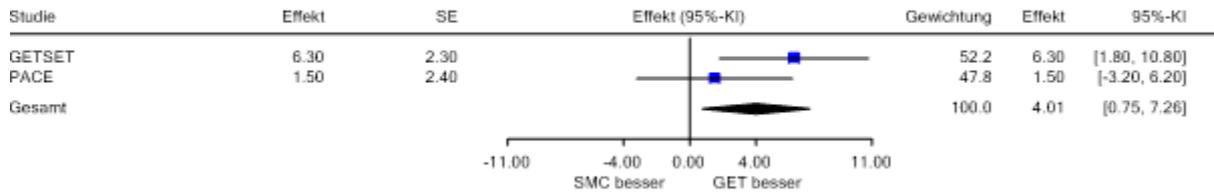
k. MWD, KI und p-Wert: Gemischtes lineares Modell für Messwiederholungen; u. a. mit dem Ausgangswert und den Stratifikationsfaktoren Studienzentrum, depressive Störung gemäß DSM IV-Kriterien, CFS gemäß CDC-Kriterien sowie ME gemäß London-Kriterien als Kovariablen

l. mediane Nachbeobachtung [Q1; Q3]; [Min; Max] in Monaten: 31 [30; 32]; [24; 53]

Tabelle 33: Ergebnisse (GET vs. SMC) – körperliche Funktion (SF-36 PF^a) (mehreseitige Tabelle)

Studie Vergleich	Zeitpunkt nach Randomisierung	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich				
		N ^b	Messwerte zum Zeitpunkt		N ^b	Messwerte zum Zeitpunkt		MWD	[95 %-KI]	p-Wert
			MW	SD		MW	SD			
<p>CDC: Centers for Disease Control and Prevention; CFS: Chronic Fatigue Syndrome; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; GET: Aktivierungstherapie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; ME: Myalgische Enzephalomyelitis; Min: Minimum; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; SF-36 PF: Short Form-36 Physical Function; SD: Standardabweichung; SMC: (fach)ärztliche Standardversorgung; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus</p>										

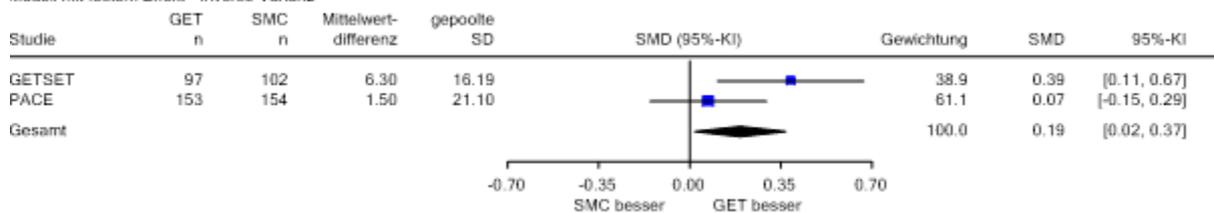
GET vs. SMC
körperliche Funktion (SF-36 PF) nach 12 Wochen
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=2.09$, $df=1$, $p=0.148$, $I^2=52.1\%$
Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=2.41$, $p=0.016$

Abbildung 9: Forest Plot zum Endpunkt körperliche Funktion (MWD) nach 12 Wochen (GET versus SMC)

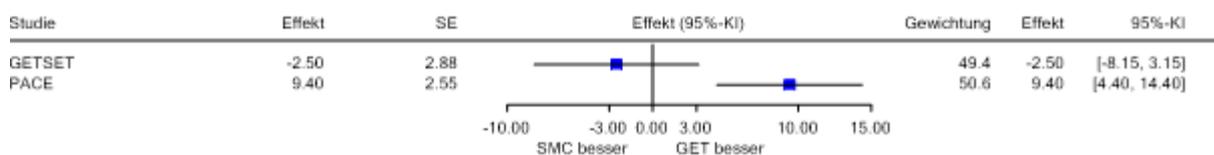
GET vs. SMC
körperliche Funktion (SF-36 PF) nach 12 Wochen
Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=2.99$, $df=1$, $p=0.084$, $I^2=66.6\%$
Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=2.17$, $p=0.030$

Abbildung 10: Forest Plot zum Endpunkt körperliche Funktion (SMD) nach 12 Wochen (GET versus SMC)

GET vs. SMC
körperliche Funktion (SF-36 PF) nach 15 Monaten (Median) / 52 Wochen
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=9.56$, $df=1$, $p=0.002$, $I^2=89.5\%$

Abbildung 11: Forest Plot zum Endpunkt körperliche Funktion nach 12 bzw. 15 Monaten (GET versus SMC)

5.6.6 Ergebnisse zur körperlichen Leistungsfähigkeit

Vergleich CBT versus SMC

Für den Endpunkt körperliche Leistungsfähigkeit lagen zum Vergleich CBT versus SMC nur Ergebnisse aus 1 Studie (PACE) mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit zum Self-paced step test nach 12 Wochen nach Randomisierung sowie zum 6-Minuten-Gehtest (6MWT) nach 24 und 52 Wochen nach Randomisierung vor (siehe Tabelle 34). Für den Self-paced Step Test zeigte sich in der Auswertung nach 12 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied (MWD [95 %-KI]: $-0,26$ [$-0,55$; $0,03$]; $p = 0,077$) zwischen den Behandlungsgruppen. Um eine

Mehrfachdarstellung sehr ähnlicher Endpunkte zu vermeiden, sind die Ergebnisse der Borg-Skala (Belastungsempfinden) zum gleichen Auswertungszeitraum hier nicht im Detail dargestellt. (Die Ergebnisse weichen nicht von den dargestellten ab.)

In der Auswertung nach 24 und 52 Wochen nach Randomisierung zeigte sich für den 6MWT jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen (24 Wochen: MWD in Meter [95 %-KI]: 11,0 [-12,80; 34,80]; $p = 0,364$ / 52 Wochen: MWD in Meter [95 %-KI]: -1,5 [-19,46; 16,46]; $p = 0,87$).

Insgesamt konnte für den Vergleich CBT versus SMC für den kurz- und mittelfristigen Auswertungszeitraum kein Anhaltspunkt für einen Vorteil oder Nachteil der CBT im Vergleich zur SMC hinsichtlich des Endpunkts körperliche Leistungsfähigkeit abgeleitet werden. Für den längerfristigen Zeitraum lagen keine Daten vor.

Tabelle 34: Ergebnisse (CBT vs. SMC) – körperliche Leistungsfähigkeit

Studie Vergleich Instrument	Zeitpunkt nach Randomisierung	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
		N ^a	Messwerte zum Zeitpunkt		N ^a	Messwerte zum Zeitpunkt		MWD	[95 %-KI] [Meter]	p-Wert
			MW	SD		MW	SD			
PACE										
CBT vs. SMC										
self-paced step test	12 Wochen	113	1,6 ^b	0,9 ^c	112	1,9 ^b	1,3 ^c	-0,26	[-0,55; 0,03]	0,077 ^d
6MWT ^e	24 Wochen	122	361	90 ^c	118	350	97 ^c	11,00	[-12,80; 34,80]	0,364 ^d
	52 Wochen	k. A. ^f	354	106	k. A. ^f	348	108	-1,5 ^g	[-19,46; 16,46] ^h	0,87 ^g
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Messwerte zum jeweiligen Zeitpunkt können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. Ein höherer Wert bedeutet eine höhere körperliche Leistungsfähigkeit.</p> <p>c. eigene Berechnung basierend auf Konfidenzintervall und Anzahl Patientinnen und Patienten in Auswertung</p> <p>d. eigene Berechnung von MWD, KI und p-Wert (t-Test); unadjustiert</p> <p>e. Eine kürzere zurückgelegte Distanz bedeutet eine geringere körperliche Leistungsfähigkeit. Angabe von MW, SD und MWD in Meter.</p> <p>f. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingegangen sind; zum Auswertungszeitpunkt lag für 123 bzw. 118 Patientinnen und Patienten des Interventions- bzw. Kontrollarms eine Erhebung vor.</p> <p>g. MWD, KI und p-Wert: Gemischtes lineares Modell für Messwiederholungen; u. a. mit dem Ausgangswert und den Stratifikationsfaktoren Studienzentrum, depressive Störung gemäß DSM IV-Kriterien, CFS gemäß CDC-Kriterien sowie ME gemäß London-Kriterien als Kovariablen</p> <p>h. eigene Berechnung basierend auf MWD und p-Wert unter Annahme einer Normalverteilung</p> <p>6MWT: 6-Minuten-Gehtest; CBT: kognitive Verhaltenstherapie; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; CFS: Chronic Fatigue Syndrome; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; ME: Myalgische Enzephalomyelitis; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung; SMC: (fach)ärztliche Standardversorgung; vs.: versus</p>										

Vergleich GET versus SMC

Für den Endpunkt körperliche Leistungsfähigkeit lagen zum Vergleich GET versus SMC Ergebnisse aus 1 Studie (PACE) mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit zum 6MWT nach 24 Wochen und 52 Wochen nach Randomisierung vor (siehe Tabelle 35). In der Auswertung nach 24 Wochen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied bei der erreichten Gehstrecke (MWD in Meter [95 %-KI]: 31,00 [8,17; 53,83]; $p = 0,008$) zugunsten der Prüfintervention. In der Auswertung nach 52 Wochen zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied bei der erreichten Gehstrecke (MWD in Meter [95 %-KI]: 35,3 [16,70; 53,90]; $p < 0,001$) zugunsten der Prüfintervention. Da mit dem 6MWT zur Erhebung des Endpunkts eine natürliche Skala herangezogen wurde, erfolgte keine statistische Bewertung der Relevanz des Effekts mittels SMD. Angesichts der leichten bis moderaten Krankheitsschwere der eingeschlossenen Studienpopulation, erscheint der Unterschied von sicher 8,17 m bzw. 16,70 m (untere KI-Grenzen der Schätzungen) zwischen den Behandlungsgruppen zu gering. In einer Patientenpopulation mit pulmonaler Hypertonie, in der eine ähnliche mittlere Gehstrecke im 6MWT wie in der vorliegenden Studie PACE absolviert wird, wird die Minimal important Difference (MID) auf 33 m geschätzt [139]. Auch in einer früheren Nutzenbewertung des IQWiG wurde in der Behandlung des schweren Lungenemphysems eine MID von 25 bis 33 m als geeignet angesehen [140]. Auch wenn MID (zur Definition von individuellen Respondern) und Relevanzschwelle (zur Bewertung von Mittelwertdifferenzen) nicht dasselbe sind, wird ein Effekt, der eventuell nur 8 m bzw. 17 m Unterschied ausmacht, nicht ausreichend sicher als relevant erachtet.

Die Ergebnisse zum Self-paced Step Test und zur Borg-Skala 12 Wochen nach Randomisierung waren nicht verwertbar, da diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basieren.

Insgesamt ergibt sich für den Vergleich GET versus SMC für den Endpunkt körperliche Leistungsfähigkeit für den kurz- und mittelfristigen Auswertungszeitraum kein Anhaltspunkt für einen Vorteil oder Nachteil der GET im Vergleich zur SMC. Für den längerfristigen Zeitraum lagen keine Daten vor.

Tabelle 35: Ergebnisse (GET vs. SMC) – körperliche Leistungsfähigkeit (6MWT^a)

Studie Vergleich	Zeitpunkt nach Randomisierung	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
		N ^b	Messwerte zum Zeitpunkt [Meter]		N ^b	Messwerte zum Zeitpunkt [Meter]		MWD [Meter]	[95 %-KI] [Meter]	p-Wert
			MW	SD		MW	SD			
PACE										
GET vs. SMC	24 Wochen	119	381	81 ^c	118	350	97 ^c	31,00	[8,17; 53,83]	0,008 ^d
	52 Wochen	k. A. ^e	379	100	k. A. ^e	348	108	35,3 ^f	[16,70; 53,90] ^g	< 0,001 ^f

a. Eine kürzere zurückgelegte Distanz bedeutet eine geringere körperliche Leistungsfähigkeit.

b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Messwerte zum jeweiligen Zeitpunkt können auf anderen Patientenzahlen basieren.

c. eigene Berechnung basierend auf Konfidenzintervall und Anzahl Patientinnen und Patienten in Auswertung

d. eigene Berechnung von MWD, KI und p-Wert (t-Test); unadjustiert

e. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingegangen sind; zum Auswertungszeitpunkt lag für 110 bzw. 118 Patientinnen und Patienten des Interventions- bzw. Kontrollarms eine Erhebung vor.

f. MWD, KI und p-Wert: Gemischtes lineares Modell für Messwiederholungen; u. a. mit dem Ausgangswert und den Stratifikationsfaktoren Studienzentrum, depressive Störung gemäß DSM IV-Kriterien, ME/CFS gemäß CDC-Kriterien sowie ME gemäß London-Kriterien als Kovariablen

g. eigene Berechnung basierend auf MWD und p-Wert unter Annahme einer Normalverteilung

6MWT: 6-Minuten-Gehtest; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; CFS: Chronic Fatigue Syndrome; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; GET: Aktivierungstherapie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; ME: Myalgische Enzephalomyelitis; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung; SMC: (fach)ärztliche Standardversorgung; vs.: versus

5.6.7 Ergebnisse zur kognitiven Funktion

Vergleich CBT versus SMC

Für den Vergleich CBT versus SMC lagen für den Endpunkt kognitive Funktion ausschließlich Ergebnisse aus PACE zum Zeitpunkt 52 Wochen nach Randomisierung mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor (siehe Tabelle 36). Dabei wurden Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen (analog zur Bewertung von Schmerzen) anhand einer 5-stufigen Likert-Skala erhoben, jedoch ohne Nennung des Abfragezeitraums. Hierbei zeigte sich in den Anteilen der Patientinnen und Patienten mit berichteten Gedächtnis- / Konzentrationsstörungen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95 %-KI]: 0,6 [0,35; 1,02]; $p = 0,06$).

Insgesamt konnte für den Vergleich CBT versus SMC für den mittelfristigen Auswertungszeitraum kein Anhaltspunkt für einen Vorteil oder Nachteil der CBT im Vergleich zur SMC hinsichtlich des Endpunkts kognitive Funktion abgeleitet werden. Für den Kurz- und längerfristigen Zeitraum lagen keine Daten vor.

Tabelle 36: Ergebnisse (CBT vs. SMC) – Kognitive Funktion^a

Studie	CBT		SMC		Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis	OR	[95 %-KI]	p-Wert
PACE (52 Wochen nach Randomisierung)							
Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen	k. A. ^b	73	k. A. ^c	90	0,6 ^d	[0,35; 1,02] ^e	0,06 ^d
<p>a. Der Endpunkt kognitive Funktion wurde anhand einer 5-stufigen Skala erhoben. Stufen 0 und 1 wurde als keine Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen vorhanden, 2 bis 4 als bestehende Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen gewertet.</p> <p>b. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingegangen sind; zum Auswertungszeitpunkt lag für 145 bzw. 149 Patientinnen und Patienten des Interventions- bzw. Kontrollarms eine Erhebung vor.</p> <p>c. bei eigener Berechnung bezogen auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Erhebung zum Auswertungszeitpunkt ergäben sich Anteile von 50,3 % vs. 60,4 %</p> <p>d. OR und p-Wert: Gemischtes logistisches Modell für Messwiederholungen; u. a. mit dem Ausgangswert und den Stratifikationsfaktoren Studienzentrum, depressive Störung gemäß DSM IV-Kriterien, CFS gemäß CDC-Kriterien sowie ME gemäß London-Kriterien als Kovariablen</p> <p>e. eigene Berechnung basierend auf OR und p-Wert unter Annahme einer Log-Normalverteilung</p> <p>CBT: kognitive Verhaltenstherapie; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; CFS: Chronic Fatigue Syndrome; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; ME: Myalgische Enzephalomyelitis; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; SMC: (fach)ärztliche Standardversorgung; vs.: versus</p>							

Vergleich GET versus SMC

Für den Vergleich GET versus SMC lagen für den Endpunkt kognitive Funktion ausschließlich Ergebnisse aus PACE zum Zeitpunkt 52 Wochen nach Randomisierung mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor (siehe Tabelle 37). Dabei wurden Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen (analog zur Bewertung von Schmerzen) anhand einer 5-stufigen Likert-Skala erhoben, jedoch ohne Nennung des Abfragezeitraums. Hierbei zeigte sich in den Anteilen der Patientinnen und Patienten mit berichteten Gedächtnis- / Konzentrationsstörungen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95 %-KI]: 0,7 [0,44; 1,12]; p = 0,14).

Insgesamt konnte für den Vergleich GET versus SMC für den mittelfristigen Auswertungszeitraum kein Anhaltspunkt für einen Vorteil oder Nachteil der GET im Vergleich zur SMC hinsichtlich des Endpunkts kognitive Funktion abgeleitet werden. Für den kurz- und längerfristigen Zeitraum lagen keine Daten vor.

Tabelle 37: Ergebnisse (GET vs. SMC) – Kognitive Funktion^a

Studie	GET		SMC		Intervention vs. Vergleich			
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis	OR	[95 %-KI]	p-Wert	
								n
PACE (52 Wochen nach Randomisierung)								
Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen	k. A. ^b	76	k. A. ^c	90	k. A. ^c	0,7 ^d	[0,44; 1,12] ^e	0,14 ^d
<p>a. Der Endpunkt kognitive Funktion wurde anhand einer 5-stufigen Skala erhoben. Stufen 0 und 1 wurde als keine Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen vorhanden, 2 bis 4 als bestehende Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen gewertet.</p> <p>b. es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingegangen sind; zum Auswertungszeitpunkt lag für 144 bzw. 149 Patientinnen und Patienten des Interventions- bzw. Kontrollarms eine Erhebung vor</p> <p>c. bei eigener Berechnung bezogen auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Erhebung zum Auswertungszeitpunkt ergäben sich Anteile von 52,8 % vs. 60,4 %</p> <p>d. OR und p-Wert: Gemischtes logistisches Modell für Messwiederholungen; u. a. mit dem Ausgangswert und den Stratifikationsfaktoren Studienzentrum, depressive Störung gemäß DSM IV-Kriterien, CFS gemäß CDC-Kriterien sowie ME gemäß London-Kriterien als Kovariablen</p> <p>e. eigene Berechnung basierend auf OR und p-Wert unter Annahme einer Log-Normalverteilung</p> <p>CDC: Centers for Disease Control and Prevention; CFS: Chronic Fatigue Syndrome; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; GET: Aktivierungstherapie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; ME: Myalgische Enzephalomyelitis; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; SMC: (fach)ärztliche Standardversorgung; vs.: versus</p>								

5.6.8 Ergebnisse zur sozialen Teilhabe

Vergleich CBT versus SMC

Zum Endpunkt soziale Teilhabe lagen für den Vergleich CBT versus SMC verwertbare Daten aus beiden Studien (Janse 2018 und PACE) mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor, die anhand der Work and Social Adjustment Scale (WSAS) erhoben wurden (siehe Tabelle 38). Für die Analyse nach 6 Monaten nach Randomisierung zeigten sich in Janse 2018 ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der CBT (MWD [95 %-KI]: -5,00 [-7,70; -2,31]; $p < 0,001$), der als relevant bewertet wurde (SMD [95 %-KI]: -0,52 [-0,80; -0,24]).

In der Auswertung nach 52 Wochen nach Randomisierung zeigte sich in den Daten aus PACE ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der CBT (MWD [95 %-KI]: -3,6 [-5,41; -1,79]; $p < 0,001$), der als relevant bewertet wurde (SMD [95 %-KI]: -0,45 [-0,69; -0,22]).

In der Langzeitauswertung nach (im Median) 31 Monaten ergab sich in PACE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95 %-KI]: -1,1 [-3,6; 1,4]; $p = 0,38$).

Insgesamt lässt sich hinsichtlich des Endpunkts soziale Teilhabe sowohl für den kurzfristigen als auch für den mittelfristigen Zeitraum jeweils auf Basis der Einzelstudien ein Anhaltspunkt für einen Vorteil der CBT im Vergleich zur SMC ableiten. Im Hinblick auf den längerfristigen Zeitraum ergab sich kein Anhaltspunkt für einen Vorteil oder Nachteil der CBT im Vergleich zur SMC.

Tabelle 38: Ergebnisse (CBT vs. SMC) – soziale Teilhabe (WSAS^a) (mehreseitige Tabelle)

Studie Vergleich	Zeitpunkt nach Randomisierung	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
		N ^b	Messwerte zum Zeitpunkt		N ^b	Messwerte zum Zeitpunkt		MWD	[95 %-KI]	p-Wert
			MW	SD		MW	SD			
Janse 2018										
CBT-Protokoll vs. SMC	6 Monate	73	16,2	10,4				-	-	-
CBT-Demand vs. SMC		74	15,4	9,3				-	-	-
CBT ^c vs. SMC		147 ^d	15,8 ^d	9,8 ^d	75	20,8	9,2	-5,00 ^e	[-7,70; -2,31] ^e	< 0,001 ^e
								SMD [95 %-KI]: -0,51 [-0,80; -0,23] ^f		
PACE										
CBT vs. SMC	52 Wochen	k. A. ^g	21,0	9,6	k. A. ^g	23,9	9,2	-3,6 ^h	[-5,41; -1,79] ⁱ	< 0,001 ^h
								SMD [95 %-KI]: -0,45 [-0,69; -0,22] ^j		
	31 Monate ^k	k. A. ^l	19,7	10,2	k. A. ^l	21,1	11,5	-1,1 ^h	[-3,6; 1,4] ^h	0,38 ^h

Tabelle 38: Ergebnisse (CBT vs. SMC) – soziale Teilhabe (WSAS^a) (mehreseitige Tabelle)

Studie Vergleich	Zeitpunkt nach Randomisierung	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich				
		N ^b	Messwerte zum Zeitpunkt		N ^b	Messwerte zum Zeitpunkt		MWD	[95 %-KI]	p-Wert
			MW	SD		MW	SD			
<p><i>kursiv:</i> Die Daten der beiden getrennten Interventionsarme werden in kursiver Schrift dargestellt, da diese nur indirekt über die zusammengefassten Angaben aus der eigenen Berechnung in die Aussage zum jeweiligen Vor- oder Nachteil eingehen.</p> <p>a. Wertebereich von 0 bis 40: Höhere Werte bedeuten eine höhere Beeinträchtigung der sozialen Teilhabe.</p> <p>b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Messwerte zum jeweiligen Zeitpunkt können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>c. Zusammenfassung der Interventionsarme CBT-Protokoll und CBT-Demand</p> <p>d. eigene Berechnung basierend auf den Angaben für die Interventionsarme CBT-Protokoll und CBT-Demand</p> <p>e. eigene Berechnung von MWD, KI und p-Wert (t-Test); unadjustiert</p> <p>f. eigene Berechnung von SMD und KI basierend auf MWD</p> <p>g. es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingegangen sind; zum Auswertungszeitpunkt lag für 143 bzw. 151 Patientinnen und Patienten des Interventions- bzw. Kontrollarms eine Erhebung vor</p> <p>h. MWD, KI und p-Wert: Gemischtes lineares Modell für Messwiederholungen; u. a. mit dem Ausgangswert und den Stratifikationsfaktoren Studienzentrum, depressive Störung gemäß DSM IV-Kriterien, CFS gemäß CDC-Kriterien sowie ME gemäß London-Kriterien als Kovariablen</p> <p>i. eigene Berechnung basierend auf MWD und p-Wert unter Annahme einer Normalverteilung</p> <p>j. eigene Berechnung von SMD und KI basierend auf MWD; unter der Annahme, dass die Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patientinnen und Patienten der Anzahl entsprach, für die zum Auswertungszeitpunkt eine Erhebung vorlag</p> <p>k. mediane Nachbeobachtung [Q1; Q3]; [Min; Max] in Monaten: 31 [30; 32]; [24; 53]</p> <p>l. es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingegangen sind; zum Auswertungszeitpunkt lag für 119 bzw. 115 Patientinnen und Patienten des Interventions- bzw. Kontrollarms eine Erhebung vor</p>										
<p>CBT: kognitive Verhaltenstherapie; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; CFS: Chronic Fatigue Syndrome; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; ME: Myalgische Enzephalomyelitis; Min: Minimum; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; SD: Standardabweichung; SMC: (fach)ärztliche Standardversorgung; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus; WSAS: Work and Social Adjustment Scale</p>										

Vergleich GET versus SMC

Zum Endpunkt soziale Teilhabe lagen für den Vergleich GET versus SMC verwertbare Daten aus beiden Studien mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor, die anhand der WSAS erhoben worden waren (siehe Tabelle 39). In der Analyse nach 12 Wochen nach Randomisierung zeigte sich in den Daten aus GETSET ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (MWD [95 %-KI]: -1,9 [-3,7; -0,2]; $p = 0,033$), der jedoch als nicht relevant bewertet wurde (SMD [95 %-KI]: -0,30 [-0,58; -0,02]).

In PACE wurde für die Auswertung nach 52 Wochen nach Randomisierung ein statistisch signifikanter Unterschied (MWD [95 %-KI]: -3,2 [-5,03; -1,37]; $p < 0,001$) berichtet, der jedoch ebenfalls als nicht relevant bewertet wurde (SMD [95 %-KI]: -0,40 [-0,63; -0,17]).

In der Langzeitauswertung nach (im Median) 31 Monaten ergab sich in PACE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95 %-KI]: -0,8 [-3,2; 1,6]; $p = 0,51$).

Insgesamt war anhand der vorliegenden Daten für keinen der Auswertungszeiträume (kurz-, mittel- oder längerfristig) ein Anhaltspunkt für einen Vorteil oder Nachteil der GET im Vergleich zur SMC ableitbar.

Tabelle 39: Ergebnisse (GET vs. SMC) – Soziale Teilhabe (WSAS^a)

Studie Vergleich	Zeitpunkt nach Randomisierung	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
		N ^b	Messwerte zum Zeitpunkt		N ^b	Messwerte zum Zeitpunkt		MWD	[95 %-KI]	p-Wert
			MW	SD		MW	SD			
GETSET										
GET vs. SMC	12 Wochen	97	23,4	8,6	100	25,4	8,3	-1,9 ^c	[-3,7; -0,2] ^c	0,033 ^c
								SMD [95 %-KI]: -0,30 [-0,58; -0,02] ^d		
PACE										
GET vs. SMC	52 Wochen	k. A. ^e	20,5	9,4	k. A. ^e	23,9	9,2	-3,2 ^f	[-5,03; -1,37] ^g	< 0,001 ^f
								SMD [95 %-KI]: -0,40 [-0,63; -0,17] ^h		
GET vs. SMC	31 Monate ⁱ	k. A. ^j	19,4	10,8	k. A. ^j	21,1	11,5	-0,8 ^f	[-3,2; 1,6] ^f	0,51 ^f
<p>a. Wertebereich von 0 bis 40: Höhere Werte bedeuten eine höhere Beeinträchtigung der sozialen Teilhabe.</p> <p>b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Messwerte zum jeweiligen Zeitpunkt können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>c. MWD, KI und p-Wert: Lineares Modell; mit Ausgangswert und mindestens den Stratifikationsfaktoren Studienzentrum, hohe körperliche Funktion (SF-36 PF \geq 45) und ausgeprägte Depression (HADS – Subskala Depression \geq 11) als Kovariablen</p> <p>d. eigene Berechnung von SMD und KI basierend auf MWD</p> <p>e. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingegangen sind; zum Auswertungszeitpunkt lag für 144 bzw. 151 Patientinnen und Patienten des Interventions- bzw. Kontrollarms eine Erhebung vor.</p> <p>f. MWD, KI und p-Wert: Gemischtes lineares Modell für Messwiederholungen; u. a. mit dem Ausgangswert und den Stratifikationsfaktoren Studienzentrum, depressive Störung gemäß DSM IV-Kriterien, CFS gemäß CDC-Kriterien sowie ME gemäß London-Kriterien als Kovariablen</p> <p>g. eigene Berechnung basierend auf MWD und p-Wert unter Annahme einer Normalverteilung</p> <p>h. eigene Berechnung von SMD und KI basierend auf MWD; unter der Annahme, dass die Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patientinnen und Patienten der Anzahl entsprach, für die zum Auswertungszeitpunkt eine Erhebung vorlag</p> <p>i. mediane Nachbeobachtung [Q1; Q3]; [Min; Max] in Monaten: 31 [30; 32]; [24; 53]</p> <p>j. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingegangen sind; zum Auswertungszeitpunkt lag für 126 bzw. 115 Patientinnen und Patienten des Interventions- bzw. Kontrollarms eine Erhebung vor.</p> <p>CDC: Centers for Disease Control and Prevention; CFS: Chronic Fatigue Syndrome; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; GET: Aktivierungstherapie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; ME: Myalgische Enzephalomyelitis; Min: Minimum; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; SD: Standardabweichung; SMC: (fach)ärztliche Standardversorgung; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus; WSAS: Work and Social Adjustment Scale</p>										

5.6.9 Ergebnisse zum psychischen Status

Vergleich CBT versus SMC

Für den Vergleich CBT versus SMC lagen für den Endpunkt psychischer Status Daten aus beiden Studien (Janse 2018 und PACE) mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor. Die Studie Janse 2018 berichtet nach 6 Monaten nach Randomisierung Ergebnisse zum Endpunkt, die anhand der Symptom Checklist-90 (SCL-90) erhoben wurden. Hierbei zeigte sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (MWD [95 %-KI]: -17,15 [-28,81; -5,49]; $p = 0,004$), der jedoch als nicht relevant bewertet wurde (SMD [95 %-KI]: -0,40 [-0,67; -0,12]) (siehe Tabelle 40).

Die Studie PACE berichtet zum Zeitpunkt 12 und 52 Wochen nach Randomisierung Ergebnisse, die mittels der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) erhoben wurden (siehe Tabelle 41). In der Auswertung nach 12 Wochen zeigte sich für die Subskalen Angst bzw. Depression jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Subskala Angst: MWD [95 %-KI]: -0,3 [-1,33; 0,73]; $p = 0,567$; Subskala Depression: MWD [95 %-KI]: -0,8 [-1,80; 0,20]; $p = 0,116$).

In der Analyse der Ergebnisse nach 52 Wochen zeigte sich in beiden Subskalen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (jede Subskala jeweils: MWD [95 %-KI]: -1,4 [-2,16; -0,64]; $p < 0,001$), der jedoch als nicht relevant bewertet wurde (jede Subskala jeweils: SMD [95 %-KI]: -0,42 [-0,65; -0,19]).

Über den HADS hinaus war in PACE die Erhebung des Patient Health Questionnaire-15 Item (PHQ-15) vorgesehen. Hierzu wurden jedoch keine Ergebnisse identifiziert.

Insgesamt war für den Endpunkt psychischer Status für den kurz- und mittelfristigen Auswertungszeitraum kein Anhaltspunkt für einen Vorteil oder Nachteil der CBT im Vergleich zur SMC ableitbar. Für den längerfristigen Zeitraum lagen keine Daten vor.

Tabelle 40: Ergebnisse (CBT vs. SMC) – psychischer Status (Symptom Checklist-90^a)

Studie Vergleich	Zeitpunkt nach Randomisierung	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
		N ^b	Messwerte zum Zeitpunkt		N ^b	Messwerte zum Zeitpunkt		MWD	[95 %-KI]	p-Wert
			MW	SD		MW	SD			
Janse 2018										
CBT-Protokoll vs. SMC	6 Monate	80	135,0	36,4				-	-	-
CBT-Demand vs. SMC		80	140,3	45,0				-	-	-
CBT ^c vs. SMC		160 ^d	137,7 ^d	40,9 ^d	80	154,8	47,6	-17,15 ^e	[-28,81; -5,49] ^e	0,004 ^e
								SMD [95 %-KI]: -0,40 [-0,66; -0,12] ^f		
<p><i>kursiv:</i> Die Daten der beiden getrennten Interventionsarme werden in kursiver Schrift dargestellt, da diese nur indirekt über die zusammengefassten Angaben aus der eigenen Berechnung in die Aussage zum jeweiligen Vor- oder Nachteil eingehen.</p> <p>a. Wertebereich von 90 bis 450: Höhere Werte bedeuten eine höhere psychische Beeinträchtigung.</p> <p>b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Messwerte zum jeweiligen Zeitpunkt können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>c. Zusammenfassung der Interventionsarme CBT-Protokoll und CBT-Demand</p> <p>d. eigene Berechnung basierend auf den Angaben für die Interventionsarme CBT-Protokoll und CBT-Demand</p> <p>e. eigene Berechnung von MWD, KI und p-Wert (t-Test); unadjustiert</p> <p>f. eigene Berechnung von SMD und KI basierend auf MWD</p> <p>CBT: kognitive Verhaltenstherapie; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus</p>										

Tabelle 41: Ergebnisse (CBT vs. SMC) – psychischer Status (HADS Subskalen Angst und Depression^a)

Studie Vergleich	Zeitpunkt nach Randomisierung	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
		N ^b	Messwerte zum Zeitpunkt		N ^b	Messwerte zum Zeitpunkt		MWD	[95 %-KI]	p-Wert
			MW	SD		MW	SD			
HADS – Subskala Angst										
PACE CBT vs. SMC	12 Wochen	136	7,6	4,5 ^c	139	7,9	4,2 ^c	-0,3	[-1,33; 0,73]	0,567 ^d
	52 Wochen	k. A. ^e	6,8	4,2	k. A. ^e	8,0	4,4	-1,4 ^f	[-2,16; -0,64] ^g	< 0,001 ^f
								SMD [95 %-KI]: -0,42 [-0,65; -0,19] ^h		
HADS – Subskala Depression										
PACE CBT vs. SMC	12 Wochen	136	7,1	3,9 ^c	139	7,9	4,5 ^c	-0,8	[-1,80; 0,20]	0,116 ^d
	52 Wochen	k. A. ⁱ	6,2	3,7	k. A. ⁱ	7,2	4,7	-1,4 ^f	[-2,16; -0,64] ^g	< 0,001 ^f
								SMD [95 %-KI]: -0,42 [-0,65; -0,19] ^h		

a. Wertebereich je Subskala von 0 bis 21: Höhere Werte bedeuten eine stärkere psychische Beeinträchtigung.

b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Messwerte zum jeweiligen Zeitpunkt können auf anderen Patientenzahlen basieren.

c. eigene Berechnung basierend auf Konfidenzintervall und Anzahl Patientinnen und Patienten in Auswertung

d. eigene Berechnung von MWD, KI und p-Wert (t-Test); unadjustiert

e. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingegangen sind; zum Auswertungszeitpunkt lag für 143 bzw. 149 Patientinnen und Patienten des Interventions- bzw. Kontrollarms eine Erhebung vor.

f. MWD und p-Wert: Gemischtes lineares Modell für Messwiederholungen; u. a. mit dem Ausgangswert und den Stratifikationsfaktoren Studienzentrum, depressive Störung gemäß DSM IV-Kriterien, CFS gemäß CDC-Kriterien sowie ME gemäß London-Kriterien als Kovariablen

g. eigene Berechnung basierend auf MWD und p-Wert unter Annahme einer Normalverteilung

h. eigene Berechnung von SMD und KI basierend auf MWD; unter der Annahme, dass die Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patientinnen und Patienten der Anzahl entsprach, für die zum Auswertungszeitpunkt eine Erhebung vorlag

i. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingegangen sind; zum Auswertungszeitpunkt lag für 143 bzw. 151 Patientinnen und Patienten des Interventions- bzw. Kontrollarms eine Erhebung vor.

CBT: kognitive Verhaltenstherapie; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; CFS: Chronic Fatigue Syndrome; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; ME: Myalgische Enzephalomyelitis; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung; SMC: (fach)ärztliche Standardversorgung; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus

Vergleich GET versus SMC

Für den Vergleich GET versus SMC lagen aus den Studien PACE und GETSET Daten mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit zum Endpunkt psychischer Status vor. Beide Studien berichten zum Zeitpunkt 12 Wochen nach Randomisierung Ergebnisse, die mittels der HADS erhoben wurden. In der Studie PACE wurden zusätzlich Ergebnisse nach 52 Wochen nach Randomisierung erhoben (siehe Tabelle 42).

In der metaanalytischen Zusammenfassung der Daten beider Studien nach 12 Wochen nach Randomisierung zur Subskala Angst wurde ein Modell mit festem (gemeinsamem) Effekt (FEM) zugrunde gelegt. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95 %-KI]: -0,65 [-1,30; 0,00], $p = 0,051$; siehe Abbildung 12).

Für die Subskala Depression zeigte sich in der metaanalytischen Zusammenfassung zum gleichen Zeitraum ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95 %-KI]: -0,99 [-1,59; -0,39], $p = 0,001$; siehe Abbildung 13), jedoch wurde dieser als nicht relevant erachtet (SMD [95 %-KI]: -0,26 [-0,45; -0,08]; siehe Abbildung 14).

In der Auswertung nach 52 Wochen nach Randomisierung waren die Ergebnisse beider Subskalen (PACE) statistisch signifikant unterschiedlich (Angst: MWD [95 %-KI]: -1,0 [-1,8; -0,2]; $p = 0,014$ / Depression: MWD [95 %-KI]: -1,1 [-1,84; -0,36]; $p = 0,004$), jedoch wurde dieser Unterschied jeweils als nicht relevant bewertet (Angst: SMD [95 %-KI]: -0,29 [-0,52; -0,06] / Depression: SMD [95 %-KI]: -0,34 [-0,57; -0,11]).

Über den HADS hinaus war in PACE die Erhebung des Patient Health Questionnaire-15 Item (PHQ-15) vorgesehen. Hierzu wurden jedoch keine Ergebnisse identifiziert. Die in GETSET berichteten Ergebnisse zum PHQ-15 waren hingegen nicht verwertbar, da in der Studie nur 13 der validierten 15 Items erhoben worden waren.

Über die oben genannten Daten hinaus wurden keine längerfristigen Ergebnisse berichtet. Insgesamt ist für den Endpunkt psychischer Status für den kurz- und mittelfristigen Auswertungszeitraum kein Anhaltspunkt für einen Vorteil oder Nachteil der GET im Vergleich zur SMC ableitbar.

Tabelle 42: Ergebnisse (GET vs. SMC) – psychischer Status (HADS Subskalen Angst und Depression^a) (mehreseitige Tabelle)

Studie Vergleich	Zeitpunkt nach Randomisierung	Intervention			Vergleich			Intervention vs. Vergleich		
		N ^b	Messwerte zum Zeitpunkt		N ^b	Messwerte zum Zeitpunkt		MWD	[95 %-KI]	p-Wert
			MW	SD		MW	SD			
HADS – Subskala Angst										
GETSET										
GET vs. SMC	12 Wochen	97	7,4	4,3	101	8,6	4,7	-1,1 ^c	[-2,0; -0,3] ^c	0,006 ^c
PACE										
GET vs. SMC	12 Wochen	134	7,9	4,4 ^d	139	7,9	4,2 ^d	0,0	[-1,03; 1,03]	> 0,999 ^e
	52 Wochen	k. A. ^f	7,1	4,5	k. A. ^f	8,0	4,4	-1,0 ^g	[-1,80; -0,20] ^h	0,014 ^g
SMD [95 %-KI]: -0,29 [-0,52; -0,06] ⁱ										
HADS – Subskala Depression										
GETSET										
GET vs. SMC	12 Wochen	97	7,6	4,0	101	8,6	4,3	-1,2 ^c	[-1,9; -0,4] ^c	0,002 ^c
PACE										
GET vs. SMC	12 Wochen	134	7,3	4,1 ^d	139	7,9	4,5 ^d	-0,6	[-1,63; 0,43]	0,253 ^e
	52 Wochen	k. A. ^j	6,1	4,1	k. A. ^j	7,2	4,7	-1,1 ^g	[-1,84; -0,36] ^h	0,004 ^g
SMD [95 %-KI]: -0,34 [-0,57; -0,11] ⁱ										

Tabelle 42: Ergebnisse (GET vs. SMC) – psychischer Status (HADS Subskalen Angst und Depression^a) (mehreseitige Tabelle)

Studie Vergleich	Zeitpunkt nach Randomisierung	Intervention		Vergleich		Intervention vs. Vergleich				
		N ^b	Messwerte zum Zeitpunkt		N ^b	Messwerte zum Zeitpunkt		MWD	[95 %-KI]	p-Wert
			MW	SD		MW	SD			
<p>a. Wertebereich je Subskala von 0 bis 21: Höhere Werte bedeuten eine stärkere psychische Beeinträchtigung.</p> <p>b. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Messwerte zum jeweiligen Zeitpunkt können auf anderen Patientenzahlen basieren. c. MWD, KI und p-Wert: Lineares Modell; mit Ausgangswert und mindestens den Stratifikationsfaktoren Studienzentrum, hohe körperliche Funktion (SF-36 PF \geq 45) und ausgeprägte Depression (HADS – Subskala Depression \geq 11) als Kovariablen</p> <p>d. eigene Berechnung basierend auf Konfidenzintervall und Anzahl Patientinnen und Patienten in Auswertung</p> <p>e. eigene Berechnung von MWD, KI und p-Wert (t-Test); unadjustiert</p> <p>f. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingegangen sind; zum Auswertungszeitpunkt lag für 144 bzw. 149 Patientinnen und Patienten des Interventions- bzw. Kontrollarms eine Erhebung vor.</p> <p>g. MWD und p-Wert: Gemischtes lineares Modell für Messwiederholungen; u. a. mit dem Ausgangswert und den Stratifikationsfaktoren Studienzentrum, depressive Störung gemäß DSM IV-Kriterien, CFS gemäß CDC-Kriterien sowie ME gemäß London-Kriterien als Kovariablen</p> <p>h. eigene Berechnung basierend auf MWD und p-Wert unter Annahme einer Normalverteilung</p> <p>i. eigene Berechnung von SMD und KI basierend auf MWD; unter der Annahme, dass die Anzahl der in die Auswertung eingegangenen Patientinnen und Patienten der Anzahl entsprach, für die zum Auswertungszeitpunkt eine Erhebung vorlag</p> <p>j. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingegangen sind; zum Auswertungszeitpunkt lag für 144 bzw. 151 Patientinnen und Patienten des Interventions- bzw. Kontrollarms eine Erhebung vor.</p> <p>CDC: Centers for Disease Control and Prevention; CFS: Chronic Fatigue Syndrome; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; GET: Aktivierungstherapie; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; ME: Myalgische Enzephalomyelitis; MW: Mittelwert; MWD: Mittelwertdifferenz; N: Zahl der Patientinnen und Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung; SF-36 PF: Short Form-36 Physical Function; SMC: (fach)ärztliche Standardversorgung; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; vs.: versus</p>										

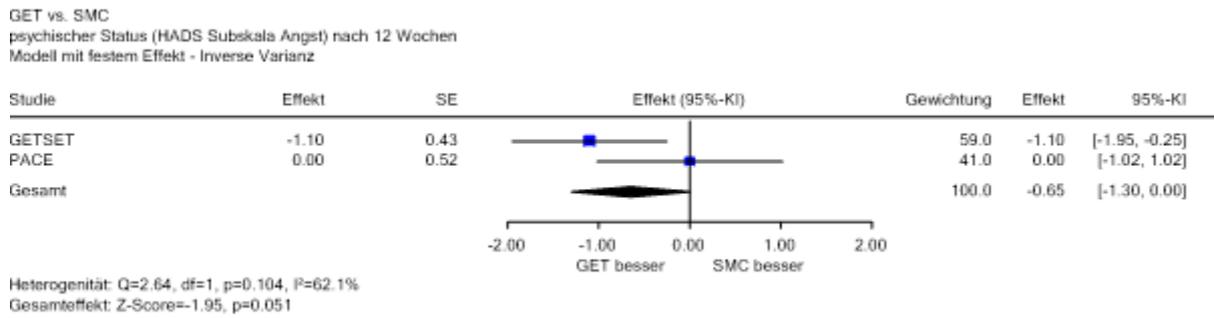


Abbildung 12: Forest Plot zum Endpunkt psychischer Status (HADS Subskala Angst; MWD) nach 12 Wochen (GET versus SMC)

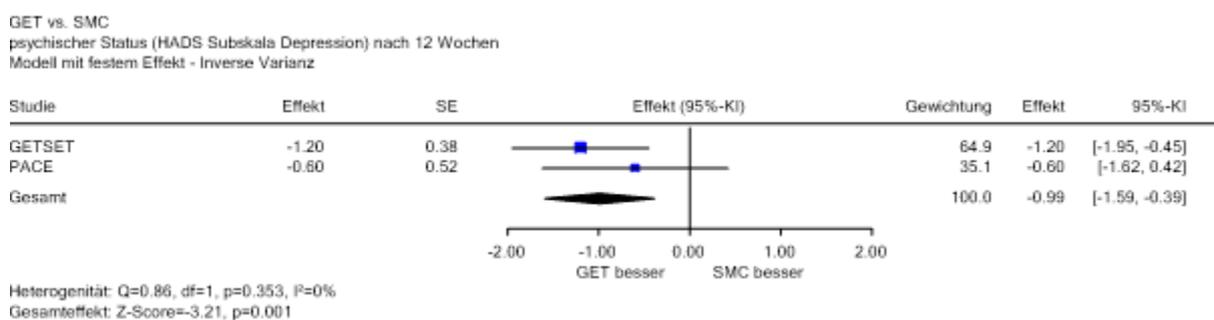


Abbildung 13: Forest Plot zum Endpunkt psychischer Status (HADS Subskala Depression; MWD) nach 12 Wochen (GET versus SMC)

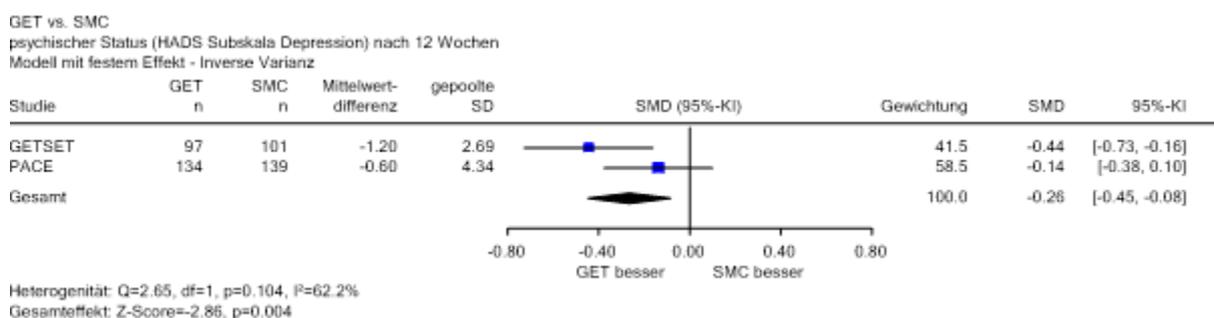


Abbildung 14: Forest Plot zum Endpunkt psychischer Status (HADS Subskala Depression; SMD) nach 12 Wochen (GET versus SMC)

5.6.10 Ergebnisse zum allgemeinen Beschwerdebild

Vergleich CBT versus SMC

Zum Endpunkt allgemeines Beschwerdebild lagen nur in 1 der beiden eingeschlossenen Studien (PACE) verwertbare Ergebnisse mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit vor, die anhand des Clinical Global Impression (CGI) zur Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands erhoben wurden. Sowohl kurzfristig nach 12 Wochen (OR [95 %-KI]: 5,44 [2,32; 12,76]; $p < 0,001$) sowie mittelfristig nach 52 Wochen (OR [95 %-KI]: 2,2 [1,2; 3,9];

$p = 0,011$) nach Randomisierung zeigte sich in der Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der CBT im Vergleich zur SMC (siehe Tabelle 43). In der Langzeitauswertung nach (im Median) 31 Monaten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95 %-KI]: 0,9 [0,5; 1,5]; $p = 0,62$).

Da die Bewertung des CGI in der Studie PACE von den Patientinnen und Patienten selbst durchgeführt wurde – und nicht wie eigentlich für das Instrument vorgesehen durch eine Ärztin oder einen Arzt – bleibt unklar, inwieweit in der Beantwortung der Einzelfrage alle im Konzept des Instruments vorgesehenen Dimensionen des CGI (Häufigkeit und Intensität der Krankheitssymptome sowie deren Einfluss auf Funktionsniveaus wie Arbeit, Familie und Freizeit [141]) bei der Beantwortung berücksichtigt wurden. Aufgrund der Augenscheinvalidität der Frage, inwieweit sich der jeweilige Gesundheitszustand im Studienverlauf verbessert hatte, kann daraus jedoch eine Aussage zum jeweiligen Vor- oder Nachteil abgeleitet werden. So können die Ergebnisse als positive übergreifende Bewertung interpretiert werden. Eine Annahme, die dadurch unterstützt wird, dass sich für mehrere Morbiditätsendpunkte, die in den herangezogenen Studien erhoben wurden, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der CBT zeigte, auch wenn dieser im Falle von Schlafqualität, Aktivitätslevel, körperliche Funktion und psychischem Status jeweils keine relevante Größenordnung erreichte.

Die in Janse 2018 berichteten Ergebnisse zum Sickness Impact Profile 8 (SIP 8) nach 6 Monaten nach Randomisierung waren nicht verwertbar, da für diese verkürzte Version des SIP die Validität des Instruments fraglich ist. Es konnte keine Publikation zur Entwicklung und Validierung identifiziert werden.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt allgemeines Beschwerdebild für den kurz- und mittelfristigen Zeitraum ein Anhaltspunkt für einen Vorteil der CBT im Vergleich zur SMC. Im Hinblick auf den längerfristigen Zeitraum ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Vorteil oder Nachteil der CBT im Vergleich zur SMC.

Tabelle 43: Ergebnisse (CBT vs. SMC) – Allgemeines Beschwerdebild (CGI-Allgemeiner Gesundheitszustand^a)

Studie	CBT		SMC		Intervention vs. Vergleich				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		OR	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
PACE – CGI-Allgemeiner Gesundheitszustand (12 Wochen nach Randomisierung)									
Verbesserung	153	32	21	151	7	5	5,44 ^b	[2,32; 12,76] ^b	< 0,001 ^b
PACE – CGI-Allgemeiner Gesundheitszustand (24 Wochen nach Randomisierung)									
Verbesserung	149	56	38	151	28	19	2,65 ^b	[1,56; 4,48] ^b	< 0,001 ^b
PACE – CGI-Allgemeiner Gesundheitszustand (52 Wochen nach Randomisierung)									
Verbesserung	k. A. ^c	61	41	k. A. ^c	38	25	2,2 ^d	[1,2; 3,9] ^d	0,011 ^d
PACE – CGI-Allgemeiner Gesundheitszustand (im Median 31 Monate nach Randomisierung^e)									
Verbesserung	k. A. ^f	50	42	k. A. ^f	48	42	0,9 ^g	[0,5; 1,5] ^g	0,62 ^g
<p>a. Die Bewertung der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes im Vergleich zu Studienbeginn erfolgte anhand einer 7-stufigen Likert-Skala. Die Stufen 1 (sehr viel besser) und 2 (viel besser) wurden als Kategorie Verbesserung gezählt (Response = Ereignis), die Stufen 6 (viel schlechter) und 7 (sehr viel schlechter) als Kategorie Verschlechterung. Die Stufen 3 bis 5 wurden als dritte Kategorie (geringe oder keine Veränderung) gewertet.</p> <p>b. eigene Berechnung von OR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [137]); unadjustiert</p> <p>c. es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingegangen sind; zum Auswertungszeitpunkt lag für 147 bzw. 152 Patientinnen und Patienten des Interventions- bzw. Kontrollarms eine Erhebung vor</p> <p>d. OR, KI und p-Wert: Logistisches GEE Modell für Messwiederholungen; im statistischem Analyseplan wurden der Ausgangswert, Erhebungszeitpunkt, und die Stratifikationsfaktoren Zentrum, depressive Störung gemäß DSM IV-Kriterien, ME/CFS gemäß CDC-Kriterien sowie ME/CFS gemäß London-Kriterien als Kovariablen erwähnt; in White 2011 steht, die Kovariablen für CGI seien „die selben in den Modellen“ und geben unter anderem als Ausnahme an, dass für den CGI keine Ausgangswerte erhoben wurden.</p> <p>e. mediane Nachbeobachtung [Q1; Q3]; [Min; Max] in Monaten: 31 [30; 32]; [24; 53]</p> <p>f. es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingegangen sind; zum Auswertungszeitpunkt lag für 119 bzw. 115 Patientinnen und Patienten des Interventions- bzw. Kontrollarms eine Erhebung vor</p> <p>g. OR, KI und p-Wert: Logistisches GEE Modell für Messwiederholungen; mit nach Angaben der Autorengruppe „ähnlichen Kovariablen wie in den Modellen für die anderen Endpunkte“; in anderen Modellen wurden u. a. der Ausgangswert und die Stratifikationsfaktoren Zentrum, depressive Störung gemäß DSM IV-Kriterien, ME/CFS gemäß CDC-Kriterien sowie ME/CFS gemäß London-Kriterien als Kovariablen verwendet</p> <p>CBT: kognitive Verhaltenstherapie; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; CFS: Chronic Fatigue Syndrome; CGI: Clinical Global Impression; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; GEE: Generalized Estimating Equation; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; ME: Myalgische Enzephalomyelitis; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Werten zum entsprechenden Zeitpunkt; OR: Odds Ratio; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; SMC: (fach)ärztliche Standardversorgung; vs.: versus</p>									

Vergleich GET versus SMC

Zum Endpunkt allgemeines Beschwerdebild wurden sowohl in PACE als auch in GETSET Ergebnisse mit mäßiger Ergebnissicherheit zum Clinical Global Impression (CGI) berichtet. Dies umfasste die Frage nach einer Verbesserung (Improvement) sowohl des allgemeinen Gesundheitszustandes (PACE und GETSET) als auch der ME/CFS-spezifischen Symptomatik (GETSET) im Vergleich zu Studienbeginn. In der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse des allgemeinen Gesundheitszustandes nach 12 Wochen (siehe Abbildung 15) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil der GET im Vergleich zur SMC (OR = 5,76, 95 %-KI [3,08; 10,79]; $p < 0,001$). Für die Analyse nach etwa 12 Monaten wurde ein Modell mit zufälligen Effekten (REM) zugrunde gelegt. Das Konfidenzintervall nach Knapp und Hartung ist zu breit um informativ zu sein. Die sich deshalb anschließende qualitative Zusammenfassung ergibt, dass die Effekte der 2 Studien nicht konkludent sind (siehe Abbildung 16). Es zeigt sich demnach in der gemeinsamen Betrachtung beider Studien kein Vorteil der GET im Vergleich zur SMC. Längerfristig nach etwa 31 Monaten war der Unterschied ebenfalls nicht statistisch signifikant.

Hinsichtlich der ME/CFS-spezifischen Symptomatik unterschied sich das allgemeine Beschwerdebild nur kurzfristig nach 12 Wochen zwischen den beiden Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 45). Mittel- und längerfristig zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Da die Bewertung des CGI in beiden Studien von den Patientinnen und Patienten selbst durchgeführt wurde – und nicht wie eigentlich für das Instrument vorgesehen durch eine Ärztin oder einen Arzt – bleibt unklar, inwieweit in der Beantwortung der Einzelfrage alle im Konzept des Instruments vorgesehenen Dimensionen des CGI (Häufigkeit und Intensität der Krankheitssymptome sowie deren Einfluss auf Funktionsniveaus wie Arbeit, Familie und Freizeit [141]) berücksichtigt wurden. Aufgrund der Augenscheinvalidität der Frage, inwieweit sich der jeweilige Gesundheitszustand im Studienverlauf verbessert hatte, kann daraus jedoch eine Aussage zum jeweiligen Vor- oder Nachteil abgeleitet werden. So können die Ergebnisse als positive übergreifende Bewertung interpretiert werden. Eine Annahme, die dadurch unterstützt wird, dass sich für mehrere Morbiditätsendpunkte, die in den herangezogenen Studien erhoben wurden, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der GET zeigte, auch wenn dieser im Falle von Fatigue, Schlafqualität, körperliche Funktion, körperliche Leistungsfähigkeit, soziale Teilhabe und psychischer Status jeweils keine relevante Größenordnung erreichte.

Aus der metaanalytischen Gesamtschätzung der Ergebnisse des CGI nach 12 Wochen ergab sich für den Endpunkt allgemeines Beschwerdebild im Hinblick auf den kurzfristigen Zeitraum ein Hinweis auf einen Vorteil der GET im Vergleich zur SMC. Für den mittel- und längerfristigen Zeitraum war kein Anhaltspunkt für einen Vorteil oder Nachteil der GET im Vergleich zur SMC ableitbar.

Tabelle 44: Ergebnisse (GET vs. SMC) – Allgemeines Beschwerdebild (CGI-Allgemeiner Gesundheitszustand^a) (mehreseitige Tabelle)

Studie	GET			SMC			Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		OR	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
GETSET – CGI-Allgemeiner Gesundheitszustand (12 Wochen nach Randomisierung)									
Verbesserung	97	17	18	101	5	5	4,8 ^b	[1,9; 12,4] ^b	0,001 ^b
GETSET – CGI-Allgemeiner Gesundheitszustand (im Median 15 Monate nach Randomisierung^c)									
Verbesserung	78	23	29 ^d	80	19	24	1,34 ^e	[0,66; 2,73] ^e	0,530 ^e
PACE – CGI-Allgemeiner Gesundheitszustand (12 Wochen nach Randomisierung)									
Verbesserung	151	37	25	151	7	5	6,68 ^e	[2,87; 15,53] ^e	< 0,001 ^e
PACE – CGI-Allgemeiner Gesundheitszustand (24 Wochen nach Randomisierung)									
Verbesserung	148	54	36 ^d	151	28	19	2,52 ^e	[1,49; 4,29] ^e	< 0,001 ^e
PACE – CGI-Allgemeiner Gesundheitszustand (52 Wochen nach Randomisierung)									
Verbesserung	k. A. ^f	62	41	k. A. ^f	38	25	2,0 ^g	[1,2; 3,5] ^g	0,013 ^g
PACE – CGI-Allgemeiner Gesundheitszustand (im Median 31 Monate nach Randomisierung^h)									
Verbesserung	k. A. ⁱ	61	48	k. A. ⁱ	48	42	1,1 ^j	[0,6; 1,8] ^j	0,85 ^j

a. Die Bewertung der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes im Vergleich zu Studienbeginn erfolgte anhand einer 7-stufigen Likert-Skala. Die Stufen 1 (sehr viel besser) und 2 (viel besser) wurden als Kategorie Verbesserung gezählt (Response = Ereignis), die Stufen 6 (viel schlechter) und 7 (sehr viel schlechter) als Kategorie Verschlechterung. Die Stufen 3 bis 5 wurden als dritte Kategorie (geringe oder keine Veränderung) gewertet.

b. OR, KI und p-Wert: Logistisches Modell; mit den Stratifikationsfaktoren Zentrum, hohe körperlicher Funktion (SF-36 PF \geq 45) und ausgeprägte Depression (HADS – Subskala Depression \geq 11) als Kovariablen

c. mediane Nachbeobachtung [Q1; Q3]; [Min; Max] in Monaten: 15 [13; 19]; [11; 36]

d. eigene Berechnung

e. eigene Berechnung von OR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [137]); unadjustiert

f. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingegangen sind; zum Auswertungszeitpunkt lag für 152 bzw. 152 Patientinnen und Patienten des Interventions- bzw. Kontrollarms eine Erhebung vor

g. OR, KI und p-Wert: Logistisches GEE Modell für Messwiederholungen; im statistischem Analyseplan wurden der Ausgangswert, Erhebungszeitpunkt, und die Stratifikationsfaktoren Zentrum, depressive Störung gemäß DSM IV-Kriterien, ME/CFS gemäß CDC-Kriterien sowie ME/CFS gemäß London-Kriterien als Kovariablen erwähnt; in White 2011 steht, die Kovariablen für CGI seien „die selben in den Modellen“ und geben unter anderem als Ausnahme an, dass für den CGI keine Ausgangswerte erhoben wurden.

h. mediane Nachbeobachtung [Q1; Q3]; [Min; Max] in Monaten: 31 [30; 32]; [24; 53]

i. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingegangen sind; zum Auswertungszeitpunkt lag für 127 bzw. 115 Patientinnen und Patienten des Interventions- bzw. Kontrollarms eine Erhebung vor

j. OR, KI und p-Wert: Logistisches GEE Modell für Messwiederholungen; mit nach Angaben der Autorengruppe „ähnlichen Kovariablen wie in den Modellen für die anderen Endpunkte“; in anderen Modellen wurden u. a. der Ausgangswert und die Stratifikationsfaktoren Zentrum, depressive Störung gemäß DSM IV-Kriterien, ME/CFS gemäß CDC-Kriterien sowie ME/CFS gemäß London-Kriterien als Kovariablen verwendet

Tabelle 44: Ergebnisse (GET vs. SMC) – Allgemeines Beschwerdebild (CGI-Allgemeiner Gesundheitszustand^a) (mehreseitige Tabelle)

Studie	GET		SMC		Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis	OR	[95 %-KI]	p-Wert
CDC: Centers for Disease Control and Prevention; CFS: Chronic Fatigue Syndrome; CGI: Clinical Global Impression; DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; GEE: Generalized Estimating Equation; GET: Aktivierungstherapie; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; ME: Myalgische Enzephalomyelitis; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Werten zum entsprechenden Zeitpunkt; OR: Odds Ratio; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; SF-36 PF: Short Form-36 Physical Function; SMC: (fach)ärztliche Standardversorgung; vs.: versus							

Tabelle 45: Ergebnisse (GET vs. SMC) – Allgemeines Beschwerdebild (CGI-ME/CFS-Symptome^a)

Studie	GET		SMC		Intervention vs. Vergleich				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis	OR	[95 %-KI]	p-Wert		
								n	%
GETSET – CGI-ME/CFS-Symptome (12 Wochen nach Randomisierung)									
Verbesserung	97	14	14	101	6	6	4,4 ^b	[1,7; 12,2] ^b	0,002 ^b
GETSET – CGI-ME/CFS-Symptome (im Median 15 Monate nach Randomisierung^c)									
Verbesserung	78	20	26	80	17	21	1,28 ^d	[0,61; 2,67] ^d	0,541 ^d
a. Die Bewertung der Veränderung des ME/CFS-spezifischen Gesundheitszustandes (ME/CFS-Symptome) im Vergleich zu Studienbeginn erfolgte anhand einer 7-stufigen Likert-Skala. Die Stufen 1 (sehr viel besser) und 2 (viel besser) wurden als Kategorie Verbesserung gezählt (Response = Ereignis), die Stufen 6 (viel schlechter) und 7 (sehr viel schlechter) als Kategorie Verschlechterung. Die Stufen 3 bis 5 wurden als dritte Kategorie (geringe oder keine Veränderung) gewertet.									
b. OR, KI und p-Wert: Logistisches Modell; mit den Stratifikationsfaktoren Zentrum, hohe körperlicher Funktion (SF-36 PF ≥ 45) und ausgeprägte Depression (HADS – Subskala Depression ≥ 11) als Kovariablen									
c. mediane Nachbeobachtung [Q1; Q3]; [Min; Max] in Monaten: 15 [13; 19]; [11; 36]									
d. eigene Berechnung von OR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [137]); unadjustiert									
CFS: Chronic Fatigue Syndrome; CGI: Clinical Global Impression; GET: Aktivierungstherapie; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Werten zum entsprechenden Zeitpunkt; OR: Odds Ratio; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; SMC: (fach)ärztliche Standardversorgung; vs.: versus									

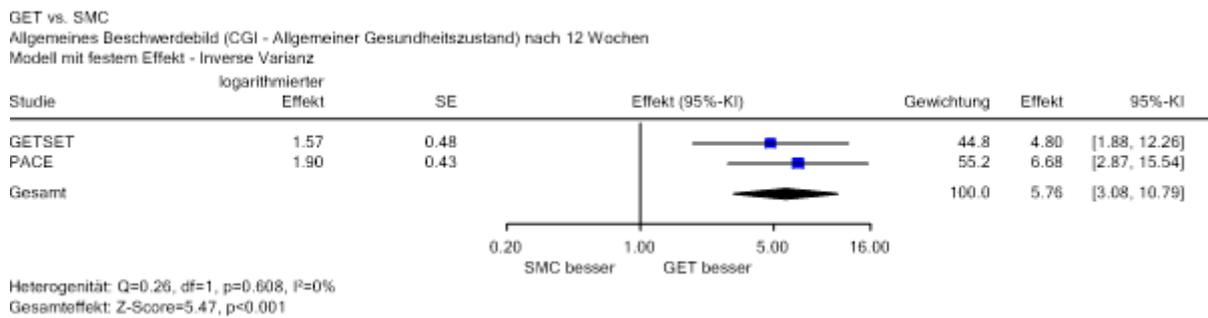


Abbildung 15: Forest Plot zum Endpunkt allgemeines Beschwerdebild (OR adjustiert) nach 12 Wochen (GET versus SMC)

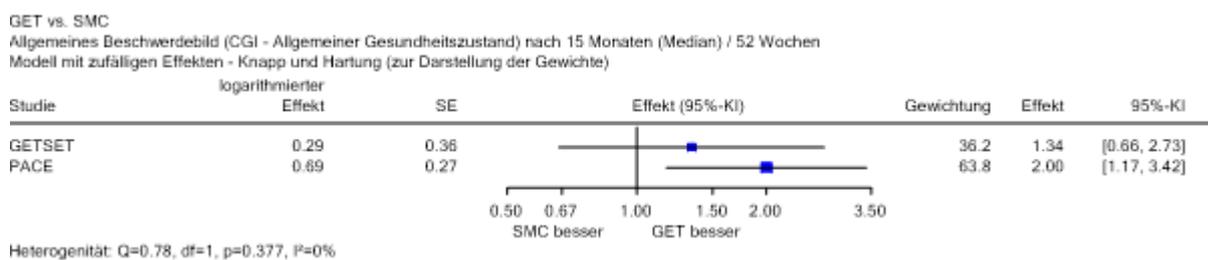


Abbildung 16: Forest Plot zum Endpunkt allgemeines Beschwerdebild (OR adjustiert) nach etwa 12 bzw. 15 Monaten (GET versus SMC)

5.6.11 Ergebnisse zur Post-exertional Malaise bzw. Krankheitsgefühl nach Anstrengung

Vergleich CBT versus SMC

Im Hinblick auf den Endpunkt PEM wurden ausschließlich Daten in PACE nach 52 Wochen nach Randomisierung mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit berichtet. In dieser Auswertung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der CBT (OR [95 %-KI]: 0,6 [k. A.]; $p = 0,025$). Diese Daten bezogen sich auf den Anteil der Patientinnen und Patienten mit (mindestens) einem berichteten PEM-Ereignis in der vorausgegangenen Woche (siehe Tabelle 46). Bedingt durch die unspezifische Fragestellung nach Krankheitsgefühl nach Anstrengung („feeling ill after exertion“ [132]) und die Annahme, dass die Frage von den Patientinnen und Patienten zumeist selbst ohne weiterführende Erläuterung beantwortet wurde, ist davon auszugehen, dass diese Ergebnisse nicht nur tatsächliche PEM-Ereignisse im Sinne einer zeitlich verzögerten Verschlechterung der Mehrheit der Symptome umfassen. Vielmehr ist davon auszugehen, dass darin jegliche Überlastungsereignisse nach Aktivität beinhaltet sind, unabhängig von der Schwere und Dauer des aktivitätsbedingten Krankheitsgefühls. Diese Interpretation wird dadurch gestützt, dass mit 49 % (CBT) bzw. 63 % (SMC) ein sehr hoher Anteil der Patientinnen und Patienten in nur 1 Woche ein entsprechendes Ereignis protokollierten. Vor dem Hintergrund der Schwere eines tatsächlichen PEM-Ereignisses erscheint es jedoch sehr unwahrscheinlich, dass bei rund der Hälfte der teilnehmenden Personen in der abgefragten Woche eine PEM auftrat. Daher ist

davon auszugehen, dass die Frage von den Patientinnen und Patienten wesentlich breiter aufgefasst wurde.

Somit konnte hinsichtlich des Endpunkts PEM ein Vorteil oder Nachteil der CBT im Vergleich zur SMC mangels verwertbarer Daten nicht beurteilt werden. Die Erhebung erlaubt aber eine Aussage zum als patientenrelevant einzustufenden Endpunkt Krankheitsgefühl nach Anstrengung. Daraus lässt sich für einen mittelfristigen Zeitraum ein Anhaltspunkt für einen Vorteil der CBT im Vergleich zur SMC ableiten. Für den kurz- bzw. längerfristigen Zeitraum war kein Anhaltspunkt für einen Vorteil oder Nachteil der CBT im Vergleich zur SMC erkennbar.

Tabelle 46: Ergebnisse (CBT vs. SMC) – PEM bzw. Krankheitsgefühl nach Anstrengung

Studie	CBT		SMC		Intervention vs. Vergleich				
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis	OR	[95 %-KI]	p-Wert		
								n	%
PACE (52 Wochen nach Randomisierung)									
Krankheitsgefühl nach Anstrengung	k. A. ^a	79	49	k. A. ^a	101	63	0,6 ^b	k. A.	0,025 ^b

a. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingegangen sind; zum Auswertungszeitpunkt lag für 145 bzw. 149 Patientinnen und Patienten des Interventions- bzw. Kontrollarms eine Erhebung vor.

b. OR und p-Wert: logistische Regression

CBT: kognitive Verhaltenstherapie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; PEM: Post-Exertional Malaise; SMC: (fach)ärztliche Standardversorgung; vs.: versus

Vergleich GET versus SMC

Im Hinblick auf den Endpunkt PEM wurden ausschließlich Daten in PACE nach 52 Wochen nach Randomisierung mit mäßiger qualitativer Ergebnissicherheit berichtet. In dieser Auswertung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der GET (OR [95 %-KI]: 0,5 [k. A.]; p = 0,003). Diese Daten bezogen sich auf den Anteil der Patientinnen und Patienten mit (mindestens) einem berichteten PEM-Ereignis in der vorausgegangenen Woche (siehe Tabelle 47). Bedingt durch die unspezifische Fragestellung nach Krankheitsgefühl nach Anstrengung („feeling ill after exertion“ [132]) und die Annahme, dass die Frage von den Patientinnen und Patienten zumeist selbst ohne weiterführende Erläuterung beantwortet wurde, ist davon auszugehen, dass diese Ergebnisse nicht nur tatsächliche PEM-Ereignisse im Sinne einer zeitlich verzögerten Verschlechterung der Mehrheit der Symptome umfassen. Vielmehr ist davon auszugehen, dass darin jegliche Überlastungsereignisse nach Aktivität beinhaltet sind, unabhängig von der Schwere und Dauer des aktivitätsbedingten Krankheitsgefühls. Diese Interpretation wird dadurch gestützt, dass mit 44 % (GET) bzw. 63 % (SMC) ein

sehr hoher Anteil der Patientinnen und Patienten in nur 1 Woche ein entsprechendes Ereignis protokollierten. Vor dem Hintergrund der Schwere eines tatsächlichen PEM-Ereignisses erscheint es jedoch sehr unwahrscheinlich, dass bei rund der Hälfte der teilnehmenden Personen in der abgefragten Woche eine PEM auftrat. Daher ist davon auszugehen, dass die Frage von den Patientinnen und Patienten wesentlich breiter aufgefasst wurde.

Somit konnte hinsichtlich des Endpunkts PEM ein Vorteil oder Nachteil der GET im Vergleich zur SMC mangels verwertbarer Daten nicht beurteilt werden. Die Erhebung erlaubt aber eine Aussage zum als patientenrelevant einzustufenden Endpunkt Krankheitsgefühl nach Anstrengung. Daraus lässt sich für einen mittelfristigen Zeitraum ein Anhaltspunkt für einen Vorteil der GET im Vergleich zur SMC ableiten. Für den kurz- bzw. längerfristigen Zeitraum war kein Anhaltspunkt für einen Vorteil oder Nachteil der CBT im Vergleich zur SMC erkennbar.

Tabelle 47: Ergebnisse (GET vs. SMC) – PEM bzw. Krankheitsgefühl nach Anstrengung

Studie	GET		SMC		Intervention vs. Vergleich			
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis	OR	[95 %-KI]	p-Wert	
	n	%	n	%				
PACE (52 Wochen nach Randomisierung)								
Krankheitsgefühl nach Anstrengung	k. A. ^a	71 44	k. A. ^a	101 63	0,5 ^b	k. A.	0,003 ^b	
<p>a. Es ist unklar, wie viele Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingegangen sind; zum Auswertungszeitpunkt lag für 144 bzw. 149 Patientinnen und Patienten des Interventions- bzw. Kontrollarms eine Erhebung vor.</p> <p>b. OR und p-Wert: logistische Regression</p> <p>GET: Aktivierungstherapie; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; PEM: Post-Exertional Malaise; SMC: (fach)ärztliche Standardversorgung; vs.: versus</p>								

5.6.12 Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Vergleich CBT versus SMC

In der Studie Janse 2018 wurden Ergebnisse zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) trotz geplanter Erhebung mittels European Quality of Life 6 Dimensions-Fragebogen (EQ-6D) nicht berichtet. In der Studie PACE konnten keine verwertbaren Ergebnisse zur geplanten Erhebung des European Quality of Life 5 Dimensions-Fragebogen (EQ-5D) identifiziert werden.

Insgesamt konnte für den Endpunkt HRQoL ein Vorteil oder Nachteil der CBT im Vergleich zur SMC mangels verwertbarer Daten nicht beurteilt werden.

Vergleich GET versus SMC

Für den Vergleich CBT versus SMC waren ebenfalls keine verwertbaren Daten zur HRQoL verfügbar. Während für PACE keine verwertbaren Ergebnisse zur geplanten Erhebung des EQ-5D identifiziert werden konnten, wurden in GETSET ausschließlich Ergebnisse zu den Nutzwerten (utility scores) des EQ-5D berichtet. Diese wurden vorrangig als Grundlage für eine gesundheitsökonomische Evaluation der Verfahren erhoben. Da die Tarife der Nutzwerte auf Angaben der Allgemeinbevölkerung basierten und diese Bewertung der Gesundheitszustände nicht unmittelbar auf eine ME/CFS-Population mit schweren gesundheitlichen Beeinträchtigungen übertragbar sind, können die in GETSET berichteten Daten nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen werden.

Insgesamt konnte für den Endpunkt HRQoL ein Vorteil oder Nachteil der GET im Vergleich zur SMC mangels verwertbarer Daten nicht beurteilt werden.

5.6.13 Ergebnisse zur Gesamtmortalität / Gesamtüberleben

Vergleich CBT versus SMC

Für den Vergleich CBT versus SMC werden in den verfügbaren Quellen keine Ergebnisse mitgeteilt. Somit konnte für diesen Endpunkt ein Vorteil oder Nachteil der CBT im Vergleich zur SMC nicht beurteilt werden.

Vergleich GET versus SMC

Auch für den Vergleich GET versus SMC werden in den verfügbaren Quellen keine Ergebnisse mitgeteilt. Somit konnte für diesen Endpunkt ein Vorteil oder Nachteil der GET im Vergleich zur SMC nicht beurteilt werden.

5.6.14 Ergebnisse zu (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen

Für beide Vergleiche gilt, dass zur Ableitung der Beleglage ausschließlich Ergebnisse zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) herangezogen wurden. Die Ergebnisse zur Gesamtrate der nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse werden nur ergänzend dargestellt, da darin zu einem unbekanntem Anteil auch Ereignisse enthalten sein können, die nicht in jedem Fall patientenrelevant sind (z. B. pathologisches Labortestergebnis).

Vergleich CBT versus SMC

Die in Janse 2018 berichteten Ergebnisse zur Gesamtrate der SUEs waren nicht verwertbar, da nur etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten in die Auswertung nach 6 Monaten nach Randomisierung eingingen. Nach 52 Wochen nach Randomisierung zeigte sich in der Studie PACE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 48). Für keine der beiden Studien wurden verwertbare Daten zu spezifischen SUEs berichtet.

Insgesamt ergibt sich für den Vergleich CBT versus SMC für den Endpunkt SUEs für den mittelfristigen Auswertungszeitraum kein Anhaltspunkt für einen Vorteil oder Nachteil der CBT im Vergleich zur SMC. Für den kurz- und längerfristigen Zeitraum lagen keine (verwertbaren) Daten vor.

Tabelle 48: Ergebnisse (CBT vs. SMC) – (nicht) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Studie Ereignisse	CBT			SMC			Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		OR	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
Janse 2018 (6 Monate nach Randomisierung)									
schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	k. v. A. ^a			k. v. A. ^a			-	-	-
PACE (52 Wochen nach Randomisierung)									
<i>nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i>	161	143	89	160	149	93	-	-	-
schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	161	7	4	160	7	4	0,99 ^b	[0,34; 2,90] ^b	> 0,999 ^b
<p><i>kursiv:</i> Ergebnisse werden nur ergänzend berichtet.</p> <p>a. Nach Angabe der der Autorinnen und Autoren sind in keinem Behandlungsarm schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aufgetreten, allerdings sind nur etwa die Hälfte der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingegangen.</p> <p>b. eigene Berechnung von OR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [137]); unadjustiert</p> <p>CBT: kognitive Verhaltenstherapie; k. v. A.: keine verwertbaren Angaben; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; SMC: (fach)ärztliche Standardversorgung; vs.: versus</p>									

Vergleich GET versus SMC

Beim Vergleich GET versus SMC zeigte sich für die Gesamtrate der SUEs weder nach 12 Wochen nach Randomisierung (GETSET) noch nach 52 Wochen nach Randomisierung (PACE) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 49). Allerdings sind die Ergebnisse in beiden Studien unpräzise, und in der GETSET-Studie traten insgesamt nur 3 Ereignisse auf. In der PACE-Studie zur Nachbeobachtung nach 52 Wochen zeigt sich ein numerischer Unterschied zuungunsten der GET. Zudem wurden für keine der beiden Studien verwertbare Daten zu spezifischen SUEs berichtet. Insgesamt sind die vorhandenen Studien nicht geeignet, das Schadenpotenzial der GET im Vergleich zur SMC abschließend zu beurteilen.

Über die oben genannten Daten hinaus wurden keine längerfristigen Ergebnisse berichtet. Insgesamt wird hinsichtlich des Endpunkts SUEs für den kurz- und mittelfristigen Auswertungszeitraum kein Anhaltspunkt für einen Vorteil oder Nachteil der GET im Vergleich zur SMC abgeleitet.

Tabelle 49: Ergebnisse (GET vs. SMC) – (nicht) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Studie Ereignisse	GET			SMC			Intervention vs. Vergleich		
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis		OR	[95 %-KI]	p-Wert
		n	%		n	%			
GETSET (12 Wochen nach Randomisierung)									
<i>nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i>	97	27	28	101	23	23	-	-	-
schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	97	1	1	101	2	2	0,52 ^a	[0,05; 5,78] ^a	0,682 ^a
PACE (52 Wochen nach Randomisierung)									
<i>nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i>	160	149	93	160	149	93	-	-	-
schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	160	13	8	160	7	4	1,93 ^a	[0,75; 4,98] ^a	0,211 ^a
<i>kursiv</i> : Ergebnisse werden nur ergänzend berichtet.									
a. eigene Berechnung von OR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [137]); unadjustiert									
GET: Aktivierungstherapie; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; OR: Odds Ratio; SMC: (fach)ärztliche Standardversorgung; vs.: versus									

5.6.15 Sensitivitätsanalysen

In der Studie PACE lag der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer PEM zu Studienbeginn gruppenübergreifend bei nur 84,2 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Prinzipiell erfüllte dieser Anteil die Einschlusskriterien (siehe Abschnitt A2.3.1.9). Um jedoch einen Eindruck davon zu erhalten, inwieweit die spezifischen Ergebnisse der Patientinnen und Patienten ohne PEM (als Leitsymptom von ME/CFS) die Ergebnisse der Gesamtpopulation beeinflussen können, erfolgte eine Sensitivitätsanalyse exemplarisch für die Daten des primären Endpunkts Fatigue nach 52 Wochen nach Randomisierung, für den

sich endpunktspezifisch ein Anhaltspunkt für einen Vorteil zugunsten der CBT ableiten ließ (siehe Abschnitt 5.6.1). Dafür wurden in 2 Szenarien unterschiedliche „wahre“ Effekte der Patientinnen und Patienten mit einer PEM angenommen und jeweils geprüft, wie stark der Effekt der Patientinnen und Patienten ohne PEM sein müsste, um das in PACE tatsächlich beobachtete Ergebnis zu erhalten. Die Anzahl der Personen pro Arm, die in die ursprüngliche Auswertung des Endpunkts eingingen, war in den Veröffentlichungen nicht angegeben. Es wurde angenommen, dass die Anzahlen der in die Auswertungen Eingegangenen den Anzahlen derer entsprechen, für die zum letzten Erhebungszeitpunkt ein Wert für den Endpunkt vorlag. Es wurde angenommen, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer PEM über den Studienverlauf konstant ist und die Standardabweichung in den beiden Teilpopulationen (Patientinnen und Patienten mit bzw. ohne PEM) der Standardabweichung in der Gesamtpopulation entspricht. Für die Berechnung der Standardabweichungen wurde die Formel des Zwei-Stichproben-t-Tests zugrunde gelegt.

Im 1. Szenario zum Endpunkt Fatigue wurde geprüft, wie stark der Effekt der Patientinnen und Patienten ohne PEM sein müsste, um das in PACE beobachtete Ergebnis zu erhalten, wenn der Effekt der CBT auf die Patientinnen und Patienten mit einer PEM an der Schwelle zu einem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der CBT läge. Um insgesamt den in PACE beobachteten Effekt der Gesamtpopulation von etwa -3,4 zu erhalten, müsste im CFQ die MWD der Teilpopulation ohne PEM bei -13,0 liegen (siehe Abbildung 17). Dies bedeutet für die Teilpopulation ohne PEM, dass, wenn sich in der SMC-Gruppe nach 52 Wochen (ähnlich der Ergebnisse aller PACE-Patientinnen und -Patienten der SMC-Gruppe nach 52 Wochen) ein Mittelwert von beispielweise 23 CFQ-Punkten zeigen würde, sich die Fatigue in der CBT-Gruppe auf nur noch 10 Punkte im CFQ abgesenkt haben müsste, um den beobachteten Effekt der Gesamtpopulation zu erzielen.

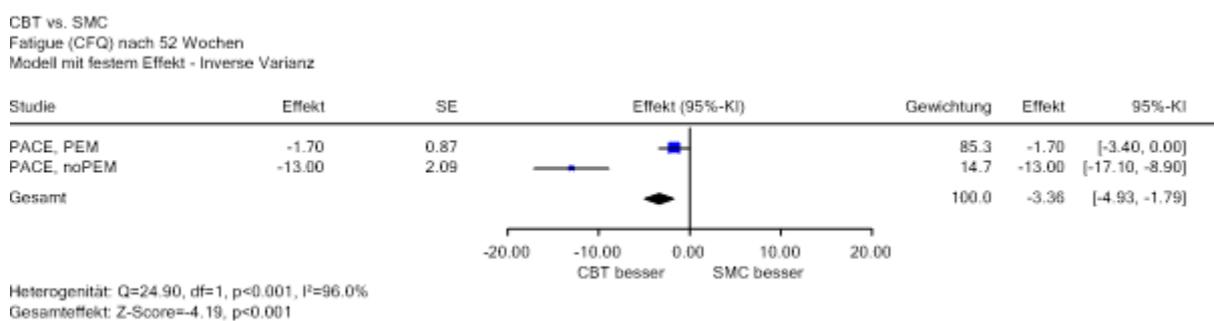


Abbildung 17: Forest Plot zu Szenario 1 der Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt Fatigue (CBT versus SMC)

Im 2. Szenario wurde geprüft, wie stark der Effekt der Patientinnen und Patienten ohne PEM sein müsste, um das in PACE beobachtete Ergebnis der Gesamtpopulation zu erhalten, wenn der Effekt der CBT auf die Patientinnen und Patienten mit einer PEM an der Schwelle zu einem

Nachteil gegenüber SMC läge. Um insgesamt den in PACE beobachteten Effekt der Gesamtpopulation von etwa $-3,4$ zu erhalten, müsste im CFQ die MWD der Teilpopulation ohne PEM bei $-33,0$ liegen (siehe Abbildung 18). Dies bedeutet für die Teilpopulation ohne PEM, dass sich in der SMC-Gruppe nach 52 Wochen ein mittlerer CFQ-Wert von 33 und somit eine maximale Ausprägung der Fatigue zeigen müsste und gleichzeitig die CBT-Gruppe vollständig Fatigue-frei (CFQ: 0 Punkte) sein müsste, um den beobachteten Effekt der Gesamtpopulation zu erzielen.

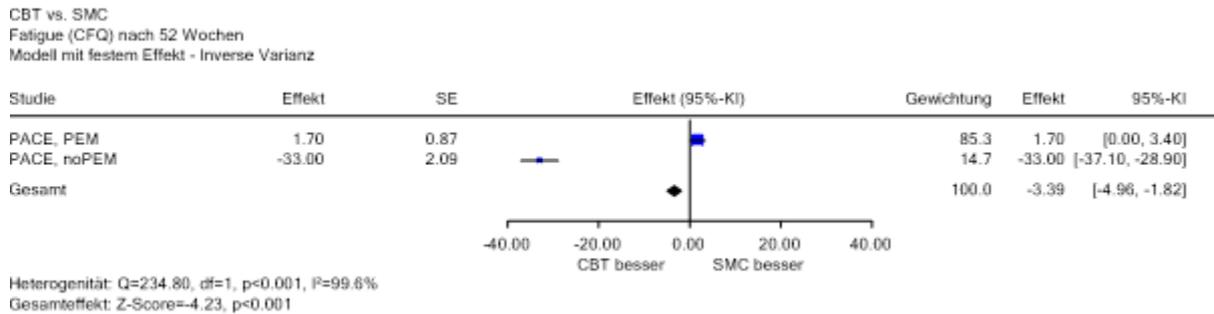


Abbildung 18: Forest Plot zu Szenario 2 der Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt Fatigue (CBT versus SMC)

Insgesamt ist es zwar möglich, dass in der Studie die Teilnahme von Patientinnen und Patienten ohne PEM, also ggf. ohne ME/CFS, bewirkt haben könnten, dass der gemessene Effekt beim Endpunkt Fatigue zum Zeitpunkt 52 Wochen die Relevanzschwelle überschritten hat. Anhand der Sensitivitätsanalysen ist jedoch zu sehen, dass der Effekt der PEM-Gruppe im sicher statistisch signifikanten Bereich liegen muss. Denn andernfalls – selbst bei einem Effekt an der Schwelle der statistischen Signifikanz zugunsten der CBT in der PEM-Gruppe – wäre in der Gruppe ohne PEM ein unrealistischer Effekt vonnöten, um den beobachteten Gesamteffekt zu ergeben. Um einen gegenteiligen Effekt der Personen mit PEM zu überdecken und insgesamt den in PACE beobachteten Effekt zu ergeben, wäre ein noch extremerer Effekt der Personen ohne PEM vonnöten.

5.6.16 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

In keiner der 3 eingeschlossenen Studien wurden verwertbare spezifische Daten zu Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren berichtet. Zwar weisen die Autorinnen und Autoren der GETSET-Studie darauf hin, dass die GET bei Patientinnen und Patienten mit anfangs höherer Beeinträchtigung der körperlichen Funktion (d. h. mit einem niedrigeren Ausgangswert des SF-36 PF zu Studienbeginn) in der Analyse nach 12 Wochen einen statistisch signifikant größeren Effekt erzielten als die entsprechenden Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe. Allerdings bleibt unklar, für welchen Schwellenwert des SF-36 PF die Ergebnisse berichtet werden und wie viele Patientinnen und Patienten in diese Subgruppenanalyse je Studienarm eingingen. Somit waren für keine der 3 eingeschlossenen Studien

Subgruppenanalysen getrennt nach Geschlecht oder Alter der betrachteten Patientinnen und Patienten bzw. nach deren Schweregrad der Erkrankung möglich.

5.7 Bewertung der im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Argumente zur GET

Für die endpunktübergreifende Bewertung der auf Basis von RCTs aufgezeigten Vor- und Nachteile der GET wurden im vorliegenden Abschlussbericht weiterführende Aspekte berücksichtigt, die sich aus der Anhörung zum Vorbericht ergaben. Mängel im Studiendesign wie bspw. die fehlende Verblindung der Beteiligten wurden bereits in der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt. Im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht legten glaubwürdige Erfahrungsberichte nahe, dass die eingeschlossenen Studien das Schadenspotenzial der GET nicht ausreichend abbilden. Die Gründe dafür können vielschichtig sein, wobei Schwächen im Studiendesign, der Patientenauswahl, der Erhebung von Schadenendpunkten und die unklare Übertragbarkeit in Bezug auf die Durchführung der Therapie im deutschen Versorgungskontext zu nennen sind. Es ist äußerst kritisch zu bewerten, dass bisher offenbar keine Anstrengungen unternommen wurden, die Berichte über schwerwiegende negative Folgen einer Aktivierungstherapie außerhalb vergleichender Studien auf eine zuverlässige Basis zu stellen. So ist weder die tatsächliche Häufigkeit bekannt noch ihr Anteil bezogen auf alle durchgeführten Therapien oder das Verhältnis gegenüber Berichten über erfolgreiche Behandlungen. Ohne eine Antwort auf diese Fragen bleibt es spekulativ, ob zum einen die berichteten unerwünschten Folgen mit einer bestimmten, z. B. sehr schematischen Ausgestaltung der Therapie zusammenhängen und zum anderen der Schaden insgesamt überwiegt. Dass es diese Untersuchungen nicht gibt, ist umso unverständlicher, als die Aufklärung nicht nur in genuinem Interesse der Betroffenen, sondern insbesondere der sie betreuenden Fachzentren liegen müsste. Außerdem wäre es z. B. durch eine systematische Erhebung und Auswertung einzelner Anwendungsergebnisse ohne Weiteres möglich (gewesen), hier Erkenntnisse und damit eine bessere Bewertungsbasis zu schaffen. Obwohl die Schilderungen nur eine sehr schwache Evidenz darstellen, finden sich verschiedene glaubwürdige, auch von betreuenden Ärztinnen und Ärzten sowie Physiotherapeutinnen und -therapeuten bestätigte Beschreibungen von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die der größtenteils niedrigen Aussagesicherheit der teilweise positiven Studienergebnisse der GET gegenüber zu stellen sind.

5.8 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse

In die vorliegenden Nutzenbewertungen gingen insgesamt 3 randomisierte kontrollierte Studien ein. Aus diesen Studien dienten die 2 Vergleiche der kognitiven Verhaltenstherapie (CBT) bzw. Aktivierungstherapie (GET) gegen die alleinige (fach)ärztliche Standardversorgung (SMC) als Bewertungsgrundlage. Auf Basis der berichteten Fatigue und körperlichen Funktion zu Studienbeginn sowie des Settings dieser Studien ist davon auszugehen, dass nur Patientinnen und Patienten mit leichtem bis moderatem ME/CFS-Schweregrad an den Studien

teilgenommen haben. Allerdings lässt sich auf Basis der Angaben in den Studien die Krankheitsschwere der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht exakt ermitteln.

Darüber hinaus wurden für die endpunktübergreifende Nutzaussage auch die Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht (siehe Abschnitt 5.7) berücksichtigt.

Bewertung des Umfangs unpublizierter Daten

Im Zuge der Studienregisterrecherche wurden 2 abgeschlossene Studien (n = 144) zum Vergleich CBT versus SMC identifiziert [133,134], für die keine Ergebnisse vorliegen. Da beide Studien nicht adäquate ME/CFS-Definitionen als Einschlusskriterium verwendeten (vgl. Abschnitt A3.3.4), ist unwahrscheinlich, dass die Ergebnisse dieser Studien einen Einfluss auf die vorliegenden Berichtsergebnisse haben könnten.

Für den Vergleich GET versus SMC wurden keine Studien ohne berichtete Ergebnisse oder anderweitige Hinweise auf unpublizierte Studiendaten identifiziert.

Nutzen-Schaden-Abwägung

Im Folgenden werden die endpunktübergreifenden Nutzen-Schaden-Abwägungen der beiden in den Nutzenbewertungen untersuchten Interventionen im Vergleich zur SMC vorgenommen.

Vergleich CBT versus SMC

Beim Vergleich CBT versus SMC zeigten sich in den Studien bei einigen Endpunkten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zugunsten der CBT, die als nicht relevant bewertet wurden. Dies betraf die Endpunkte Schlafqualität, Aktivitätslevel, körperliche Funktion und psychischer Status. Für den kurz- und mittelfristigen Zeitraum zeigte sich jeweils ein Vorteil der CBT im Vergleich zur SMC für den Endpunkt Fatigue (Aussagesicherheit: Hinweis bzw. Anhaltspunkt) sowie kurz- und mittelfristig für die Endpunkte soziale Teilhabe und allgemeines Beschwerdebild (Aussagesicherheit: Anhaltspunkt). Mittelfristig konnte auch für den Endpunkt Krankheitsgefühl nach Anstrengung ein Vorteil abgeleitet werden (Aussagesicherheit: Anhaltspunkt). Für alle anderen Endpunkte zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede oder es waren keine (verwertbaren) Daten verfügbar (siehe Tabelle 50). Eine Beurteilung möglicher Schadenaspekte war bedingt durch die unzureichende PEM-Berichterstattung fehlende Verwertbarkeit der SUE-Daten in der Studie Janse 2018 nur eingeschränkt möglich.

Bei endpunktübergreifender Abwägung aller Ergebnisse ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit leichtem bis moderatem ME/CFS-Schweregrad sowohl kurz- als auch mittelfristig ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der CBT im Vergleich zur SMC. Eine Nutzaussage für die Anwendung der CBT bei Patientinnen und Patienten mit höherem ME/CFS-Schweregrad ist aufgrund fehlender Daten nicht möglich.

Vergleich GET versus SMC

Beim Vergleich GET versus SMC zeigten sich für die Morbiditätsendpunkte Fatigue, körperliche Funktion, körperliche Leistungsfähigkeit, soziale Teilhabe und psychischer Status zwar für einzelne Auswertungszeitpunkte statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zugunsten der GET. Da die Effektgröße in diesen Fällen als nicht relevant bewertet wurde, war für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen Vor- oder Nachteil der GET ableitbar. Für den Endpunkt Schlafqualität hingegen ergibt sich kurzfristig ein Anhaltspunkt für einen Vorteil der GET im Vergleich zur SMC. Für den Endpunkt allgemeines Beschwerdebild war ebenfalls für den kurzfristigen Zeitraum ein Hinweis auf einen endpunktspezifischen Vorteil der GET ableitbar. Hinsichtlich des Endpunkts Krankheitsgefühl nach Anstrengung, abgeleitet aus den Ergebnissen zur PEM-Abfrage, ergibt sich mittelfristig ein Anhaltspunkt für einen Vorteil der GET (siehe Tabelle 50). Für alle anderen Endpunkte – Schmerzen, Aktivitätslevel, kognitive Funktion, Post-exertional Malaise, gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL), Gesamtmortalität und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede oder es waren keine (verwertbaren) Daten verfügbar.

Die vorliegenden Studiendaten weisen zwar auf Vorteile der GET für einzelne Endpunkte hin, in der Gesamtschau aller Informationen steht den beobachteten positiven Effekten die in der Anhörung zum Vorbericht thematisierte Möglichkeit schwerwiegender Schäden gegenüber (siehe Abschnitt 5.7). Daher ist zusammenfassend auf Basis der vorliegenden Erkenntnisse keine verlässliche Abwägung von Nutzen und Schaden der GET bei ME/CFS möglich.

Landkarte der Beleglage

Die folgende Tabelle 50 zeigt die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 50: Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte

Vergleich Auswertungs- zeitpunkt/ Gesamtbe- wertung	Morbidität											HRQoL	Mortalität	Neben- wirkungen
	Fatigue	Schlafqualität	Schmerzen	Aktivitätslevel	Körperliche Funktion	Körperliche Leistungsfähigkeit	Kognitive Funktion	Soziale Teilhabe	Psychischer Status	Allgemeines Beschwerdebild	Post-exertional Malaise / Krankheitsgefühl nach Anstrengung		Gesamt- mortalität / Gesamt- überleben	SUEs
CBT vs. SMC														
kurzfristig ^a	↑	↔	-	↔	↔	↔	-	↗	↔	↗	- / -	-	-	-
mittelfristig ^b	↗	↔	↔	-	↔	↔	↔	↗	↔	↗	- / ↗	-	-	↔
längerfristig ^c	↔	-	-	-	↔	-	-	↔	-	↔	- / -	-	-	-
Endpunkt- übergreifende Gesamtbe- wertung	Anhaltspunkt für einen Nutzen der CBT im Vergleich zur SMC für Patientinnen und Patienten mit leichtem bis moderatem ME/CFS-Schweregrad (kurz- und mittelfristiger Zeitraum)													
GET vs. SMC														
kurzfristig ^a	↔	↗	-	-	↔	↔	-	↔	↔	↑	- / -	-	-	↔
mittelfristig ^b	↑↓	↔	↔	-	↑↓	↔	↔	↔	↔	↔	- / ↗	-	-	↔
längerfristig ^c	↔	-	-	-	↔	-	-	↔	-	↔	- / -	-	-	-
Endpunkt- übergreifende Gesamtbe- wertung	Auf Basis der vorliegenden Erkenntnisse inkl. der Rückmeldungen aus der Anhörung zum Vorbericht ist keine verlässliche Abwägung von Nutzen und Schaden der GET bei ME/CFS möglich.													

↑: Hinweis auf einen Vorteil der Prüfintervention

↗: Anhaltspunkt für einen Vorteil oder Anhaltspunkt für einen geringeren Nachteil zugunsten der Prüfintervention

⇔: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, homogenes Ergebnis

↑↓: kein Anhaltspunkt, Hinweis oder Beleg, heterogenes Ergebnis

–: keine (verwertbaren) Daten berichtet

a. 12 Wochen bis 6 Monate nach Randomisierung

b. zwischen 52 Wochen und bis zu (im Median) 15 Monate nach Randomisierung

c. (im Median) 31 Monate nach Randomisierung

CBT: kognitive Verhaltenstherapie; GET: Aktivierungstherapie; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; SMC: (fach)ärztliche Standardversorgung; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

6 Diskussion / Einordnung des Arbeitsergebnisses

6.1 Feststellung der Diagnose ME/CFS

Die Kriterienkataloge zur Diagnose haben sich über die Zeit weiterentwickelt (siehe Abschnitt 4.2.2.3). Deshalb war es notwendig, bei der Auswahl der Studien sicherzustellen, dass die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in ausreichendem Maße auch noch Kriterienkataloge wie CCC und IoM erfüllen, die aktuell empfohlen werden [35]. Für die Evidenzkartierung bedeutete das, dass lediglich diejenigen Studien herangezogen wurden, bei denen der berichtete Post-exertional Malaise(PEM)-Anteil der Population mindestens 80 % beträgt. Nach dem beschriebenen Vorgehen zur Bewertung der ME/CFS-Diagnose (siehe Abschnitt 4.3.2.1) wurden von den insgesamt 85 in NICE 2021 ausgewerteten RCTs nur 6 der 55 nicht medikamentösen RCTs und 2 der 30 medikamentösen RCTs für die Ergebnisdarstellung in der Evidenzkartierung herangezogen. Aus diesen 8 herangezogenen RCTs wurden schließlich 2 Therapieoptionen wie in Abschnitt 4.3.4 beschrieben für die Nutzenbewertungen ausgewählt, die in insgesamt 3 Studien untersucht wurden. Im historischen Rückblick ist bemerkenswert, dass aufgrund der unklaren Diagnosekriterien etwa 90 % der bisherigen Studien zu ME/CFS sich mit Patientenkollektiven beschäftigt haben, bei denen nicht klar ist, welcher Anteil an ME/CFS im eigentlichen Sinne erkrankt war. Somit müssen die in diesen Studien untersuchten Interventionen für ME/CFS-Patientinnen und -Patienten gemäß aktuellem Kenntnisstand als nicht geprüft angesehen werden.

Während in Janse 2018 die CFS-Diagnose anhand der Fukuda-Kriterien (CDC 1994) gestellt wurde, erfolgte die Diagnose in PACE vorrangig anhand der Oxford-Kriterien (Sharpe 1991). Beide Klassifikationen haben gemein, dass sie die PEM nicht als obligatorisches Kriterium für eine ME/CFS-Diagnose vorsehen. Da sich in den jeweiligen Publikationen die Angabe fand, dass zu Studienbeginn über 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine PEM hatten (Janse 2018: 90 % / PACE: 84 % [in den herangezogenen Studienarmen]), wurden die Studien für die vorliegende Bewertung eingeschlossen. Diese Entscheidung wurde durch die Ergebnisse einer exemplarischen Sensitivitätsanalyse der Daten zu Fatigue (CBT versus SMC) aus PACE nach 52 Wochen gestützt (siehe Abschnitt 5.6.15).

In der dritten eingeschlossenen Studie GETSET erfolgte die ME/CFS-Diagnose zu Studienbeginn anhand der NICE-2007-Kriterien, in denen als obligatorisches Kriterium eine PEM und / oder eine verzögert einsetzende „post-exertional fatigue“ mit mehrtägiger Erholungsphase bestehen musste. Angesichts der fehlenden internationalen Standardisierung der Erfassung von PEM (siehe Abschnitt 4.2.2.3) wurde die initiale PEM-Erhebung in den Studien trotz der Unsicherheiten im vorliegenden Bericht als adäquat akzeptiert.

6.2 Studiendaten zu möglichen Schäden wie induzierter PEM

In allen 3 eingeschlossenen Studien ist unklar, inwieweit die Häufigkeit spezifischer Schadensereignisse wie bspw. der wesentliche Schadensaspekt wiederholter PEM-Ereignisse („Crash“), induziert durch die interventionsbedingte kognitive, emotionale oder körperliche Anstrengung, erfasst wurde. Zu erwarten wäre, dass sich mögliche nicht dokumentierte ME/CFS-spezifische Schadensereignisse, insbesondere PEM, wesentlich auch auf andere Endpunkte ausgewirkt hätten. Dies ist den Studien jedoch nicht zu entnehmen, denn die Ergebnisse zu den Endpunkten Fatigue, Schlafqualität, körperliche Funktion, soziale Teilhabe, psychischer Status, allgemeines Beschwerdebild und Krankheitsgefühl nach Anstrengung tendieren für die beiden Interventionen in Richtung eines Vorteils zugunsten der jeweiligen Prüflintervention.

Mögliche Rückschlüsse auf Schäden – insbesondere hinsichtlich einer gruppenspezifisch höheren PEM-Häufigkeit – sind aus den berichteten Anteilen an Studienabbrüchen (siehe Tabelle 21) nicht möglich. Zum einen zeigt sich für beide Vergleiche studienübergreifend keine einheitliche Richtung der anteiligen Studienabbrüche. Während in GETSET der Anteil an Studienabbrüchen in der GET-Interventionsgruppe höher lag als in der Kontrollgruppe (GET: 9,3 %; SMC: 1,9 %), war es in PACE genau umgekehrt und es brachen anteilig mehr Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe ihre Studienteilnahme ab (GET: 10,0 %; SMC: 13,8 %). Ein ähnlich uneinheitliches Bild zeigte sich studienübergreifend auch für den CBT-Vergleich in den Daten aus Janse 2018 (CBT: 1,6 %; SMC: 5 %) und PACE (CBT: 18,3 %; SMC: 13,8 %). Darüber hinaus werden in den Studien keine spezifischen Gründe für die jeweiligen Studienabbrüche berichtet, sodass unklar bleibt, inwieweit tatsächlich vorrangig ME/CFS-spezifische Ereignisse insbesondere in den jeweiligen Interventionsgruppen zu den Studienabbrüchen führten.

6.3 ME/CFS-Schweregrad der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer

In keiner der 3 bewertungsrelevanten Studien finden sich explizite Informationen darüber, welche krankheitsspezifischen CFS-Schweregrade die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten aufweisen. Informationen aus validierten Skalen (wie bspw. Bell-Skala) oder gar nach Schweregrad differenzierte Ergebnisse fanden sich in den eingeschlossenen Studien nicht. Betrachtet man jedoch die in allen 3 Studien berichteten Daten des SF-36 PF (siehe Tabelle 21) zu Studienbeginn, so deuteten diese darauf hin, dass bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, beurteilt anhand der Durchschnittswerte pro Arm, vorrangig leichte (Janse 2018: etwa 62 bis 63 Punkte) bis maximal mittlere Einschränkungen (PACE: etwa 37 bis 39 Punkte) in der körperlichen Funktion vorlagen. Auch die berichteten Baseline-Daten zum CFQ (siehe Tabelle 21) zwischen etwa 24 Punkten (Janse 2018) und etwa 28 Punkten (GETSET und PACE) können als Hinweis darauf gewertet werden, dass die Fatigue zu Studienbeginn höchstens moderat ausgeprägt war [142]. Auch wenn für diese beiden Skalen (SF-36 PF und CFQ) keine validierten Grenzen für eine Kategorisierung vorlagen, kann aus diesen Daten abgeleitet werden, dass sich die vorliegende Beleglage auf Patientinnen und

Patienten mit einem leichten bis maximal moderaten ME/CFS-Schweregrad bezieht. Diese Interpretation der Daten wird durch die Settings der Studien dahin gehend gestützt, dass die Teilnahme an diesen 3 Studien voraussetzte, dass die Patientinnen und Patienten zumindest in der Lage sein mussten, bspw. ME/CFS-Ambulanzen oder -Fachkliniken aufzusuchen, um dort für eine klinische Studie rekrutiert werden zu können. Dies führte dazu, dass von vornherein Patientinnen und Patienten mit schwerem bis sehr schwerem ME/CFS-Schweregrad, die die häusliche Umgebung nicht verlassen können oder bettlägerig sind, und somit etwa 25 % aller ME/CFS-Patientinnen und -Patienten [15] von einer Studienteilnahme ausgeschlossen waren. Eine Übertragbarkeit der vorliegenden Ergebnisse auf die schwer bzw. sehr schwer erkrankten Patientinnen und Patienten mit deutlich stärker ausgeprägter Symptomatik ist – wenn überhaupt – nur sehr eingeschränkt möglich.

6.4 Vergleich der Ergebnisse mit anderen HTA-Berichten

Im Rahmen der Berichterstellung / Informationsbeschaffung wurden mehrere HTA-Berichte bzw. systematische Übersichten und Leitlinien identifiziert, welche der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertungen entsprechen.

In diesem Abschnitt werden zunächst die Ergebnisse wichtiger HTA-Berichte zum Thema ME/CFS dargestellt und diese anschließend den Ergebnissen des vorliegenden Berichtes zusammenfassend gegenübergestellt.

HTA-Bericht der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2014 / 2016

Der Bericht der US-amerikanischen AHRQ aus dem Jahr 2014 [28] bewertet und fasst die Forschungsergebnisse zum Nutzen und Schaden verschiedener medikamentöser und nicht medikamentöser Behandlungen für ME/CFS zusammen. Im Juli 2016 wurde der ursprüngliche Bericht um ein Addendum ergänzt. Darin wurde u. a. untersucht, welche Auswirkungen Studien, die die Oxford-Kriterien (Sharpe 1991 [27]) verwenden, auf die Schlussfolgerungen des AHRQ-Berichts hatten.

- Die Ergebnisse zur **CBT** zeigen mit und ohne Einbezug von 1 auf den Oxford-Kriterien basierenden Studie mit niedriger Aussagesicherheit („low strength of evidence“) eine Verbesserung des Endpunkts Fatigue durch CBT.
- In den originären Analysen mit 4 Studien zur **GET** zeigt sich eine Verbesserung bei 3 Endpunkten durch GET. In 1 Studie wurden die meisten Studienabbrüche bei GET und in 1 anderen Studie die meisten unerwünschten Ereignisse bei GET beobachtet. Im Addendum verbleibt durch den Ausschluss von 3 auf den Oxford-Kriterien basierenden Studien für keinen der ausgewerteten Endpunkte Evidenz für eine Wirksamkeit der GET.

Larun 2019

Das Cochrane-Review von Larun 2019 zur Bewegungstherapie für CFS [80] stellt fest, dass im Vergleich mit einer passiven Kontrolle die Bewegungstherapie wahrscheinlich die Fatigue verringert und die körperliche Funktion am Ende der Behandlung mäßig verbessern kann. Es besteht aber Unsicherheit darüber, ob Fatigue und körperliche Funktion auch langfristig reduziert werden, da die Aussagesicherheit der Evidenz sehr gering ist („certainty of the evidence is very low“). Außerdem zeigt sich, dass die Bewegungstherapie den Endpunkt Schlaf sowohl am Ende der Behandlung als auch langfristig leicht verbessern kann.

Cochrane kündigt begleitend zur Publikation von 2019 eine vollständige Aktualisierung dieses Reviews an (Zeitpunkt der Veröffentlichung ist unbekannt).

HTA-Bericht des National Institute for Health and Care Research (NIHR) 2020

Der Bericht des britischen NIHR aus dem Jahr 2020 [81] bewertet die klinische Wirksamkeit mehrerer Interventionen für Patientinnen und Patienten mit medizinisch unerklärten Symptomen (MUS) oder mit funktionellen somatischen Syndromen (FSS). Darunter subsummiert die Autorengruppe auch Patientinnen und Patienten mit chronischer Fatigue (einschließlich, aber nicht beschränkt auf CFS). Untersucht werden 13 unterschiedliche Interventionen zur Verhaltensmodifikation, darunter eine hoch- wie auch eine niedrigintensive CBT und *Graded Activity* (einschließlich, aber nicht beschränkt auf GET). Das Setting für die Durchführung von Studien wurde auf die Primärversorgung eingegrenzt.

Allerdings führt der NIHR-Bericht die Ergebnisse aller Gesundheitszustände innerhalb von MUS, darunter z. B. chronische Fatigue, chronische Schmerzen und Reizdarmsyndrom, in den Analysen je Endpunkt zusammen. Somit können die Ergebnisse des NIHR-Berichts nicht mit den vorliegenden Berichtsergebnissen abgeglichen werden.

HTA-Bericht des NICE 2021

Der aktuellen NICE-Leitlinie für ME/CFS liegt ein HTA-Bericht u. a. zum Nutzen und Schaden der CBT und GET zu Grunde (siehe Abschnitt 3.3 „Benefits and harms“ in [84]). Für den Vergleich **CBT versus SMC** zeigt sich

- bei Erwachsenen ein Nutzen der CBT bei 3 Endpunkten (Aktivitätslevel, allgemeines Beschwerdebild und körperliche Leistungsfähigkeit) und
- bei Kindern und Jugendlichen ein Nutzen
 - durch sowohl individuelle Face-to-Face-CBT als auch webbasierte CBT bei 3 Endpunkten (allgemeines Beschwerdebild, Fatigue und körperliche Funktion),
 - durch webbasierte CBT bei 1 Endpunkt (soziale Teilhabe) und
 - durch individuelle Face-to-Face-CBT bei 2 Endpunkten (kognitive Funktion und Schmerzen).

Für den Vergleich **GET versus SMC** zeigt sich in der Bewertung des NICE bei Erwachsenen ein Nutzen der GET bei 4 Endpunkten (allgemeines Beschwerdebild, Fatigue, Aktivitätslevel und körperliche Leistungsfähigkeit).

In einer Reanalyse hat das NICE zusätzlich überprüft, ob die ursprüngliche Bewertung der Evidenz aufgrund zuvor nicht berücksichtigter Informationen zu PEM korrigiert werden sollte (siehe Appendix G der Non-Pharmacological interventions in [76]).

Für den Vergleich **CBT versus SMC** wurden keine zusätzlichen Informationen zu PEM ermittelt, die eine erneute Analyse erforderlich machten.

Für den Vergleich **GET versus SMC** wurde in der PEM-Reanalyse (an einer Auswahl der ursprünglich untersuchten Endpunkte) ein Nutzen bei 2 von 5 Endpunkten für die PEM-Subgruppe (siehe dazu unter 4.3.2.1) festgestellt (allgemeines Beschwerdebild und Fatigue).

Zusammenfassend stellt das NICE einen Nutzen sowohl für die CBT als auch für die GET bei mehreren Endpunkten fest.

Zusammenfassender Vergleich mit den Ergebnissen dieses Berichtes

In der Gesamtschau zeigen sich grundsätzlich ähnliche Bewertungen der vorgestellten HTA-Berichte im Vergleich zum vorliegenden Bericht: Bezüglich der CBT ermitteln AHRQ und NICE 2021 – analog zum vorliegenden Bericht – einen Vorteil, bezüglich der GET werden entweder Vorteile gesehen (Larun 2019 und NICE 2021) oder über unzureichende Evidenz berichtet (AHRQ). Auch der vorliegende Bericht sieht auf Basis von RCT-Daten endpunktspezifische Vorteile für die GET. Der auffälligste Unterschied liegt in dem (teilweise deutlich) größeren Studienpool der vorgestellten HTA-Berichte im Vergleich zum vorliegenden Bericht. In den vorgestellten HTA-Berichten werden überwiegend Studien ausgewertet, in denen der PEM-Anteil der Studienpopulationen nicht berichtet wurde und welche somit nicht den Einschlusskriterien (PEM-Anteil mindestens 80 %) des vorliegenden Berichts entsprechen.

6.5 Überblick über die aktuellen Empfehlungen internationaler Leitlinien

In der Anhörung zum Vorbericht wurde deutlich, dass die Nutzensaussagen des vorliegenden Berichts vielfach als Empfehlungen für die untersuchten Interventionen missverstanden werden. Die Formulierung von Therapieempfehlungen ist jedoch in Deutschland den wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften im Rahmen von Leitlinien vorbehalten.

Leitlinien unterscheiden sich von HTA-Berichten wie dem vorliegendem Bericht durch die Formulierung von klaren Empfehlungen, z. B. hinsichtlich Diagnostik und Therapie. Darüber hinaus fließen in Leitlinien weitere Aspekte wie die klinische Expertise von Expertinnen und Experten sowie versorgungsstrukturelle Aspekte ein. Von Leitlinien kann in begründeten Fällen abgewichen werden. Die Anwendbarkeit einer Leitlinie oder einzelner Empfehlungen

muss in der jeweiligen Situation geprüft werden [143]. Dies ist umso mehr zu bedenken bei einer Erkrankung mit derart individuellen Ausprägungen wie ME/CFS.

S3-Leitlinie Müdigkeit

In der aktuellen S3-Leitlinie Müdigkeit (Stand 11/2022) [68] wurde der Abschnitt zu „Myalgische Enzephalomyelitis (oder Enzephalopathie) / Chronisches Fatigue-Syndrom (ME/CFS)“ verglichen mit der Vorgängerversion umfänglich überarbeitet. Unter anderem werden die Kriterien des IoM und des CCC, die Epidemiologie sowie die Versorgungssituation der Patientinnen und Patienten beschrieben. Aus verschiedenen Gründen wurde jedoch auf eine DEGAM-Leitlinie im engeren Sinne verzichtet und für vertiefende Informationen auf andere Quellen verwiesen.

Es wird 1 Empfehlung bezüglich der Diagnose gegeben:

- mittlere Empfehlungsstärke: Bei mindestens seit 3 Monaten anhaltender bisher ungeklärter Müdigkeit sollten die ME/CFS-Kriterien nach Institute of Medicine (IoM) eruiert werden, um eine Verdachtsdiagnose zu stellen, die nach 6 Monaten zu reevaluieren wäre.

Es werden 2 Therapieempfehlungen zu Verhaltenstherapie und / oder symptomorientierten aktivierenden Maßnahmen gegeben, bei denen ME/CFS ausdrücklich ausgenommen wird. Darüber hinaus wird 1 Therapieempfehlung konkret für ME/CFS gegeben:

- hohe Empfehlungsstärke: Bei ME/CFS soll keine körperliche Aktivierung auf Basis des Dekonditionierungskonzeptes angeboten werden. Zu beachten ist die Belastungsintoleranz mit unterschiedlicher Latenz. Eine Verhaltenstherapie kann angeboten werden, insbesondere zur Therapie von Begleitsymptomen.

Die Leitlinie Müdigkeit schließt sich zu großen Teilen den Therapieempfehlungen der aktuellen NICE-Leitlinie an (siehe unten). Die Ausführungen in der Leitlinie Müdigkeit zu ME/CFS enden mit einem Sondervotum von an der Leitlinienerstellung beteiligten Fachgesellschaften, in dem u. a. die starke Orientierung am NICE kritisiert wird. Weitere Details zum Sondervotum und die Repliken sind im Leitlinienreport [144] enthalten.

Auch vor dem Hintergrund der äußerst beschränkten Behandlungsoptionen erscheint eine solch absolute Negativempfehlung gemäß dem Patienten-Rechte-Gesetz fraglich. Dieses schreibt vor, bei der Aufklärung auch auf Alternativen hinzuweisen, wenn mehrere medizinisch gleichermaßen indizierte und übliche Methoden zu wesentlich unterschiedlichen Belastungen, Risiken oder Heilungschancen führen können, damit die Patientin oder der Patient eine „Entscheidung über die Einwilligung wohlüberlegt treffen kann“ [145].

Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

Die Ausführungen auf den Webseiten der US-amerikanischen CDC zu ME/CFS werden nicht als Empfehlungen im Sinne einer Leitlinie verstanden, weil dort Erklärungen (Disclaimer) angeben, dass die Inhalte dieser Webseiten nur zu Informationszwecken dienen.

Die CDC führen bezüglich der Behandlung von ME/CFS aus, dass jeder Aktivitäts- oder Trainingsplan sorgfältig und unter Einbeziehung der Patientinnen und Patienten erstellt werden muss. Während starkes aerobes Training bei vielen chronischen Krankheiten hilfreich sein kann, vertragen ME/CFS-Patientinnen und -Patienten ein solches Training nicht. Standardtrainingsempfehlungen für gesunde Menschen können gemäß CDC bei ME/CFS schädlich sein. Es sei jedoch wichtig, dass ME/CFS-Patientinnen und -Patienten Aktivitäten unternehmen, die sie tolerieren können [146].

NICE-2021-Leitlinie

Den Therapieempfehlungen der aktuellen NICE-Leitlinie für ME/CFS liegt der bereits beschriebene HTA-Bericht zugrunde (siehe Abschnitt 6.4). Neben den Evidenzreviews der Wirksamkeit nicht medikamentöser und medikamentöser Interventionen wie CBT und GET beinhaltet der HTA-Bericht auch ein Review zur Kosteneffektivität und ein Review qualitativer Studien zu Interventionserfahrungen jeweils bei nicht medikamentösen und medikamentösen Interventionen.

In den Empfehlungen der aktuellen Leitlinie des NICE zur **CBT** wird beschrieben, dass diese Therapie bei ME/CFS darauf abziele, das Wohlbefinden und die Lebensqualität zu verbessern. Eine CBT könne an ME/CFS erkrankten Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen dabei helfen, ihre Symptome zu bewältigen und den mit einer chronischen Krankheit verbundenen Stress zu verringern [5]. Zudem gibt die Leitlinie an, dass keine der durch NICE ausgewerteten Studien zur CBT Patientinnen und Patienten mit schwerer und sehr schwerer ME/CFS berücksichtigt. Eine CBT könne gemäß der Leitlinie auch für diese Patientengruppen von Vorteil sein, die Schwere der Symptome mache jedoch eine flexiblere und angepasste Anwendung der Behandlung nötig [84].

Mit Blick auf Programme für körperliche Aktivität oder Bewegung wie der **GET** wird festgestellt, dass einige Patientinnen und Patienten mit ME/CFS Programme zur körperlichen Betätigung als hilfreich empfinden, dass die Programme für einige keinen Unterschied machen und sie bei anderen die Symptome verschlimmern können [84]. Die Leitlinie kommt zu dem Schluss, dass ME/CFS-Patientinnen und -Patienten Programme, die eine stufenweise Steigerung der körperlichen Aktivität oder Bewegung vorsehen (z. B. GET), oder Programme, die auf Theorien der Dekonditionierung und der Vermeidung von Bewegung beruhen, nicht angeboten werden sollten [5].

Gemäß NICE-Leitlinie ist Pacing das wichtigste **Selbstmanagement**-Instrument, und es wird zur Stabilisierung des Aktivitätsniveaus einer Person auch häufig im Rahmen anderer Interventionen wie einer CBT eingesetzt. In der Leitlinie wird die Auffassung vertreten, dass die Evidenz bezüglich der besten Selbstmanagement-Strategie unklar ist. Nach der Erfahrung des Leitlinien-Komitees würden ME/CFS-Patientinnen und -Patienten ihre eigenen, individuellen Selbstmanagement-Strategien anwenden, ohne dass eine bestimmte Intervention erforderlich ist. In Anbetracht dessen spricht die Leitlinie keine Empfehlung für eine bestimmte Selbstmanagement-Strategie aus [84]. Es erkennt jedoch die Vorteile von Selbstmanagement-Strategien für ME/CFS-Patientinnen und -Patienten an. Die Leitlinie empfiehlt, dass ME/CFS-Patientinnen und -Patienten die Hilfsmittel nutzen, die sie bereits haben, wie z. B. Aktivitätsmesser. Es läge u. a. ein Mangel an Forschung im Bereich der Aktivitätsmanagement-Strategien vor [84]. Als Reaktion darauf hat die NICE-Leitlinie eine Forschungsempfehlung für Management-Strategien zum Selbst-Monitoring ausgesprochen (siehe Aufzählung unten).

Kritik an der Methodik der NICE-Leitlinienerstellung

Es sei darauf hingewiesen, dass von einigen Personen kritisiert wird, wie das NICE die Ergebnisse von einerseits den Evidenzreviews zur Wirksamkeit nicht medikamentöser und medikamentöser Interventionen und von andererseits der qualitativen Evidenz zu Interventionserfahrungen interpretiert hat. Nur wenige Wochen vor der Veröffentlichung der finalen Leitlinie gab es Rücktritte aus dem Leitlinienkomitee, was auf Meinungsverschiedenheiten innerhalb des Komitees über den endgültigen Inhalt der Leitlinie hindeutet [147]. Einer gemeinsamen Erklärung von führenden Medizinern von u. a. Royal Colleges im Vereinigten Königreich zufolge gibt es erhebliche Bedenken in der Ärzteschaft und bei einigen Patientengruppen hinsichtlich der Art und Weise, wie die Evidenz bewertet wurde. Darüber hinaus entspricht gemäß der Einschätzung dieser Expertengruppe die GET, wie sie in der NICE-Leitlinie definiert ist, nicht den personalisierten Übungsprogrammen („personalised paced exercise programmes“), die derzeit im National Health Service angewendet und als GET bezeichnet werden [148]. Laut Turner-Stokes und Wade hat das NICE sich dafür entschieden, die Evidenz für die GET und die CBT einfach herunterzuspielen, mit der besorgniserregenden Konsequenz, dass diese Interventionen in Zukunft nicht mehr zur Verfügung stehen würden, selbst für diejenigen, die davon profitieren könnten. Die NICE-Leitlinie könne daher unbeabsichtigte nachteilige Folgen für Patientinnen und Patienten haben [149]. Flottorp et al. führen aus, dass seit der Veröffentlichung der NICE-Leitlinie von 2007 weitere randomisierte Studien und systematische Übersichten zusätzliche Evidenz für die damaligen Positivempfehlungen von CBT und GET geliefert hätten. In der neuen NICE-Leitlinie von 2021 werde diese gestärkte Evidenz präsentiert, aber die Interpretation habe sich erheblich geändert. Das NICE habe entschieden, dass Evidenz aus klinischen Studien zu CBT und GET, die eine Verbesserung der subjektiven Symptome zeigen, als unzuverlässig angesehen werde. Das NICE würde sich bevorzugt auf anekdotische Evidenz aus Patientenbefragungen und

qualitativen Studien stützen und dadurch die beste verfügbare Forschungsevidenz außer Acht lassen. Flottorp et al. schließen sich Turner-Stokes und Wade darin an, dass die NICE-Leitlinie Patientinnen und Patienten Behandlungen vorenthalte, die ihnen helfen könnten [150].

6.6 Vergleich von CBT versus GET

Für den direkten Vergleich von CBT versus GET lagen ausschließlich Daten aus der Studie PACE vor. Weitere Daten oder relevante Studien zu diesem Vergleich über die Ergebnisse der Evidenzkartierung hinaus wurden nicht identifiziert. Zwar wurden in den PACE-Studiendokumenten selbst keine Effektaussagen zu diesem Vergleich getroffen. Folgt man jedoch den Berechnungen der Autorinnen und Autoren von NICE 2021 (Abschnitt E.2.7 in [76]), lag für keinen der analysierten Endpunkte zum längsten verfügbaren Follow-up ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsgruppen vor (siehe Abschnitt 4.3.2.2.1). Auf eine erneute detaillierte Darstellung der Ergebnisse zu diesem Vergleich wurde in den Nutzenbewertungen verzichtet, da kein Informationsgewinn gegenüber der Evidenzkartierung zu erwarten war.

6.7 Umgang mit kritischen Anmerkungen zu ME/CFS-Studien

Im Hinblick auf die Methodik und die Ergebnisse von ME/CFS-Studien findet sich eine Vielzahl an kritischen Publikationen insbesondere zur PACE-Studie. Die wesentlichen Aspekte, die wiederholt aufgeführt werden, diskutieren Friedberg et al. in einer Publikation aus 2020 [151]. Anhand dieser Punkte wird nachfolgend erläutert, wie die in diesem Bericht angewandte Methodik die Schwächen von Studien wie bspw. PACE berücksichtigt.

Argument „Fehlende Verblindung“

Friedberg et al. weisen auf die fehlende Verblindung von Studien zur CBT und GET hin und vermissen eine Berücksichtigung potenziell verzerrender Effekte bei den Ergebnissen der überwiegend von den Patientinnen und Patienten selbst berichteten subjektiven Endpunkte. Diese Kritik zielt insbesondere auf die PACE-Studie. Zudem würden die als objektiv bezeichneten Größen wie der 6-Minuten-Gehtest oder die soziale Teilhabe („return to work“) keine überzeugenden Ergebnisse liefern. Die Ergebnisse der subjektiven Endpunkte könnten allenfalls eine bessere Krankheitsbewältigung, Stressreduktion oder Akzeptanz der anhaltenden gesundheitlichen Einschränkungen abbilden, aber keine eindeutigen Verbesserungen bei physischen oder sozialen Funktionen.

Abgesehen davon, dass auch Krankheitsbewältigung und Stressreduktion durchaus relevante Verbesserungen für die Patientinnen und Patienten darstellen können, ist „Verblindung“ / „fehlende Verblindung“ in Nutzenbewertungen des Instituts immer ein Aspekt bei der Einschätzung des Verzerrungspotenzials [88]. In diesem Bericht wurde zum Beispiel der Studie PACE ein hohes Verzerrungspotenzial attestiert. Dies trägt in der endpunktübergreifenden

Gesamtabwägung aller Ergebnisse dazu bei, dass Aussagen zu Vor- und Nachteilen der CBT bzw. GET in die niedrigste Stufe der Aussagesicherheit eingeordnet wurden („Anhaltspunkt“).

Argument: „Inadäquate Einschlusskriterien“

Friedberg et al. hinterfragen die Nutzung der Oxford-Diagnosekriterien als Einschlusskriterium für PACE. Wie im vorliegenden Bericht dargelegt, kann eine anhand dieser Kriterien diagnostizierte Studienpopulation nur dann als relevant eingestuft werden, wenn zusätzlich eine PEM, als obligatorisches Symptom einer ME/CFS-Erkrankung, bei genügend Patientinnen und Patienten vorliegt. Das ist in PACE der Fall. Für rund 86 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer ist das Vorliegen des Symptoms PEM dokumentiert (siehe Tabelle 21).

Argument: „Definition des Endpunkts: Recovery“

Friedberg et al. stellen die Eignung des in PACE erhobenen kombinierten Endpunkts Recovery infrage. Die Autorinnen und Autoren weisen darauf hin, dass die Definition dieses Endpunkts entgegen der Benennung nicht auf eine vollständige Wiederherstellung der Gesundheit abzielte und die Responsekriterien dieses Endpunkts im Studienverlauf von PACE angepasst worden waren. In den vorliegenden Nutzenbewertungen wurden die Ergebnisse des Endpunkts Recovery aufgrund einer ungeeigneten Operationalisierung (u. a. Nutzung der Oxford- und CDC-Diagnosekriterien) nicht herangezogen.

Argument „Krankheitsmodell“

Im Hinblick auf das Krankheitsmodell weisen Friedberg et al. darauf hin, dass die in PACE zugrunde liegenden Theorien der Dekonditionierung und der angstbedingten Vermeidung von Bewegung dazu führten, dass die neurologischen, immunologischen, vegetativen und stoffwechselrelevanten Beeinträchtigungen der ME/CFS unberücksichtigt blieben und somit der Eindruck einer vorrangig psychischen Erkrankung vermittelt würde. Diese Kritik hat keinen Einfluss auf die Aussagen des vorliegenden Berichtes zu Vor- und Nachteilen von CBT bzw. GET als Add-on-Therapie zur (fach)ärztlichen Standardversorgung. Bei den Nutzenbewertungen des IQWiG werden zugrunde liegende Hypothesen über Wirkungsmechanismen bei der Bewertung von Nutzen und Schaden regelhaft nicht berücksichtigt.

Argument: „Fehlende Berücksichtigung von Patientenbefragungen“

Allgemein werden von Friedberg et al. die Beschränkung auf klinische Studiendaten und die unzureichende Berücksichtigung von Patienten- und Anwenderbefragungen zur Bewertung möglicher Schäden der CBT und GET kritisiert. Diese sollten insbesondere dann stärker berücksichtigt werden, wenn zwischen den klinischen Daten und den Ergebnissen der Befragungen erhebliche Abweichungen auftreten. Die Autorinnen und Autoren verweisen dafür auf eine Publikation eines ME/CFS-Betroffenenverbands in Irland [152], die zeigen würde, dass infolge von inadäquaten Ratschlägen zur Aktivitätssteigerung 50 % der Befragten

nicht nur keine Verbesserung empfanden, sondern häufig eine Verschlechterung ihres Gesundheitszustandes erfuhren.

Bei dieser Publikation handelt es sich um eine Sammelstatistik, die zusammengetragen wurde aus 9 Befragungen von ME/CFS-Patientinnen und -Patienten nach deren Eigeneinschätzung nach Anwendung einer GET oder CBT.

Mit der Betonung der Betroffenenbefragung blenden Friedberg et al. allerdings aus, dass auch solche Befragungen einer (derselben) kritischen methodischen Bewertung unterzogen werden müssen. Grundsätzlich sind Befragungen (Querschnittsstudien, retrospektive Vorher-Nachher-Untersuchungen) in der Regel methodisch ungeeignet, zuverlässige Aussagen zum Nutzen oder Schaden einer Behandlung abzuleiten [153]. Das liegt zum Beispiel daran, dass schon die Entscheidung zur Teilnahme oder Nichtteilnahme die Ergebnisse der Befragung verzerren kann. Bei ME/CFS kommt hinzu, dass sich natürlich auch bei der Selektion der Teilnehmenden an Befragungen die Frage stellt, nach welchem Kriterienkatalog (mit oder ohne PEM) die Diagnose der Teilnehmenden gestellt wurde. Zudem lassen sich aus der Publikation des irischen ME/CFS-Betroffenenverbands [152] auch keine Angaben zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (insbesondere PEM-Ereignissen) entnehmen. Erfasst wurden lediglich subjektive Verbesserungen bzw. Verschlechterungen: In den zitierten Patientenbefragungen zur GET gaben zwischen 28,1 % und 82,0 % (MW: 51,2 %) der über 4000 Befragten an, dass sich ihr Zustand nach einer GET verschlechtert hat, aber auch zwischen 13,1 % und 60,8 % (MW: 32,2 % bis 32,9 %) der Befragten an, dass sich ihr Zustand verbessert hat. In den Patientenbefragungen zur CBT gaben zwischen 7,1 % und 38,0 % (MW: 19,9 %) der gut 1800 Befragten an, dass sich ihr Zustand nach der CBT verschlechtert hat und zwischen 7,0 % und 56,9 % (MW: 28,6 %) der Befragten an, dass sich ihr Zustand verbessert hat.¹

Die Ergebnisse der in der Anhörung zum Vorbericht eingereichten aktuelleren Patientenbefragungen wie Geraghty 2019 [154] oder OxCATTS 2019 [155] gehen für beide Interventionen in eine ähnliche Richtung. Die Informationen lassen jedoch entsprechend ebenfalls keine verlässliche Quantifizierung des Schadenspotenzials der Therapien zu.

Insgesamt lässt sich anhand dieser Aspekte zeigen, dass die vom IQWiG allgemein und in diesem Bericht angewandte Methodik ausdrücklich darauf ausgerichtet ist, methodische Stärken und Schwächen verschiedener Studien bei Studienauswahl und der Bewertung der Ergebnisse zu berücksichtigen. Dies trifft, unabhängig von der Richtung der jeweiligen Ergebnisse, grundsätzlich auf alle Studien zu.

¹ Die angegebenen Wertebereiche in Prozent wurden aus der vorliegenden Publikation Kindlon 2011 extrahiert. Die angegebenen Mittelwerte wurden im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht von dem Studienautor eingereicht. Die Berechnungsmethode wurde nicht angegeben.

6.8 Nachverfolgung der Patientenberichte über mögliche schwerwiegende Schäden durch aktivierende Therapien

Zur Bewertung der Vor- und Nachteile der GET haben sich Widersprüche ergeben, die im Rahmen dieses Berichts nicht aufgelöst werden konnten. Auf der einen Seite weisen die Ergebnisse der bewerteten Studien darauf hin, dass GET für einzelne Endpunkte Vorteile hat. Die Ergebnisse geben dabei keinen Hinweis auf schwerwiegende Nachteile (siehe Abschnitte 5.6 und 6.2). Auch Befragungen von Betroffenen zu Vor- und Nachteilen von aktivierenden Therapien wie der GET ergeben kein klar negatives oder positives Bild: Jeweils größere Teilgruppen berichten über Verschlechterungen, andere über Verbesserungen (siehe Abschnitt 6.7).

Im Kontrast dazu stehen im Rahmen der Anhörung zum Vorbericht als Stellungnahme eingereichte Patientenberichte, die zum Beispiel im Rahmen einer Reha erlebte aktivierende Therapien als Grund für schwerwiegende gesundheitliche Verschlechterungen angaben (siehe Abschnitt 5.7).

Dieses Schadenspotenzial wird auch von Fachgesellschaften und Fachleuten des Feldes gesehen (siehe Dokumentation der Anhörung). Es bleibt deshalb unverständlich, warum diese Berichte der Patientinnen und Patienten bislang nicht dazu geführt haben, das Schadenspotenzial der in Deutschland praktizierten Behandlungen mit dem Ziel einer Aktivierung systematisch zu untersuchen (siehe Abschnitt 5.7).

Eine solche Untersuchung sollte neben einer ausführlichen Anamnese insbesondere folgende Informationen an einer geeigneten Gruppe von Patientinnen und Patienten mit ME/CFS erheben:

- Welche Behandlungen mit dem Ziel der Aktivierung haben stattgefunden? Welche Elemente haben diese Behandlungen umfasst?
- Welche anderen Behandlungen haben die Patientinnen und Patienten erhalten?
- Wie groß ist der Anteil der Patientinnen und Patienten mit ME/CFS, die diese Behandlungen erhalten haben, ohne dass es zu unerwünschten Ereignissen kam?
- Wurde die Erkrankung der Patientinnen und Patienten mittels aktueller Diagnosekriterien festgestellt?

Um Vergleiche zu ermöglichen, sollten sowohl Patientinnen und Patienten untersucht werden, die nach einer GET über eine dauerhafte Verschlechterung ihrer Erkankung berichten als auch solche, die über keine Nachteile berichten.

7 Fazit

Myalgische Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) bezeichnet eine komplexe und chronische Erkrankung, die in sehr schweren Fällen zu dauerhafter Pflegebedürftigkeit führen kann. Die Definition und Diagnose von ME/CFS ist aus verschiedenen Gründen schwierig. Dazu zählen die vielschichtige Symptomatik und das Fehlen eines etablierten Biomarkers. International werden verschiedene Kriterienkataloge zur Diagnose vorgeschlagen, die alle rein symptom-basiert sind. Nach jüngeren Kriterienkatalogen zur Diagnose ist ME/CFS insbesondere durch das Leitsymptom der Symptomverschlimmerung nach Anstrengung (Post-exertional Malaise [PEM]) gekennzeichnet, hinzu kommen verschiedene Symptome wie eine schwere und anhaltende Fatigue, Schmerzen, Schlafstörungen und kognitive Störungen.

Überträgt man die Prävalenzschätzungen von 4 Studien auf Basis von Kriterienkatalogen mit dem Leitsymptom PEM direkt auf die deutsche Bevölkerung, lässt sich die Anzahl von Patientinnen und Patienten mit ME/CFS in Deutschland in einer Größenordnung von etwa 140 000 bis etwa 310 000 schätzen. Es erscheint plausibel anzunehmen, dass es infolge der SARS-CoV-2-Pandemie zu einem Anstieg der ME/CFS-Prävalenz kommen kann, da Post-COVID-Patientinnen und Patienten teilweise die ME/CFS-Diagnosekriterien erfüllen.

Obwohl die Erkrankung 1969 in die Internationale Klassifikation der Krankheiten (ICD) aufgenommen wurde, sind bis heute – trotz Forschung in verschiedenen Bereichen – die Ursachen der Krankheit ungeklärt.

Die bestehende diagnostische Unschärfe und damit schwierige Abgrenzung von anderen Erkrankungen sowie die begrenzte Berücksichtigung der Erkrankung in der Ausbildung der Gesundheitsberufe behindern eine bedarfsgerechte Versorgung.

Evidenzkartierung und Nutzenbewertung

Zur Evidenzkartierung wurden auf der Grundlage einer aktuellen und hochwertigen systematischen Übersicht insgesamt 85 RCTs zu nicht medikamentösen bzw. zu medikamentösen Therapieoptionen identifiziert. Allerdings wurden bei 77 dieser Studien weder Kriterienkataloge zur Diagnose mit PEM als heute obligatorisch angesehenem Bestandteil verwendet, noch ist der Anteil der jeweiligen Population mit PEM berichtet. Damit ist zweifelhaft, inwieweit tatsächlich Patientinnen und Patienten mit ME/CFS an diesen Studien teilgenommen haben. Die Evidenzkartierung wurde deshalb auf die verbleibenden 8 Studien beschränkt. Aus diesen Studien ließen sich Aussagen zu den 7 Interventionen kognitive Verhaltenstherapie (CBT), Aktivierungstherapie (GET), Selbstmanagement (Pacing), Lightning Process, Vitamin D, Valganciclovir und Rituximab machen, vor allem im Vergleich zur Standardversorgung. Lediglich zu CBT und GET zeigten sich in jeweils 2 Studien statistisch

signifikante Effekte zugunsten der Intervention im Vergleich zur Standardversorgung. Für diese beiden Interventionen wurden eigene Nutzenbewertungen durchgeführt.

Für Patientinnen und Patienten mit leichtem bis moderatem ME/CFS-Schweregrad ließ sich in den Nutzenbewertungen auf Basis von 2 randomisierten Studien für einen kurz- und mittelfristigen Zeitraum ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) für einen Nutzen der CBT im Vergleich zur (fach)ärztlichen Standardversorgung (SMC) feststellen. Für einen längerfristigen Zeitraum liegt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen der CBT im Vergleich zur SMC vor. Eine Nutzensaussage für die Anwendung der CBT bei Patientinnen und Patienten mit höherem ME/CFS-Schweregrad ist aufgrund fehlender Daten nicht möglich.

Für den Vergleich der GET gegen die SMC war für Patientinnen und Patienten mit leichtem bis moderatem ME/CFS-Schweregrad zusammenfassend keine verlässliche Abwägung von Nutzen und Schaden der GET möglich. Die vorliegenden Studiendaten weisen zwar auf Vorteile der GET für einzelne Endpunkte hin, das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen kann jedoch nicht abschließend beurteilt werden. Zum einen wurde dieses Risiko in der Anhörung zum Vorbericht herausgestellt, wobei unklar blieb, ob sich diese Berichte auf eine nicht sachgemäße Anwendung der GET beziehen. Zum anderen sind die in den vorliegenden Studien erhobenen Daten nicht ausreichend aussagefähig, um einen relevanten Nachteil durch schwerwiegende Nebenwirkungen der GET auszuschließen. Eine Nutzensaussage für die Anwendung der GET bei Patientinnen und Patienten mit höherem ME/CFS-Schweregrad ist aufgrund fehlender Daten nicht möglich.

Gesundheitsinformation

Aus der Ermittlung von Erfahrungen von Patientinnen und Patienten mit ME/CFS ließen sich umfangreiche Schlussfolgerungen zu Informationsbedürfnissen, zu Sichtweisen und Erfahrungen ableiten. Patientinnen, Patienten und ihre Angehörigen berichten sowohl in der gesundheitlichen Versorgung als auch im beruflichen und privaten Umfeld über viele Missverständnisse, Hürden und Stigmatisierungen, die eine zusätzliche Belastung bedeuten.

Diese Ergebnisse waren Ausgangspunkt für die Erstellung der Gesundheitsinformation. Zur inhaltlichen Beantwortung der aufgeworfenen Fragen wurden vornehmlich die Ergebnisse der Berichtsteile aktueller Wissensstand, Evidenzkartierung von Therapieoptionen und Nutzenbewertungen herangezogen. Die Gesundheitsinformation umfasst 4 Texte, die einen Überblick über die Erkrankung geben und für Betroffene und Angehörige insbesondere die Themen „Diagnose“, „Behandlung“ und „Unterstützung im Alltag“ vertiefen. Sie können zudem in der breiten Öffentlichkeit das Verständnis für Menschen mit ME/CFS befördern.

Handlungsempfehlungen

Zur Verbesserung der Versorgung und der allgemeinen Lebenssituation von Patientinnen und Patienten mit ME/CFS sollten verschiedene Elemente kombiniert werden. Dazu gehört

kurzfristig die Verstärkung von sachlicher Aufklärung sowohl für Betroffene als auch für die breite Öffentlichkeit und die Integration entsprechender Lehrinhalte in die Aus- und Weiterbildung von Gesundheitsberufen.

Voraussetzung für erfolgversprechende Forschung ist die Festlegung und internationale Konsentierung der Diagnosekriterien mit möglichst klaren diagnostischen Parametern. Darauf aufbauend sind verstärkte Forschungsanstrengungen zur Klärung der Ätiologie, zur Therapie von ME/CFS und zur Gestaltung der Versorgung angezeigt. Auf allen diesen Gebieten gibt es zurzeit zu wenig interdisziplinäre Forschung. Im Rahmen geeigneter Studien sollte aber dem Potenzial für einen Nutzen und ebenso möglichen Schäden von aktivierenden Therapien wie der GET nachgegangen werden. Dabei sollte auch geklärt werden, ob ein Schadenspotenzial primär auf eine nicht sachgerechte Ausgestaltung der Therapie der Betroffenen im Einzelfall zurückzuführen ist. Eine erste Studie zur Verbesserung der Versorgung mit einem speziell auf ME/CFS angepassten Rehabilitationskonzept ist in Deutschland bereits gestartet. Vor dem Hintergrund fehlender Evidenz erscheint es darüber hinaus geboten, in vergleichenden Studien den Nutzen und Schaden von Pacing zu untersuchen.

Bis zum Vorliegen ausreichender Studienergebnisse ist die Entscheidung für oder gegen eine spezifische, insbesondere aktivierende Therapie umso mehr individuell nach adäquater Aufklärung über mögliche Vor- und Nachteile sowie unter Berücksichtigung persönlicher Präferenzen zu treffen.

Details des Berichts

A1 Projektverlauf

A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) hat am 11.02.2021 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt, den aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand zum Thema ME/CFS fachlich und allgemein verständlich aufzuarbeiten.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Am 12.05.2021 wurden Betroffene zur Diskussion von Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungszielen konsultiert.

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 23.06.2021 wurde am 30.06.2021 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 11.08.2021 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Berichtsplan wurden am 22.09.2021 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Dokumentation der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Eine Überarbeitung der Methoden des Berichtsplans war nicht notwendig.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht in der Version 1.0 vom 06.10.2022, wurde am 13.10.2022 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 27.11.2022 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum Vorbericht wurden am 12.12.2022 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die wesentlichen Argumente aus den Stellungnahmen zum Berichtsplan und zum Vorbericht werden in Kapitel A5 „Würdigung der Anhörungen“ des vorliegenden Abschlussberichts gewürdigt.

Der vorliegende Abschlussbericht beinhaltet die Änderungen, die sich aus den Anhörungen ergeben haben (siehe Abschnitt A1.2).

Im Anschluss an die Anhörung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der innerhalb von 4 Wochen nach Übermittlung an das BMG auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht auf der Website des IQWiG bereitgestellt.

A1.2 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

A1.2.1 Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan 1.0

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Vorbericht:

- Spezifizierung des Kapitels A2: Nach Veröffentlichung der Allgemeinen Methoden 6.1 wurde der Bericht auf Grundlage dieser aktuellen Version erstellt [88].
- Im Berichtskapitel Hintergrund wurden die klinischen Angaben zur Erkrankung (bspw. zur Symptomatik oder Ätiologie) gelöscht. Diese sind Ergebnisse des Berichtsteils des aktuellen Wissensstands und im Vorbericht an entsprechender Stelle dargestellt (siehe Abschnitt 4.2).
- Spezifizierung des Abschnitts A2.1.1.1: Hinsichtlich des Einschlusskriteriums für die Population erfolgten die folgenden Spezifizierungen:
 - Die Einschlusskriterien E1a, E1b, E1c und E1d für den Einschluss von Quellen in den Bericht wurde folgendermaßen konkretisiert: Um vom Bestehen der Erkrankung ME/CFS ausgehen zu können, muss eine Diagnosestellung nach Kriterienkatalogen berichtet worden sein, welche die PEM als obligatorisches Symptom der Erkrankung beschreiben (bspw. im Sinne der CCC- oder der IoM-Kriterien). Sollte eine Diagnosestellung gemäß einem Kriterienkatalog erfolgen, welcher die PEM nicht als obligatorisches Symptom beschreibt, müssen für einen Studieneinschluss – sofern keine Analysen der Teilpopulation der Studie mit PEM vorliegen – zusätzliche Angaben zum Anteil der jeweiligen Population mit einer PEM-Symptomatik gemacht werden, die darauf schließen lassen, dass zumindest für 80 % der Population eine als ME/CFS zu klassifizierende Erkrankung vorliegt.
 - In Ausnahmefällen wurden im Berichtsteil des aktuellen Wissensstands Studien mit einem verletzten Einschlusskriterium E1a eingeschlossen und herangezogen. Zum einen wurden Studienpopulationen ohne sichere PEM-Diagnose herangezogen, sofern begründet die Annahme getroffen werden konnte, dass sich die grundsätzlichen Aussagen der Studien zwischen Populationen mit und ohne sichere PEM-Diagnose übertragen lassen (bspw. Berichtsabschnitt 4.2.2.2 zur Symptomatik) oder sofern die Studienergebnisse eine Gegenüberstellung von Patientinnen und Patienten mit und ohne PEM erlauben (siehe bspw. Berichtsabschnitt 4.2.2.5 zur Epidemiologie). Zum anderen wurden auch Quellen auf Basis einer gesunden Normalbevölkerung eingeschlossen, wenn an dieser die Entwicklung einer ME/CFS-Erkrankung untersucht wurde. Dies betraf den Berichtsabschnitt 4.2.2.4 zur Ätiologie.
- Spezifizierung des Abschnitts A2.1.2: Hinsichtlich der gemeinsamen Informationsbeschaffung zum aktuellen Wissensstand, zur Evidenzkartierung von

Therapieoptionen und zur Gesundheitsinformation erfolgten die folgenden Spezifizierungen:

- Für die umfassende bibliografische Recherche nach systematischen Übersichten erfolgte eine Einschränkung auf Quellen mit einem Publikationsdatum ab 2018 und jünger. Für den Fall, dass es zu bestimmten Themengebieten keine oder nicht ausreichende Informationen aus aktuellen systematischen Übersichten gab, wurden Ergebnisse weiterer Quellen mit einem Publikationsdatum vor 2018 berücksichtigt. Diese zeitliche Einschränkung wurde vorgenommen, weil die Aktualität der Evidenz zum Thema ME/CFS für die Erarbeitung aller Teile dieses Berichts – insbesondere für den aktuellen Wissensstand – wesentlich ist.
- Zur Ergänzung der umfassenden bibliografischen Recherche nach systematischen Übersichten erfolgte für das Themengebiet „Versorgungssituation in Deutschland“ des aktuellen Wissensstands eine fokussierte Recherche nach Primärstudien. Die Auswahl der Quellen wurde durch 1 Person vorgenommen, die Qualitätssicherung des Ergebnisses erfolgte durch eine 2. Person.
- Zur Ergänzung der umfassenden bibliografischen Recherche nach systematischen Übersichten erfolgte für das Themengebiet „Ätiologie“ des aktuellen Wissensstands (siehe Abschnitt 4.2.2.4) eine orientierende Suche nach aktueller Primärliteratur. Diese ergänzende Suche erfolgte, weil aufgrund fehlender Angaben in den systematischen Übersichten nicht sicher angenommen werden kann, dass es sich um die Zielpopulation des vorliegenden Berichts handelt. Es wurden überwiegend Studien mit einem Publikationszeitdatum ab 2018 und jünger berücksichtigt. Die Auswahl der Quellen wurde durch 1 Person vorgenommen, die Qualitätssicherung des Ergebnisses erfolgte durch eine 2. Person.
- Bei der fokussierten systematischen Recherche nach qualitativen Studien zur Ermittlung von Erfahrungen und des Informationsbedarfs wurden ausschließlich Studien eingeschlossen, die ab 2018 publiziert wurden.
- Änderung des Abschnitts A2.1.3: Hinsichtlich der Qualitätsbewertung der Quellen erfolgten die folgenden Änderungen:
 - Eine Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Quellen erfolgt für die Berichtsteile der Evidenzkartierung und der Nutzenbewertungen. Eine Qualitätsbewertung der herangezogenen Quellen des aktuellen Wissensstands wurde als nicht erforderlich angesehen, da die Ergebnisse in diesem Berichtsteil deskriptiven Charakter haben und aus diesen keine Empfehlungen abgeleitet werden.
 - In der Evidenzkartierung erfolgte lediglich eine Qualitätsbewertung der systematischen Übersicht, die als Evidenzgrundlage diente. Die Qualität der anderen

eingeschlossenen, aber nicht herangezogenen Quellen wurde nicht bewertet, weil aus diesen Quellen keine Ergebnisse dargestellt wurden.

- Spezifizierung des Abschnitts A2.1.3:
 - Die Bewertung der allgemeinen Qualität von systematischen Übersichten erfolgte anhand des validierten Qualitätsindex von Oxman und Guyatt. Die Bewertung umfasst bspw. die Prüfung, ob die Informationsbeschaffung und die Studienselektion angemessen durchgeführt wurden. Weiterhin wurde geprüft, ob die für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene verwendeten Instrumente oder Kriterien ausreichend erscheinen und die Ergebnisse dieser Bewertung für alle eingeschlossenen Studien vollständig berichtet werden. Ist dies nicht der Fall, wird die Qualität der systematischen Übersichten aufgrund methodischer Mängel herabgestuft.
 - Die Darstellung der Ergebnisse im Berichtsteil des aktuellen Wissensstands erfolgt als narratives Review durch eine Auswahl der Kernergebnisse aus den herangezogenen Quellen zu den Themen Begriffsbestimmung, Beschwerden / Symptome, Diagnostik, Ätiologie / Ursachen sowie epidemiologische und versorgungsrelevante Aspekte.
- Änderung des Abschnitts A2.2: Es erfolgte eine Umbenennung des Abschnitts „Evidenzkartierung versorgungsrelevanter Therapieoptionen“ in „Evidenzkartierung von Therapieoptionen“, da es – abgesehen von einer symptomatischen Behandlung – derzeit keine etablierte Therapie für ME/CFS gibt.
- Änderung des Abschnitts A2.2.1.3: In der Evidenzkartierung wurden aus Gründen der Vollständigkeit alle in der systematischen Übersicht, die als Evidenzgrundlage diente, berichteten Endpunkte extrahiert. Es wurde demnach keine Auswahl von Endpunkten und keine eigene Beurteilung hinsichtlich der Patientenrelevanz (Einschlusskriterium E6b) vorgenommen.
- Änderung der Abschnitte A2.2.1.3 und A2.3.1.3: In den Berichtsteilen der Evidenzkartierung von Therapieoptionen und der Nutzenbewertungen werden schadensbezogene Endpunkte wie bspw. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter der Endpunktkategorie-Bezeichnung „Nebenwirkungen“ statt „unerwünschte Ereignisse“ dargestellt.
- Spezifizierung des Abschnitts A2.3.1.2: Basierend auf den Ergebnissen der Evidenzkartierung wurden mittels der folgenden 2 Kriterien 2 Therapieverfahren ausgewählt, um für diese jeweils eine Nutzenbewertung durchzuführen: (1) Es wurden mindestens 2 RCTs zur klinischen Wirksamkeit identifiziert und (2) in mindestens einer dieser beiden RCTs zeigen sich statistisch signifikante Effekte zugunsten der Intervention.

- Spezifizierung des Abschnitts A2.3.1.5: In den Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertungen erfolgte keine Einschränkung hinsichtlich der Studiendauer.
- Spezifizierung des Abschnitts A2.3.2.1: Die Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung der Basis-SÜ erfolgte in Anlehnung an AMSTAR, Item 3 [156].
- Spezifizierung des Abschnitts A2.3.3.3: Es wurde folgende Passage zum Vorgehen bei Metaanalysen ergänzt [Spezifizierung in eckigen Klammern]: Ergibt der Heterogenitätstest [für eine Situation, in der die Effektschätzung gemäß Modell mit zufälligen Effekten durchgeführt wird,] ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$), wird im Fall von mindestens 5 Studien nur das Prädiktionsintervall dargestellt.
- Spezifizierung des Abschnitts A2.3.3.6: Für die Ableitung der Beleglage wurden die verwertbaren Daten nach Auswertungszeiträumen in kurz-, mittel- und längerfristig gruppiert dargestellt. Hierbei wurden Daten mit Beobachtungszeiten bis zu 6 Monaten als kurzfristige Ergebnisse, von mehr als 6 und bis zu 15 Monaten als mittelfristige Ergebnisse und darüber hinaus als längerfristige Ergebnisse betrachtet.
- Änderung des Abschnitts A2.4.4: Es erfolgte keine qualitative Nutzertestung der Gesundheitsinformation vor Veröffentlichung des Vorberichts. Ursächlich hierfür war die im Projektverlauf getroffene Entscheidung, 2 Nutzenbewertungen zu erstellen. Da die Ergebnisse der Nutzenbewertungen erst nach deren Fertigstellung in die Informationsmaterialien eingearbeitet werden können, war eine Nutzertestung der Gesundheitsinformation vor Veröffentlichung des Vorberichtes nicht zielführend. Des Weiteren erschien es im Hinblick auf die Betroffenen einbindung als sinnvoller, die Nutzertestung und das Stellungnahmeverfahren zum Vorbericht zeitgleich durchzuführen. Folglich fand die Nutzertestung der Gesundheitsinformation nach der Veröffentlichung des Vorberichts statt.

A1.2.2 Abschlussbericht im Vergleich zum Vorbericht

Neben redaktionellen Änderungen ergaben sich im Projektverlauf folgende Spezifizierungen oder Änderungen im Abschlussbericht:

- In der Nachrecherche nach systematischen Übersichten wurden für die Berichtsteile aktueller Wissensstand und Gesundheitsinformation weitere Quellen eingeschlossen.
- Nach Veröffentlichung der aktuellen Versionen der S1-Leitlinie „Long-/Post-COVID“ und der S3-Leitlinie „Müdigkeit“ wurden die diesbezüglichen Angaben im Bericht aktualisiert.
- Änderung des Abschnitts 4.2.2 Ergebnisse zu Themen des aktuellen Wissensstand und Kapitel A4 Auswahl von Studien aus der aktuellen Forschung zur Ätiologie von ME/CFS: Die Texte wurden um Angaben aus weiteren Quellen aus den bibliografischen Recherchen und weiteren Informationsquellen ergänzt (siehe auch Abschnitt A3.1).

- Änderung des Abschnitts 4.3 Evidenzkartierung: „(Schwerwiegende) Nebenwirkungen“ wurden in „behandlungsbedingte (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse“ umbenannt.
- Änderung des Kapitel 5 Nutzenbewertung:
 - Die Ergebnisse zur Schlafqualität wurden um eine Auswertung zum Zeitpunkt 12 Wochen ergänzt.
 - Die Ergebnisse zum psychischen Status wurden um Ergebnisdaten der HADS Subskalen zum Zeitpunkt 12 Wochen ergänzt.
 - Der Abschnitt zu „Informationen zu den Ersetzungsverfahren“ (ehemals Abschnitt 5.6) wurde in Abschnitt 5.3 zu den Charakteristika der in den Bericht eingeschlossenen Studien verschoben.
- Änderung des Abschnitts A2.4.4 Nutzertestungen: Es wurde keine eigene Nutzertestung mit Expertinnen und Experten durchgeführt. Durch die externen Sachverständigen war fachliche Expertise bereits in die Erstellung der Informationsmaterialien eingebunden. Für eine breitere Kommentierung der Entwürfe durch Expertinnen und Experten wurde das Stellungnahmeverfahren genutzt.

Spezifizierungen und Änderungen, die sich aus der Anhörung zum Vorbericht ergaben

- Spezifizierungen und Änderungen des Abschnitts 4.2 Aktueller Wissenstand:
 - Im Abschnitt Beschwerden / Symptome wurden die Texte zu den Symptomen PEM, Schmerzen und Fatigue spezifiziert und ergänzt, erfolgte eine getrennte Beschreibung der ME/CFS-Schweregrade „schwer“ und „sehr schwer“ und es wurden weitere Begleiterkrankungen ergänzt.
 - Die Aussagen zum Fehlen eines Biomarkers, welcher die Diagnose unterstützt, wurde um Literaturangaben ergänzt.
 - Der Abschnitt zur Diagnostik wurde um Angaben zur Differenzialdiagnostik und mit einer Literaturreferenz aus der bibliografischen Nachrecherche ergänzt.
 - Der Abschnitt zur Erfassung der PEM wurde um die Nennung der Handkraftmessung als weiteres Beispiel eines objektiven Bewertungsinstruments sowie um eine Erläuterung des kardiopulmonalen Belastungstests (CPET) bei ME/CFS-Patientinnen und -Patienten ergänzt.
 - Die Schätzungen zur Prävalenz von ME/CFS wurden im Kapitel epidemiologische und versorgungsrelevante Aspekte durch die Angaben zu den Studien Crawley 2011, Jason 1999 und Jason 2020 ergänzt.
 - Zum Zusammenhang zwischen ME/CFS und COVID-19 wurde ergänzt, dass eine Steigerung der Prävalenzschätzungen von ME/CFS nach SARS-CoV-2-Infektionen

plausibel erscheint, eine genaue Quantifizierung über die Höhe der Steigerung aber nicht möglich ist.

- Im Berichtskapitel versorgungsrelevante Aspekte wurde ergänzt, dass Patientinnen und Patienten häufig die Erfahrung machen, dass viele Ärztinnen und Ärzte die Erkrankung ME/CFS nicht kennen. Der Berichtsabschnitt zu versorgungsrelevanten Aspekten in Deutschland wurde um die Punkte zur Stärkung der Versorgung von ME/CFS-Patientinnen und -Patienten (insbesondere der schwer und sehr schwer Erkrankten) wie die Möglichkeit einer telemedizinischen Versorgung oder die spezifische Fallpauschalen ergänzt.
- Spezifizierungen und Änderungen des Abschnitts 4.3 Evidenzkartierung:
 - In der Anhörung zum Vorbericht wurde deutlich, dass es Missverständnisse hinsichtlich der Vorgehensweise sowohl des NICE bei den Evidenzreviews als auch des IQWiGs bei der Evidenzkartierung gibt. Daher wurde die Methodik des Studieneinschlusses von NICE und IQWiG sowie der Bewertung der Studienqualität durch das NICE genauer beschrieben.
 - Für die in der Evidenzkartierung herangezogenen Studien wurde ergänzt, dass das NICE die jeweiligen Methoden zur Beurteilung / Diagnose der Zielerkrankung als adäquat bewertet hat.
- Spezifizierungen und Änderungen des Kapitels 5 Nutzenbewertung:
 - Die Inhalte der Interventionen CBT und GET wurden auf Basis der Angaben der entsprechenden Therapiemanuale der Studien PACE und GETSET detaillierter beschrieben.
 - In den Berichtsabschnitten zu den Ergebnissen patientenrelevanter Endpunkte wurden die Begriffe Nutzen und Schaden durch Vorteil und Nachteil ersetzt.
 - Die Ergebnisse zur körperlichen Leistungsfähigkeit wurden um Ergebnisdaten zum Self-paced Step Test zum Zeitpunkt 12 Wochen und 6MWT zum Zeitpunkt 24 Wochen ergänzt. Zudem werden die Ergebnisse der Borg-Skala erwähnt.
 - Es wurde ein neuer Abschnitt 5.7 „Bewertung der im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Argumente zur GET“ ergänzt.
 - In Abschnitt 5.8 wurden die Nutzen-Schaden-Abwägung und die Landkarte der Beleglage überarbeitet.
- Spezifizierungen und Änderungen des Kapitels 6: Die Diskussion / Einordnung des Arbeitsergebnisses wurde umfangreich überarbeitet.
- Spezifizierungen und Änderungen des Kapitels 0: Das Fazit wurde an die überarbeiteten Berichtsergebnisse angepasst.

- Spezifizierungen und Änderungen des Kapitels A9 Gesundheitsinformation:
 - Die Unsicherheit der Evidenzlage wird an verschiedenen Stellen beschrieben. Auf die Bedeutung der individuellen Situation beim Umgang mit der Erkrankung wird hingewiesen. Zudem geben die Gesundheitsinformationen keine Behandlungsempfehlungen, sondern beschreiben die vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten.
 - Die Bezeichnung von ME/CFS als „körperliche Erkrankung“ wurde angepasst.
 - Es wurde deutlicher gemacht, dass mögliche Untersuchungen bei verschiedenen Fachrichtungen (u. a. auch der Psychosomatik) der Differenzialdiagnostik dienen können.
 - Der Abschnitt „Rehabilitation“ sowie der Abschnitt zu CBT und sozialer Teilhabe wurden umformuliert.
 - Die Beschreibung des Beschwerdebildes wurde überarbeitet. Dabei wurde das Kernsymptom PEM stärker hervorgehoben.
 - Die Hinweise zur Schlafhygiene wurden umformuliert. Es wird stärker betont, dass einzelne Empfehlungen potenziell ungeeignet für (einen Teil der) Menschen mit ME/CFS sind. Die mögliche Abklärung anderer Schlafstörungen wurde ergänzt.
 - Die Beschreibung der Schweregrade wurde entsprechend der NICE-Leitlinie angepasst [5].
 - Die Beschreibung von Aktivierungstherapie bzw. GET wurde angepasst. Der Begriff „Graded Exercise Therapy (GET)“ wurde ergänzt, um diese Intervention deutlicher vom Pacing abzugrenzen. Auch die Beschreibung der CBT wurde angepasst.
 - Die Aussagen zu körperlicher Aktivierung wurden entsprechend der Änderungen vom Vorbericht zum Abschlussbericht angepasst.

A2 Methodik gemäß Berichtsplan 1.0

Die folgenden Abschnitte geben den Wortlaut der Berichtsmethodik aus dem Berichtsplan wieder. Über diese Methodik hinausgehende Spezifizierungen oder Änderungen der Methoden im Projektverlauf werden in Abschnitt A1.2 erläutert. Im folgenden Text wird an den entsprechenden Stellen auf diesen Abschnitt verwiesen.

Der Bericht wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 6.0 [157] erstellt. Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf (siehe Abschnitt A1.2).

A2.1 Aktueller Wissensstand

A2.1.1 Kriterien für den Einschluss von Quellen in die Untersuchung

A2.1.1.1 Population

Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

In den aktuellen Wissensstand werden Quellen aufgenommen, die Ergebnisse zu der Zielpopulation Patientinnen und Patienten mit ME/CFS berichten. Um vom Bestehen dieser Erkrankung ausgehen zu können, muss eine nachvollziehbare Diagnosestellung (bspw. im Sinne der Kanadischen Konsenskriterien [18]) berichtet worden sein oder es müssen andere Angaben gemacht werden, die darauf schließen lassen, dass eine als ME/CFS zu klassifizierende Erkrankung vorliegt.

A2.1.1.2 Themen

Für den Einschluss von Quellen zum aktuellen Wissensstand ist es notwendig, dass diese Ergebnisse zu mindestens einem der folgenden Themen berichten:

- Beschwerden / Symptome
- Ätiologie / Ursachen
- epidemiologische und versorgungsrelevante Aspekte
- Diagnostik

Die Methodik der Aufarbeitung der Evidenz zu Therapieoptionen wird in den Abschnitten A2.2 und A2.3 thematisiert.

A2.1.1.3 Studientypen

Als maßgebliche Basis für die systematische Aufarbeitung des aktuellen Wissensstands werden systematische Übersichten von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) und von Studien zur diagnostischen Güte, evidenzbasierte Leitlinien, Health-Technology-Assessment(HTA)-

Berichte und Overviews of Reviews eingeschlossen (siehe Abschnitt 9.2 der Allgemeinen Methoden 6.0 [157]).

In begründeten Einzelfällen werden, falls notwendig, auch weitere Dokumente wie Primärstudien oder systematische Übersichten von Beobachtungsstudien eingeschlossen (siehe Abschnitt A2.1.2.2).

A2.1.1.4 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

A2.1.1.5 Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien

Zusammengefasst ergeben sich folgende Einschlusskriterien:

Tabelle 51: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Quellen zum aktuellen Wissensstand

Einschlusskriterien	
E1a	Patientinnen und Patienten mit ME/CFS (siehe auch Abschnitt A2.1.1.1)
E2a	Ergebnisse berichtet zu mindestens einem der folgenden Themen (siehe auch Abschnitt A2.1.1.2): <ul style="list-style-type: none">▪ Beschwerden / Symptome▪ Ätiologie / Ursachen▪ epidemiologische und versorgungsrelevante Aspekte▪ Diagnostik
E3a	Studientyp: systematische Übersichten, evidenzbasierte Leitlinien, HTA-Berichte und Overviews of Reviews (siehe auch Abschnitt A2.1.1.3)
E4a	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E5a	Vollpublikation verfügbar
CFS: Chronic Fatigue Syndrome; HTA: Health Technology Assessment; ME: Myalgische Enzephalomyelitis	

A2.1.1.6 Einschluss von Quellen, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1a (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1a bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorliegen, die das Einschlusskriterium erfüllen.

A2.1.2 Informationsbeschaffung

A2.1.2.1 Umfassende Informationsbeschaffung

Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach systematischen Übersichten, HTA-Berichten und Overviews of Reviews in den Datenbanken MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), Embase, PsycInfo und HTA Database durchgeführt. Diese Recherche stellt die gemeinsame Informationsbeschaffung für den aktuellen Wissensstand, die Evidenzkartierung und die Gesundheitsinformation dar.

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Tabelle 51) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

A2.1.2.2 Weitere Suchquellen

Zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

Des Weiteren erfolgt eine orientierende Suche nach evidenzbasierten Leitlinien in der Trip Database, auf den Websites der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF online) und des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) sowie nach systematischen Übersichten, HTA-Berichten und Overviews of Reviews auf den Websites des NICE und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Informationen, die nicht in den durch die umfassende Informationsbeschaffung identifizierten Quellen enthalten sind, zum Beispiel epidemiologische Daten aus Deutschland, werden durch eine gezielte Suche identifiziert. Hierfür können u. a. Ergebnisse aus Primärstudien oder Daten und Statistiken zur gesundheitlichen Versorgung von geeigneten Websites betrachtet werden. Derartige Quellen werden also nicht regelhaft eingeschlossen, sondern deren Einschluss in den Bericht wird im Einzelfall begründet.

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Berichtsplans und des Vorberichts erfolgt jeweils eine Anhörung, in der auf weitere Informationsquellen hingewiesen werden kann. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen werden im Rahmen der Aufarbeitung des aktuellen Wissensstands berücksichtigt.

Die Auswahl der Quellen wird durch 1 Person vorgenommen, die Qualitätssicherung des Ergebnisses durch eine 2. Person.

A2.1.3 Informationsbewertung und -synthese

Zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung und eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

Jede eingeschlossene Quelle wird einer Qualitätsbewertung entsprechend des Studientyps unterzogen. Bspw. bei systematischen Übersichten, HTA-Berichten, Overviews of Reviews und evidenzbasierten Leitlinien erfolgt diese mittels ausgewählter Items des Oxman-und-Guyatt-Index, bewertet werden u. a. die Qualität der Informationsbeschaffung und der Studienselektion.

Die Qualitätsbewertung wird durch 1 Person, in unklaren Fällen zusätzlich durch eine 2. Person vorgenommen. Eine Konsensbildung zwischen den beiden entscheidet über die Qualitätsbewertung. Eine eigene Qualitätsbewertung der in den herangezogenen Quellen eingeschlossenen Studien erfolgt nicht.

Für den Fall, dass die Evidenz zu einem Thema für eine vollumfängliche Darstellung zu umfangreich ist oder es zu einem Thema mehrere inhaltlich redundante Quellen gibt, werden die heranzuziehenden Quellen vorrangig nach Aktualität (Publikationsdatum) bzw. nach Qualität ausgewählt.

Sofern zu den Themen keine ausreichende Ergebnisdarstellung in den herangezogenen Quellen vorliegt, werden die Studien, die diesen Quellen zugrunde liegen, ergänzend herangezogen. Derartige Studien werden also nicht regelhaft eingeschlossen, sondern deren Einschluss in den Bericht wird im Einzelfall begründet.

Die Charakteristika der herangezogenen Quellen sowie die relevanten Ergebnisse zu den Themen werden in Tabellen bzw. in Textform extrahiert. Im Bericht werden die Ergebnisse in Form einer deskriptiven Zusammenfassung fachlich aufgearbeitet.

A2.2 Evidenzkartierung versorgungsrelevanter Therapieoptionen

A2.2.1 Kriterien für den Einschluss von Quellen in die Untersuchung

A2.2.1.1 Population

In die Evidenzkartierung werden Quellen aufgenommen, die Ergebnisse zu der Zielpopulation Patientinnen und Patienten mit ME/CFS berichten. Es gelten die unter Abschnitt A2.1.1.1 beschriebenen Kriterien.

A2.2.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Für den Einschluss von Quellen zur Evidenzkartierung ist es notwendig, dass diese Ergebnisse zur Untersuchung von Therapieoptionen für eine ME/CFS-Erkrankung berichten. Hierunter werden medikamentöse sowie nicht medikamentöse Therapien verstanden, welche symptomorientiert wie auch kurativ Anwendung finden. Ausgenommen sind medikamentöse Therapien ohne gültigen Zulassungsstatus in Deutschland.

A2.2.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Zu diesem Vorgehen gab es Änderungen im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

In der Evidenzkartierung werden ausgewählte patientenrelevante Endpunkte aus folgenden Kategorien betrachtet:

- Mortalität
- Morbidität (bspw. Schmerzen, Fatigue, kognitive Leistungsfähigkeit)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- unerwünschte Ereignisse

A2.2.1.4 Studientypen

In die Evidenzkartierung werden systematische Übersichten von RCTs, evidenzbasierte Leitlinien und HTA-Berichte eingeschlossen.

In begründeten Einzelfällen werden, falls notwendig, auch Primärstudien (RCTs) eingeschlossen (siehe Abschnitt A2.2.3).

A2.2.1.5 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

A2.2.1.6 Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien

Zusammengefasst ergeben sich folgende Einschlusskriterien:

Tabelle 52: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Quellen in die Evidenzkartierung

Einschlusskriterien	
E1b	Patientinnen und Patienten mit ME/CFS (siehe auch Abschnitt A2.2.1.1)
E2b	Ergebnisse berichtet zur Untersuchung von Therapieoptionen (siehe auch Abschnitt A2.2.1.2)
E3b	Studientyp: systematische Übersichten von RCTs, evidenzbasierte Leitlinien und HTA-Berichte (siehe auch Abschnitt A2.2.1.4)
E4b	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E5b	Vollpublikation verfügbar
E6b	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.2.1.3 formuliert
CFS: Chronic Fatigue Syndrome; HTA: Health Technology Assessment; ME: Myalgische Enzephalomyelitis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

A2.2.1.7 Einschluss von Quellen, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien E1b (Population) und E2b (Prüf- und Vergleichsintervention) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1b und E2b bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

A2.2.2 Informationsbeschaffung

Es erfolgt eine gemeinsame Informationsbeschaffung und Selektion der Quellen für die Evidenzkartierung, den aktuellen Wissensstand und die Gesundheitsinformation (siehe Abschnitt A2.1.2).

A2.2.3 Informationsbewertung und -synthese

Die eingeschlossenen Quellen werden, wie in Abschnitt A2.1.3 beschrieben, einer Qualitätsbewertung unterzogen.

Für den Fall, dass die Evidenz für eine vollumfängliche Darstellung zu umfangreich ist oder es mehrere inhaltlich redundante Quellen gibt, werden die heranzuziehenden Quellen vorrangig nach Versorgungsrelevanz ausgewählt. Unter Versorgungsrelevanz wird die Bedeutung von Therapieoptionen in der Gesundheitsversorgung in Deutschland verstanden. Weitere Kriterien zur Auswahl der heranzuziehenden Quellen sind Aktualität (Publikationsdatum) bzw. Qualität.

Sofern zu den ausgewählten Endpunkten keine ausreichende Ergebnisdarstellung in den herangezogenen Quellen vorliegt, werden die RCTs, die diesen Quellen zugrunde liegen, ergänzend herangezogen. Derartige Studien werden also nicht regelhaft eingeschlossen, sondern deren Einschluss in den Bericht wird im Einzelfall begründet. Sofern diese Studien herangezogen werden, beschränkt sich die Qualitätsbewertung auf die Prüfung der Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung.

Die Charakteristika der herangezogenen Quellen sowie die relevanten Ergebnisse zu ausgewählten patientenrelevanten Endpunkten werden in Tabellen bzw. in Textform extrahiert. Die Ergebnisse werden im Bericht deskriptiv zusammengefasst.

Da es sich bei der vorliegenden Fragestellung um eine Evidenzkartierung handelt, werden keine Aussagen zum Nutzen und Schaden getroffen. Jedoch wird – falls sich Evidenz in ausreichender Qualität abzeichnet – eine Auswahl von 2 Therapieverfahren getroffen, für die Nutzenbewertungen durchgeführt werden (siehe nachfolgenden Abschnitt).

A2.3 Nutzenbewertung

A2.3.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

A2.3.1.1 Population

In die Bewertung werden Studien mit Patientinnen und Patienten mit ME/CFS aufgenommen. Es gelten die unter Abschnitt A2.1.1.1 beschriebenen Kriterien.

A2.3.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

Es werden 2 ausgewählte Therapieverfahren als Prüfinterventionen betrachtet, bei denen sich in der Evidenzkartierung zeigt, dass deren Nutzenbewertung sinnvoll möglich ist (siehe Abschnitt A2.2.3). Die Wahl der Vergleichsbehandlung ergibt sich aus den Ergebnissen der Evidenzkartierung und wird dementsprechend erst im Laufe der Erstellung des Vorberichts begründet festgelegt.

Für weitere Ausführungen hinsichtlich Prüf- und Vergleichsintervention siehe Abschnitt A2.2.1.2.

A2.3.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

In den Nutzenbewertungen werden ausgewählte patientenrelevante Endpunkte aus folgenden Kategorien betrachtet:

- Mortalität
- Morbidität (bspw. Schmerzen, Fatigue, kognitive Leistungsfähigkeit)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- unerwünschte Ereignisse

Die Auswahl der im Bericht darzustellenden Endpunkte ergibt sich aus den Ergebnissen der Evidenzkartierung und wird dementsprechend erst im Laufe der Erstellung des Vorberichts begründet festgelegt.

A2.3.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle Interventionen, die im Rahmen der Evidenzkartierung betrachtet werden, und alle in Abschnitt A2.3.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und

praktisch durchführbar. Für den zu erstellenden Bericht werden daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

A2.3.1.5 Studiendauer

Eine Einschränkung auf Studien mit einer bestimmten Studiendauer kann sich aus den Ergebnissen der Evidenzkartierung ergeben und wird dementsprechend erst im Laufe der Erstellung des Vorberichts festgelegt.

A2.3.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

A2.3.1.7 Publikationszeitraum

Eine Einschränkung auf Studien ab einem bestimmten Publikationsdatum kann sich aus den Ergebnissen der Evidenzkartierung ergeben und wird dementsprechend erst im Laufe der Erstellung des Vorberichts festgelegt.

A2.3.1.8 Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien

Zusammengefasst ergeben sich folgende Einschlusskriterien:

Tabelle 53: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss in die Nutzenbewertung

Einschlusskriterien	
E1c	Patientinnen und Patienten mit ME/CFS (siehe auch Abschnitt A2.3.1.1)
E2c	Prüfintervention: Therapieverfahren, ausgewählt auf Basis der Evidenzkartierung (siehe Abschnitt A2.3.1.2)
E3c	Vergleichsintervention: Kontrolle, ausgewählt auf Basis der Evidenzkartierung (siehe Abschnitt A2.3.1.2)
E4c	Ausgewählte patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A2.3.1.3 formuliert aus den Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität ▪ Morbidität ▪ gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ unerwünschte Ereignisse
E5c	Studientyp: RCTs
E6c	Studiendauer, festgelegt auf Basis der Evidenzkartierung
E7c	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E8c	Publikationszeitraum, festgelegt auf Basis der Evidenzkartierung
E9c	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [158] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [159] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CFS: Chronic Fatigue Syndrome; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ME: Myalgische Enzephalomyelitis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

A2.3.1.9 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien E1c (Population), E2c (Prüfintervention bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3c (Vergleichsintervention bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen diese Einschlusskriterien E1c, E2c und E3c bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

A2.3.2 Informationsbeschaffung

A2.3.2.1 Umfassende Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

Auf Basis der umfassenden Informationsbeschaffung für die Evidenzkartierung (siehe Abschnitt A2.2.2) wird geprüft, ob für die als Prüfinterventionen ausgewählten Therapieverfahren jeweils mindestens 1 hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kommt, deren Informationsbeschaffung jeweils als Grundlage für die Bewertungen verwendet werden kann. Dafür erfolgt jeweils eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht(en). Kann mindestens 1 diesbezüglich hochwertige und aktuelle systematische Übersicht identifiziert werden, werden die zugrunde liegenden Studien beziehungsweise Dokumente von 1 Person auf ihre Relevanz für die vorliegende Bewertung geprüft und das Ergebnis von einer 2. Person überprüft. Bewertungen der eingeschlossenen Studien oder die Datenextraktion werden nicht aus den systematischen Übersichten übernommen.

A2.3.2.2 Umfassende Informationsbeschaffung von Studien

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten zu den ausgewählten Therapieverfahren durchgeführt.

Für den Fall, dass mindestens 1 systematische Übersicht als Basis für die Informationsbeschaffung verwendet werden kann (siehe Abschnitt A2.3.2.1), wird diese für die Informationsbeschaffung von Studien für den von der systematischen Übersicht abgedeckten Zeitraum herangezogen. Dieser Teil der Informationsbeschaffung wird ergänzt um eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten für den nicht von der systematischen Übersicht abgedeckten Zeitraum.

Folgende primäre Informationsquellen sowie Suchtechniken werden berücksichtigt:

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Embase
 - ggf. PsycInfo
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Studienregister
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
 - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
 - ggf. European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register
- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
 - Anhörungen zu Berichtsplan und Vorbericht

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien (siehe Abschnitt A2.3.1) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente werden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander.

Die Rechercheergebnisse aus den Studienregistern werden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet.

Die Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

A2.3.3 Informationsbewertung und -synthese

A2.3.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

Die relevanten Ergebnisse werden endpunktspezifisch pro Studie auf ihr jeweiliges Verzerrungspotenzial überprüft. Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten A2.3.3.3 bis A2.3.3.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen und Patienten basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen und Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

A2.3.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird endpunktspezifisch für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch extrahiert und bewertet:

A: Kriterien für die endpunktübergreifende Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientin oder des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

B: Kriterien für die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wird das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Wird bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, gilt dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer

Aspekte. Andernfalls finden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

A2.3.3.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und Konfidenzintervalle aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wird die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [160] untersucht. Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ($p \geq 0,05$), wird davon ausgegangen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll ist. Im Fall von mindestens 5 Studien erfolgt die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel [161]. Als Ergebnis wird der gemeinsame Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, werden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Dazu müssen die Studien ausreichend ähnlich sein und es darf keine Gründe geben, die gegen die Anwendung eines Modells mit festem Effekt sprechen. Ist ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar, so wird wie folgt verfahren: Da das bevorzugte Verfahren von Knapp und Hartung im Fall von sehr wenigen (< 5) Studien extrem breite und nicht informative Konfidenzintervalle liefern kann, wird die Schätzung nach diesem Verfahren im Fall von 2 Studien im Regelfall nicht dargestellt. Im Fall von 3 oder mehr Studien wird zunächst geprüft, ob das Konfidenzintervall des Knapp-Hartung-Verfahrens schmaler ist als das Konfidenzintervall mittels des DerSimonian-Laird-Verfahrens. Ist dies der Fall, wird die Schätzung von Knapp und Hartung mit Ad-hoc-Varianzkorrektur weiter betrachtet. Des Weiteren wird geprüft, ob das 95 %-Konfidenzintervall des Verfahrens von Knapp und Hartung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) zu breit ist, z. B. wenn die Vereinigung der 95 %-Konfidenzintervalle der Einzelstudien enthalten ist. Ist dies nicht der Fall, wird das Knapp-Hartung-Konfidenzintervall zur Ableitung einer Nutzaussage herangezogen, wenn das Ergebnis statistisch signifikant ist. Wird die Schätzung mittels Knapp und Hartung (ggf. mit Ad-hoc-Varianzkorrektur) nicht herangezogen (regelmäßig im Fall von 2 Studien bzw. bei zu breitem 95 %-Konfidenzintervall) oder liegt kein statistisch signifikantes Ergebnis vor, so wird geprüft, ob das Verfahren von DerSimonian und Laird ein statistisch signifikantes Ergebnis liefert. Ist dies der Fall, werden die Studienergebnisse qualitativ zusammengefasst. Ist das Ergebnis nach DerSimonian und Laird nicht statistisch signifikant, wird auf die qualitative Zusammenfassung verzichtet, da in diesem Fall auch ein korrektes Verfahren keinen statistisch signifikanten Effekt ergeben kann.

Ergibt der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$), wird im Fall von mindestens 5 Studien nur das Prädiktionsintervall dargestellt. Bei 4 oder weniger Studien erfolgt eine qualitative Zusammenfassung. In beiden Fällen wird außerdem untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische

Faktoren (siehe Abschnitt A2.3.3.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A2.3.3.5).

Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

Abgesehen von den genannten Modellen können in bestimmten Situationen und mit besonderer Begründung Alternativen wie z. B. das Betabinomialmodell bei binären Daten [162] angewendet werden.

A2.3.3.4 Sensitivitätsanalysen

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis solcher Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.3.3.6).

A2.3.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-regressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Geschlecht
- Alter
- Schweregrad der Erkrankung

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen und Patienten eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt A2.3.3.6).

A2.3.3.6 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens oder (höheren) Schadens getroffen. Dabei sind 4 Abstufungen der Aussagesicherheit möglich: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die regelhaft abzuleitende Aussagesicherheit ist von den in Tabelle 54 dargestellten Kriterien abhängig. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit. Ergebnisse nicht randomisierter vergleichender Studien haben eine geringe qualitative Ergebnissicherheit.

Tabelle 54: Regelhaft abgeleitete Aussagesicherheiten für verschiedene Evidenzsituationen beim Vorliegen von Studien derselben qualitativen Ergebnissicherheit

		Anzahl Studien				
		1 (mit statistisch signifikantem Effekt)	≥ 2			
			homogen	heterogen		
			Metaanalyse statistisch signifikant	gleichgerichtete Effekte ^a		
			deutlich	mäßig	nein	
Qualitative Ergebnis- sicherheit	hoch	Hinweis	Beleg	Beleg	Hinweis	–
	mäßig	Anhaltspunkt	Hinweis	Hinweis	Anhaltspunkt	–
	gering	–	Anhaltspunkt	Anhaltspunkt	–	–
a. Gleichgerichtete Effekte liegen vor, wenn trotz Heterogenität eine deutliche oder mäßige Richtung der Effekte erkennbar ist.						

Abschließend erfolgt eine endpunktübergreifende Bewertung des Nutzens. In diese übergreifende Bewertung wird auch die Datenvollständigkeit und die sich daraus möglicherweise ergebende Verzerrung aufgrund von Publikationsbias einbezogen, die zur Einschränkung des Fazits führen kann.

A2.4 Gesundheitsinformation

Die Erstellung der Gesundheitsinformation folgt den Methoden und Prozessen des IQWiG zur Erstellung von Gesundheitsinformationen (siehe Kapitel 7 der Allgemeinen Methoden 6.0 [157]).

Die Erarbeitung der Gesundheitsinformation erfolgt schrittweise:

- Beschaffung und Bewertung der Quellen zu Wissensstand und Therapieoptionen,
- Ermittlung von Erfahrungen und des Informationsbedarfs,
- Erstellung der Texte der Gesundheitsinformation und
- Nutzertestung der Gesundheitsinformation.

A2.4.1 Beschaffung und Bewertung der Quellen zu Wissensstand und Therapieoptionen

Für die Gesundheitsinformation wird die Informationsbeschaffung und -bewertung für den aktuellen Wissensstand, die Evidenzkartierung und die Nutzenbewertung wie in den Abschnitten A2.1, A2.2 und A2.3 beschrieben herangezogen.

A2.4.2 Ermittlung von Erfahrungen und des Informationsbedarfs

Zu diesem Vorgehen gab es eine Spezifizierung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

Zusätzlich zu dem Betroffenenengespräch wird eine fokussierte systematische Recherche nach qualitativen Studien durchgeführt. Ziel dieser Suche ist es herauszufinden, welche potenziellen Fragen zu diesem Themengebiet bestehen.

Insbesondere sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- Welche Erfahrungen werden mit ME/CFS gemacht und welche Herausforderungen gehen mit ME/CFS einher?
- Welche Informationen werden gewünscht und welche potenziellen Fragen gibt es rund um ME/CFS?

Die eingeschlossenen qualitativen Studien sollen Erwartungen, subjektive Erfahrungen und individuelles Handeln bezüglich ME/CFS beschreiben.

A2.4.2.1 Tabellarische Darstellung der Einschlusskriterien für qualitative Studien

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die die qualitativen Studien erfüllen müssen, um in die Gesundheitsinformation eingeschlossen zu werden.

Tabelle 55: Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von qualitativen Studien in die Gesundheitsinformation

Einschlusskriterien	
E1d	Zielpopulation: Patientinnen und Patienten mit ME/CFS (siehe auch Abschnitt A2.1.1.1) sowie deren Angehörige
E2d	Zum Themengebiet: ME/CFS
E3d	Studientyp: <ul style="list-style-type: none">▪ qualitative Studie▪ Mixed-Methods-Studie
E4d	Übertragbarkeit: Stichprobe stammt aus vergleichbarem Kulturkreis
E5d	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E6d	Vollpublikation verfügbar
E7d	nachvollziehbar beschriebene Studie nach den festgelegten Qualitätskriterien (siehe auch Abschnitt A2.4.2.3)
E8d	Publikationszeitpunkt: 2011 oder später
CFS: Chronic Fatigue Syndrome; ME: Myalgische Enzephalomyelitis	

A2.4.2.2 Informationsbeschaffung

A2.4.2.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von qualitativen Studien

Die fokussierte systematische Recherche nach relevanten qualitativen Studien wird in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE
- PsycInfo
- CINAHL

Die durch die Suche identifizierten Treffer werden durch 1 Person anhand der Einschlusskriterien (siehe auch Tabelle 55) selektiert. Das Ergebnis wird durch eine 2. Person qualitätsgesichert.

A2.4.2.2.2 Weitere Suchquellen

Zur Identifizierung weiterer publizierter und nicht publizierter Studien bzw. Publikationen zu Studien werden folgende Suchquellen herangezogen:

- Suchmaschinen wie Google und Google Scholar und
- Anhörungen zu Berichtsplan und Vorbericht.

Die Selektion wird wie in Abschnitt A2.4.2.2.1 beschrieben durchgeführt.

A2.4.2.3 Informationsbewertung und -synthese

Die im Volltextscreening als relevant eingestuften qualitativen Studien werden zunächst durch 1 Person anhand folgender Aspekte (angelehnt an die Checkliste des Critical Appraisal Skills Programme [CASP] [163]) hinsichtlich ihrer Qualität bewertet. In unklaren Fällen erfolgt eine Begutachtung durch eine 2. Person:

- Sind die Forschungsfrage und / oder Ziele der Studie beschrieben?
- Ist die Stichprobenziehung (Samplingstrategie) beschrieben?
- Ist die Stichprobe (das Sample) beschrieben und für die Fragestellung geeignet?
- Sind die Methoden der Datenerhebung beschrieben und für das Thema geeignet?
- Sind die Methoden der Datenauswertung beschrieben und geeignet?
- Waren mindestens 2 Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftler an der Auswertung der Daten beteiligt?
- Ist der Prozess der Datenanalyse transparent und nachvollziehbar beschrieben?
- Sind die Ergebnisse der Studie klar ausgewiesen?

Die Ergebnisse der Bewertung werden bei der Interpretation der Studienergebnisse berücksichtigt.

Die in den Studien berichteten Ergebnisse werden deskriptiv zusammengefasst und potenzielle Informationsbedürfnisse zu ME/CFS identifiziert.

A2.4.3 Erstellung der Texte

Die Texte der Gesundheitsinformation werden auf Basis der herangezogenen Quellen (siehe auch Abschnitt A2.4.1) sowie des identifizierten Informationsbedarfs (siehe auch Abschnitt A2.4.2) erstellt. Des Weiteren werden bei der Texterstellung folgende Anforderungen berücksichtigt: ein systematischer Entwicklungsprozess, ein allgemein verständlicher Sprachstil und die Darstellung der Ergebnisse in möglichst unverzerrter und verständlicher Form.

A2.4.4 Nutzertestungen

Zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung im Projektverlauf, siehe Abschnitt A1.2.

Vor Veröffentlichung des Vorberichts erfolgt eine qualitative Nutzertestung der Gesundheitsinformation durch einen externen Dienstleister. Dazu werden Fokusgruppen bzw. Einzelinterviews mit Betroffenen sowie Expertinnen und Experten durchgeführt. Die Kriterien für die Fokusgruppen und die Fragen werden in Zusammenarbeit mit dem externen Dienstleister erarbeitet. Ziel ist es, die Akzeptanz, Verständlichkeit und Vollständigkeit der Gesundheitsinformation zu überprüfen, sodass konkrete Verbesserungsvorschläge abgeleitet

werden können. Vor Veröffentlichung des Abschlussberichts erfolgt gegebenenfalls eine weitere qualitative Nutzertesting.

Auf Basis der Ergebnisse der Nutzertestungen wird die Gesundheitsinformation überarbeitet.

A3 Details zur Informationsbeschaffung und zur Qualitätsbewertung der systematischen Übersichten

A3.1 Gemeinsame Informationsbeschaffung zum aktuellen Wissensstand, zur Evidenzkartierung von Therapieoptionen und zur Gesundheitsinformation

A3.1.1 Primäre Informationsquellen

A3.1.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 19 zeigt das Ergebnis der Literaturrecherche nach systematischen Übersichten in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Einschluss von Quellen für den aktuellen Wissensstand, für die Evidenzkartierung und die Gesundheitsinformation. Die Suchstrategien für die Suchen in bibliografischen Datenbanken finden sich in Kapitel A8. Es erfolgte eine Einschränkung auf systematische Übersichten mit einem Publikationsdatum ab 2018 und jünger. Die letzte Suche fand am 10.10.2022 statt.

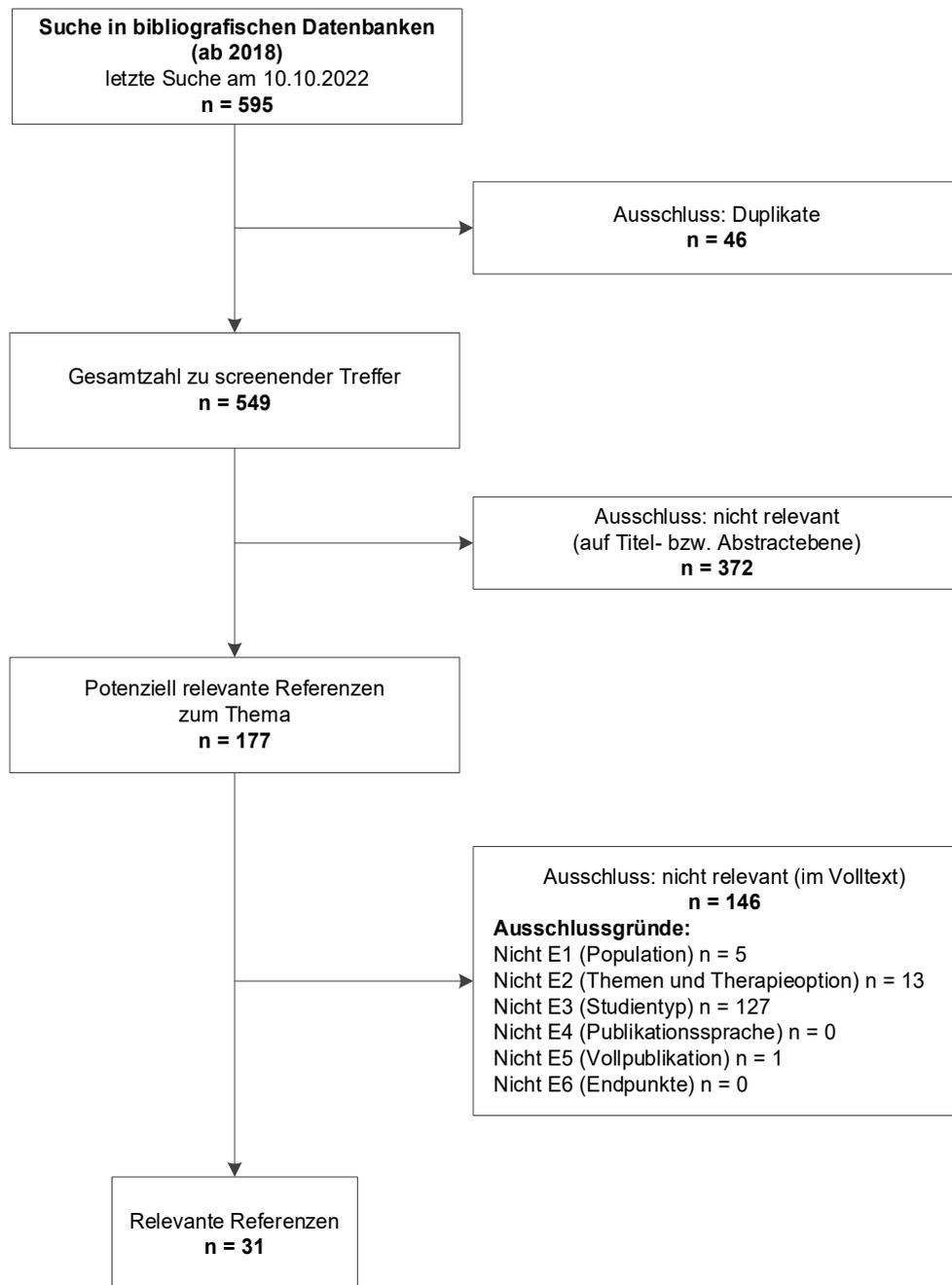


Abbildung 19: Ergebnis der Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion

Die Informationsbeschaffung ergab 30 für den aktuellen Wissensstand, die Evidenzkartierung von Therapieoptionen und die Gesundheitsinformation relevante systematische Übersichten (31 Dokumente), das heißt, dass diese Quellen die Einschlusskriterien des Berichts erfüllen (siehe Tabelle 56).

Tabelle 56: Durch die umfassende Literaturrecherche eingeschlossene relevante systematische Übersichten

Quellen	Referenz
Ascough 2020	[78]
Chen 2021	[164]
Corbitt 2019	[48]
Eaton-Fitch 2019	[49]
Estévez-López 2020	[56]
Franklin 2019	[165]
Franklin 2022	[40]
Holden 2020	[46,47]
Huth 2020	[45]
Jørgensen 2020	[166]
Kim 2020	[79]
Ko 2022	[167]
Larun 2019	[80]
Leaviss 2020	[81]
Lim 2020c	[39]
Maksoud 2020	[50]
Maksoud 2021a	[82]
Maksoud 2021b	[8]
Menzies 2021	[168]
Mozhgani 2022	[169]
Nelson 2019	[9]
Ramirez-Morales 2022	[33]
Roman 2018	[85]
Shan 2020	[170]
Strawbridge 2019	[171]
Wildwing 2021	[12]
Willame 2020	[172]
Wright 2021	[173]
Ying-Chih 2020	[174]
Zhang 2019	[86]

A3.1.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Quellen werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primäre Informationsquelle gefunden wurden.

A3.1.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung zur Versorgungssituation in Deutschland

Abbildung 20 zeigt das Ergebnis der fokussierten Suche nach Primärstudien in bibliografischen Datenbanken für den aktuellen Wissensstand zum Themengebiet Versorgungssituation in Deutschland und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Einschluss von Quellen. Die Suchstrategien für die Suchen in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A8. Die letzte Suche fand am 10.10.2022 statt.

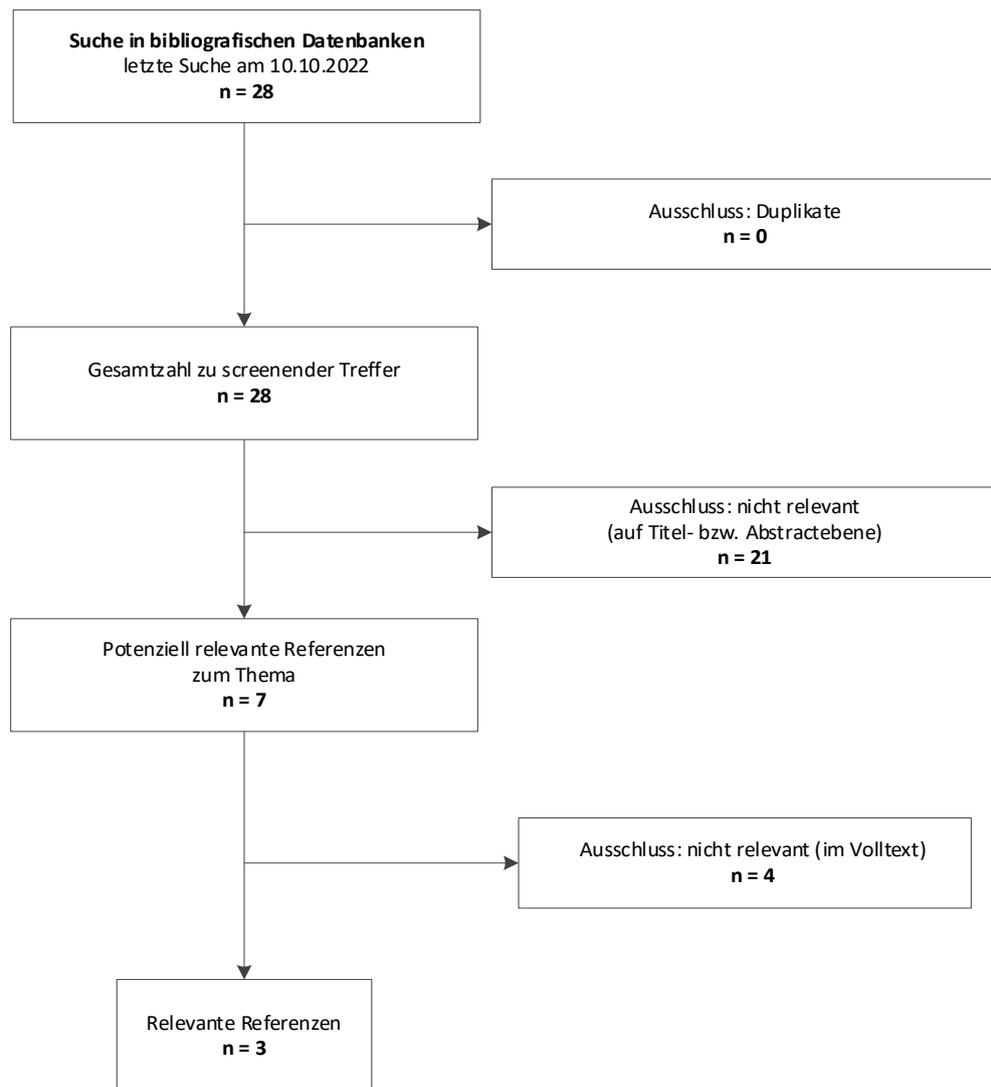


Abbildung 20: Ergebnis der fokussierten Suche und der Studienselektion zur Versorgungssituation in Deutschland

3 relevante Quellen zum Themengebiet Versorgungssituation in Deutschland aus bibliografischen Datenbanken und 1 weitere relevante Quelle aus ausgewählten Websites wurden eingeschlossen [34,35,65,69].

A3.1.2.2 Orientierende Suchen

Im Rahmen der Informationsbeschaffung für den aktuellen Wissensstand wurde eine orientierende Suche nach beispielsweise Leitlinien und HTA-Berichten in weiteren Suchquellen durchgeführt (siehe Abschnitt A2.1.2.2), auf deren Basis 3 relevante Quellen (10 Dokumente) identifiziert wurden [5,21,25,28,63,64,68,76,83,84,87].

Zusätzlich wurde eine orientierende Suche zum Themengebiet Ätiologie nach Primärstudien mit einem Publikationsdatum ab 2018 und jünger durchgeführt. 17 relevante Quellen zum Themengebiet Ätiologie wurden auf diese Weise eingeschlossen [54,175-190].

A3.1.2.3 Anhörungen

Im Rahmen der Anhörungen zu Berichtsplan und Vorbericht wurden 31 relevante Quellen eingeschlossen [2,6,7,11,13,17-19,22,24,36,44,55,59,60,77,191-205].

A3.1.2.4 Gezielte Suche

Zu den Themen des aktuellen Wissensstands wurde eine gezielte Suche nach Quellen durchgeführt, die nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnten. 56 relevante Quellen wurden eingeschlossen [10,14-16,20,23,29-32,37,38,41-43,51,52,57,58,61,62,66-68,70-75,206-231].

A3.1.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte der gemeinsamen Informationsbeschaffung für den aktuellen Wissensstand, die Evidenzkartierung von Therapieoptionen und die Gesundheitsinformation wurden insgesamt 141 Quellen identifiziert, die den Einschlusskriterien von zumindest einem Berichtsteil entsprachen. Nachfolgend findet sich die Zuordnung der Quellen zu den Berichtsabschnitten Wissensstand und Evidenzkartierung. Die Quellen für die Materialien der Gesundheitsinformation finden sich direkt unter den jeweiligen Texten (siehe Kapitel A9). Die im Berichtsteil Gesundheitsinformation eingeschlossenen Studien sind in Abschnitt A3.2 dargestellt.

A3.1.3.1 Studienpool Aktueller Wissensstand

Von den 141 eingeschlossenen Quellen wurden 118 Quellen mit 121 Dokumenten für die Darstellung des aktuellen Wissensstands herangezogen. In Tabelle 57 sind diese herangezogenen Quellen nebst einer Charakterisierung der Quelle dargestellt.

Tabelle 57: Für den aktuellen Wissensstand herangezogene Quellen (mehrsseitige Tabelle)

Quelle	Referenz	Studientyp bzw. Art der Quelle	Berichtsabschnitt	Informationsquelle
Bertinat 2022	[206]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie ^a	gezielte Suche
Blauensteiner 2021	[226]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie ^a	gezielte Suche
Bond 2021	[175]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	orientierende Suche
Bonilla 2022	[227]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	gezielte Suche
Bundesministerium für Gesundheit	[73]	Projektbeschreibung	Wissensstand – Epidemiologische und versorgungsrelevante Aspekte	gezielte Suche
Bynke 2020	[176]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	orientierende Suche
Carruthers 2003	[18]	Berichte von Expertenkomitees und Konsensuskonferenzen (Kriterienkatalog CCC)	Wissensstand – Beschwerden / Symptome Wissensstand – Diagnostik Wissensstand – Ätiologie	Anhörung
Carruthers 2011	[13]	Berichte von Expertenkomitees und Konsensuskonferenzen (Kriterienkatalog ME-ICC)	Wissensstand – Beschwerden / Symptome Wissensstand – Diagnostik	Anhörung
Castro-Marrero 2019	[17]	Primärstudie	Wissensstand – Beschwerden / Symptome	Anhörung
Charité Fatigue Zentrum 2022	[66]	Patienteninformation	Wissensstand – Epidemiologische und versorgungsrelevante Aspekte	gezielte Suche
Charité – Universitätsmedizin Berlin	[72]	Pressemitteilung	Wissensstand – Epidemiologische und versorgungsrelevante Aspekte	gezielte Suche
Chu 2019	[19]	Primärstudie	Wissensstand – Beschwerden / Symptome Wissensstand – Ätiologie	Anhörung
Cotler 2018	[36]	Primärstudie	Wissensstand – Diagnostik	Anhörung
Crawley 2011	[60]	Primärstudie	Wissensstand – Epidemiologische und versorgungsrelevante Aspekte	Anhörung
Deutsche Bundesregierung	[74]	Koalitionsvertrag 2021–2025	Wissensstand – Epidemiologische und versorgungsrelevante Aspekte	gezielte Suche

Tabelle 57: Für den aktuellen Wissensstand herangezogene Quellen (mehreseitige Tabelle)

Quelle	Referenz	Studientyp bzw. Art der Quelle	Berichtsabschnitt	Informationsquelle
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin	[68]	S3-Leitlinie Müdigkeit	Wissensstand – Epidemiologische und versorgungsrelevante Aspekte	gezielte Suche
Deutsche Gesellschaft für ME/CFS 2022	[69]	Nationaler Aktionsplan für ME/CFS	Wissensstand – Epidemiologische und versorgungsrelevante Aspekte	fokussierte Suche
Deutsche Gesellschaft für ME/CFS 2023	[70]	Leitfaden für Vorhaben zur Erforschung und Versorgung von ME/CFS und Post-COVID-Syndrom	Wissensstand – Epidemiologische und versorgungsrelevante Aspekte	gezielte Suche
Devereux-Cooke 2022	[207]	Studienprotokoll	Wissensstand – Ätiologie ^a	gezielte Suche
Dibble 2020	[208]	Review	Wissensstand – Ätiologie	gezielte Suche
Eaton-Fitch 2022	[209]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	gezielte Suche
Esfandyarpour 2019	[191]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	Anhörung
Estévez-López 2020	[56]	Systematische Übersicht	Wissensstand – Epidemiologische und versorgungsrelevante Aspekte	umfassende Suche
Fluge 2021	[54]	Review	Wissensstand – Ätiologie	orientierende Suche
Franklin 2022	[40]	Systematische Übersicht	Wissensstand – Diagnostik	umfassende Suche
Freitag 2021	[177]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	orientierende Suche
Fröhlich 2021	[65]	Primärstudie	Wissensstand – Epidemiologische und versorgungsrelevante Aspekte	fokussierte Suche
Fukuda 1994	[6]	Berichte von Expertenkomitees und Konsensuskonferenzen (Kriterienkatalog CDC)	Wissensstand – Beschwerden / Symptome Wissensstand – Diagnostik Wissensstand – Epidemiologische und versorgungsrelevante Aspekte	Anhörung
Gandasegui 2021	[210]	Review	Wissensstand – Ätiologie ^a	gezielte Suche
G-BA	[71]	Projektbeschreibung	Wissensstand – Epidemiologische und versorgungsrelevante Aspekte	gezielte Suche
González-Hermosillo 2021	[192]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	Anhörung

Tabelle 57: Für den aktuellen Wissensstand herangezogene Quellen (mehreseitige Tabelle)

Quelle	Referenz	Studientyp bzw. Art der Quelle	Berichtsabschnitt	Informationsquelle
Günther 2019	[211]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	gezielte Suche
Haffke 2022	[228]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	gezielte Suche
Hajdarevic 2021	[178]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	orientierende Suche
Hajdarevic 2022	[212]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	gezielte Suche
Hartwig 2020	[179]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	orientierende Suche
Hoel 2021	[180]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	orientierende Suche
Institute of Medicine 2015	[2]	Berichte von Expertenkomitees und Konsensuskonferenzen, einschließlich Kriterienkatalog IoM	Wissensstand – Begriffsbestimmung Wissensstand – Beschwerden / Symptome Wissensstand – Diagnostik Wissensstand – Epidemiologische und versorgungsrelevante Aspekte	Anhörung
Jäkel 2021	[38]	Primärstudie	Wissensstand – Diagnostik	gezielte Suche
Jason 1999	[59]	Primärstudie	Wissensstand – Diagnostik	Anhörung
Jason 2006	[29]	Berichte von Expertenkomitees und Konsensuskonferenzen (pädiatrischer Kriterienkatalog International Association of Chronic Fatigue Syndrome)	Wissensstand – Diagnostik	gezielte Suche
Jason 2010	[24]	Berichte von Expertenkomitees und Konsensuskonferenzen (Kriterienkatalog CCC)	Wissensstand – Diagnostik	Anhörung
Jason 2015	[37]	Primärstudie	Wissensstand – Diagnostik	gezielte Suche
Jason 2016	[31]	Primärstudie	Wissensstand – Diagnostik	gezielte Suche
Jason 2020	[61]	Primärstudie	Wissensstand – Epidemiologische und versorgungsrelevante Aspekte	gezielte Suche
Jason 2021a	[213]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	gezielte Suche
Jason 2021b	[193]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	Anhörung

Tabelle 57: Für den aktuellen Wissensstand herangezogene Quellen (mehrsseitige Tabelle)

Quelle	Referenz	Studientyp bzw. Art der Quelle	Berichtsabschnitt	Informationsquelle
Johnston 2013	[57]	Review	Wissensstand – Epidemiologische und versorgungsrelevante Aspekte	gezielte Suche
Kinderpoliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München	[67]	Patienteninformation	Wissensstand – Epidemiologische und versorgungsrelevante Aspekte	gezielte Suche
Koczulla 2022	[11]	S1-Leitlinie Post-COVID/Long-COVID	Wissensstand – Ätiologie	Anhörung
König 2021	[229]	Review	Wissensstand – Ätiologie	gezielte Suche
Lande 2020	[181]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	orientierende Suche
Lim 2020a	[58]	Review	Wissensstand – Epidemiologische und versorgungsrelevante Aspekte	gezielte Suche
Lim 2020b	[43]	Review	Wissensstand – Ätiologie	gezielte Suche
Lim 2020c	[39]	Systematische Übersicht	Wissensstand – Diagnostik	umfassende Suche
Maksoud 2021b	[8]	Systematische Übersicht	Wissensstand – Beschwerden / Symptome	umfassende Suche
Missailidis 2019	[214]	Review	Wissensstand – Ätiologie ^a	gezielte Suche
Missailidis 2020	[215]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	gezielte Suche
Montoya 2021	[14]	Review	Wissensstand – Beschwerden / Symptome	gezielte Suche
Moore 2021	[20]	Systematische Übersicht	Wissensstand – Beschwerden / Symptome	gezielte Suche
Mueller 2019	[194]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	Anhörung
Muller 2020	[52]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	gezielte Suche
Nacul 2011	[32]	Primärstudie	Wissensstand – Diagnostik Wissensstand – Epidemiologische und versorgungsrelevante Aspekte	gezielte Suche
Nacul 2021	[35]	Berichte von Expertenkomitees und Konsensuskonferenzen	Wissensstand – Diagnostik Wissensstand – Epidemiologische und versorgungsrelevante Aspekte	fokussierte Suche

Tabelle 57: Für den aktuellen Wissensstand herangezogene Quellen (mehreseitige Tabelle)

Quelle	Referenz	Studientyp bzw. Art der Quelle	Berichtsabschnitt	Informationsquelle
National Institute of Neurological Disorders and Stroke 2019	[77]	Forschungsbericht	Wissensstand – Epidemiologische und versorgungsrelevante Aspekte	Anhörung
National Institute for Health and Care Excellence 2007	[25]	Leitlinie ME/CFS, einschließlich Kriterienkatalog NICE 2007	Wissensstand – Diagnostik	orientierende Suche
National Institute for Health and Care Excellence 2021	[5]	HTA-Bericht / Leitlinie ME/CFS einschließlich Kriterienkatalog NICE 2021	Wissensstand – Begriffsbestimmung Wissensstand – Beschwerden / Symptome Wissensstand – Diagnostik	orientierende Suche
	[21]	Appendix D zu Diagnostik	Wissensstand – Diagnostik	
	[63]	Appendix B zu Information für Fachkräfte des Gesundheitswesens	Wissensstand – Epidemiologische und versorgungsrelevante Aspekte	
	[64]	Appendix C zur Gesundheitsversorgung	Wissensstand – Epidemiologische und versorgungsrelevante Aspekte	
NCT05710770	[216]	Studienregistereintrag	Wissensstand – Ätiologie ^a	gezielte Suche
Nelson 2019	[9]	Systematische Übersicht	Wissensstand – Beschwerden / Symptome	umfassende Suche
Nijs 2010	[41]	Primärstudie	Wissensstand – Diagnostik	gezielte Suche
O'Neal 2021	[217]	Review	Wissensstand – Ätiologie ^a	gezielte Suche
Pedersen 2019	[195]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	Anhörung
Pendergrast 2016	[15]	Primärstudie	Wissensstand – Beschwerden / Symptome	gezielte Suche
Petter 2022	[196]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	Anhörung
Pheby 2020	[62]	Berichte von Expertenkommitees und Konsensuskonferenzen	Wissensstand – Epidemiologische und versorgungsrelevante Aspekte	gezielte Suche
Rasa 2018	[230]	Review	Wissensstand – Ätiologie ^a	gezielte Suche
Ramírez-Morales 2022	[33]	Systematische Übersicht	Wissensstand – Diagnostik	umfassende Suche

Tabelle 57: Für den aktuellen Wissensstand herangezogene Quellen (mehreseitige Tabelle)

Quelle	Referenz	Studientyp bzw. Art der Quelle	Berichtsabschnitt	Informationsquelle
Reeves 2003	[23]	Berichte von Expertenkomitees und Konsensuskonferenzen (Kriterienkatalog CDC)	Wissensstand – Diagnostik	gezielte Suche
Rekeland 2020	[182]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	orientierende Suche
Renz-Polster 2022	[22]	Review	Wissensstand – Diagnostik	Anhörung
Roessler 2022	[197]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	Anhörung
Rowe 2019	[16]	Review	Wissensstand – Beschwerden / Symptome	gezielte Suche
Royal College of Paediatrics and Child Health 2004	[30]	Leitlinie pädiatrische ME/CFS, einschließlich Kriterienkatalog	Wissensstand – Diagnostik	gezielte Suche
Rücker 2023	[75]	Zeitungsartikel	Wissensstand – Epidemiologische und versorgungsrelevante Aspekte	gezielte Suche
Ruiz-Pablos 2021	[218]	Review	Wissensstand – Ätiologie ^a	gezielte Suche
Saha 2019	[198]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	Anhörung
Sandvik 2023	[219]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	gezielte Suche
Sato 2021	[183]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	orientierende Suche
Scheibenbogen 2017	[51]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	gezielte Suche
Scheibenbogen 2019	[44]	Review	Wissensstand – Ätiologie Wissensstand – Epidemiologische und versorgungsrelevante Aspekte	Anhörung
Scheibenbogen 2021	[184]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	orientierende Suche
Scherbakov 2020	[185]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	orientierende Suche
Schreiner 2020	[199]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	Anhörung
Sepúlveda 2022	[200]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	Anhörung
Smith 2016	[28]	HTA-Bericht (AHRQ)	Wissensstand – Diagnostik	orientierende Suche
Sorg 2022	[220]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	gezielte Suche
Sørland 2021	[186]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	orientierende Suche

Tabelle 57: Für den aktuellen Wissensstand herangezogene Quellen (mehrsseitige Tabelle)

Quelle	Referenz	Studientyp bzw. Art der Quelle	Berichtsabschnitt	Informationsquelle
Sotzny 2018	[201]	Review	Wissensstand – Ätiologie ^a	Anhörung
Sotzny 2022	[202]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	Anhörung
Steiner 2020	[187]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	orientierende Suche
Strand 2019	[34]	Primärstudie	Wissensstand – Diagnostik	fokussierte Suche
Szklarski 2021	[188]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	orientierende Suche
Thapaliya 2021	[203]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	Anhörung
Thapaliya 2022a	[221]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	gezielte Suche
Thapaliya 2022b	[222]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	gezielte Suche
Tokumasu 2022	[204]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	Anhörung
Tölle 2020	[189]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	orientierende Suche
Toogood 2021	[55]	Review	Wissensstand – Ätiologie	Anhörung
Twomey 2020	[7]	Primärstudie	Wissensstand – Beschwerden / Symptome	Anhörung
van Campen 2021	[190]	Primärstudie	Wissensstand – Ätiologie	orientierende Suche
vanElzakker 2018	[223]	Review	Wissensstand – Ätiologie ^a	gezielte Suche
Varesi 2021	[224]	Review	Wissensstand – Ätiologie	gezielte Suche
Vollert 2018	[42]	Primärstudie	Wissensstand – Diagnostik	gezielte Suche
Wildwing 2021	[12]	Overview of Reviews	Wissensstand – Beschwerden / Symptome	umfassende Suche
Wirth 2020	[231]	Review	Wissensstand – Ätiologie ^a	gezielte Suche
Wirth 2021a	[225]	Review	Wissensstand – Ätiologie ^a	gezielte Suche
Wirth 2021b	[205]	Review	Wissensstand – Ätiologie ^a	Anhörung
Wong 2021	[10]	Review	Wissensstand – Beschwerden / Symptome	gezielte Suche

a. Im Ergebnisteil als weiterführender Literaturhinweis dargestellt.

Die weiteren eingeschlossenen Quellen zum aktuellen Wissensstand [45-50,78-82,85,86,164-174] (siehe Tabelle 56) wurden nicht herangezogen, da sie keine relevanten zusätzlichen Informationen enthielten. Auf eine Beschreibung dieser Quellen wird verzichtet.

A3.1.3.2 Studienpool Evidenzkartierung von Therapieoptionen

Insgesamt 8 systematische Übersichten (10 Dokumente) von randomisierten kontrollierten Studien entsprachen den Einschlusskriterien der Evidenzkartierung [76,78-86]. Von diesen Quellen wurde die systematische Übersicht NICE 2021 (Appendizes F, G und H [76,83,84]) als Evidenzgrundlage berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.3.2.1).

Tabelle 58: Berücksichtigte Evidenzgrundlage für die Evidenzkartierung

Systematische Übersicht	Vollpublikation
NICE 2021	ja [76,83,84]
NICE: National Institute for Health and Care Excellence	

Die Bewertung der Qualität der als Evidenzgrundlage dienenden systematischen Übersicht mit dem Oxman-und-Guyatt-Index [232-234] findet sich in Abschnitt A3.4.1.

Die weiteren eingeschlossenen systematischen Übersichten für die Evidenzkartierung [78-82,85,86] (siehe Tabelle 56) wurden nicht herangezogen, da sie keine relevanten zusätzlichen Informationen enthielten. Auf eine Beschreibung dieser Quellen wird verzichtet.

In NICE 2021 wurden 85 Studien identifiziert, die daraufhin geprüft wurden, inwieweit sie die Einschlusskriterien dieses Berichts erfüllen (siehe Abschnitt A2.2). 77 Studien erfüllten nicht die Einschlusskriterien des Berichts. Somit wurden insgesamt 8 Studien (17 Publikationen) als relevant für die Evidenzkartierung identifiziert (siehe Abschnitte 4.3.2.2 und 4.3.2.3).

A3.2 Ergebnisse der Informationsbeschaffung zur Gesundheitsinformation: Ermittlung von Erfahrungen und des Informationsbedarfs (qualitative Forschung)

A3.2.1 Bibliografische Recherche nach qualitativen Studien

Abbildung 21 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach qualitativen Studien in den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in A8.2. Es erfolgte eine Einschränkung auf qualitative Studien mit einem Publikationsdatum ab 2018 und jünger. Die letzte Suche fand am 06.07.2021 statt. Auf eine Aktualisierung zum Abschlussbericht wurde verzichtet, da das Ziel der Recherche nach qualitativen Studien bereits erreicht wurde.

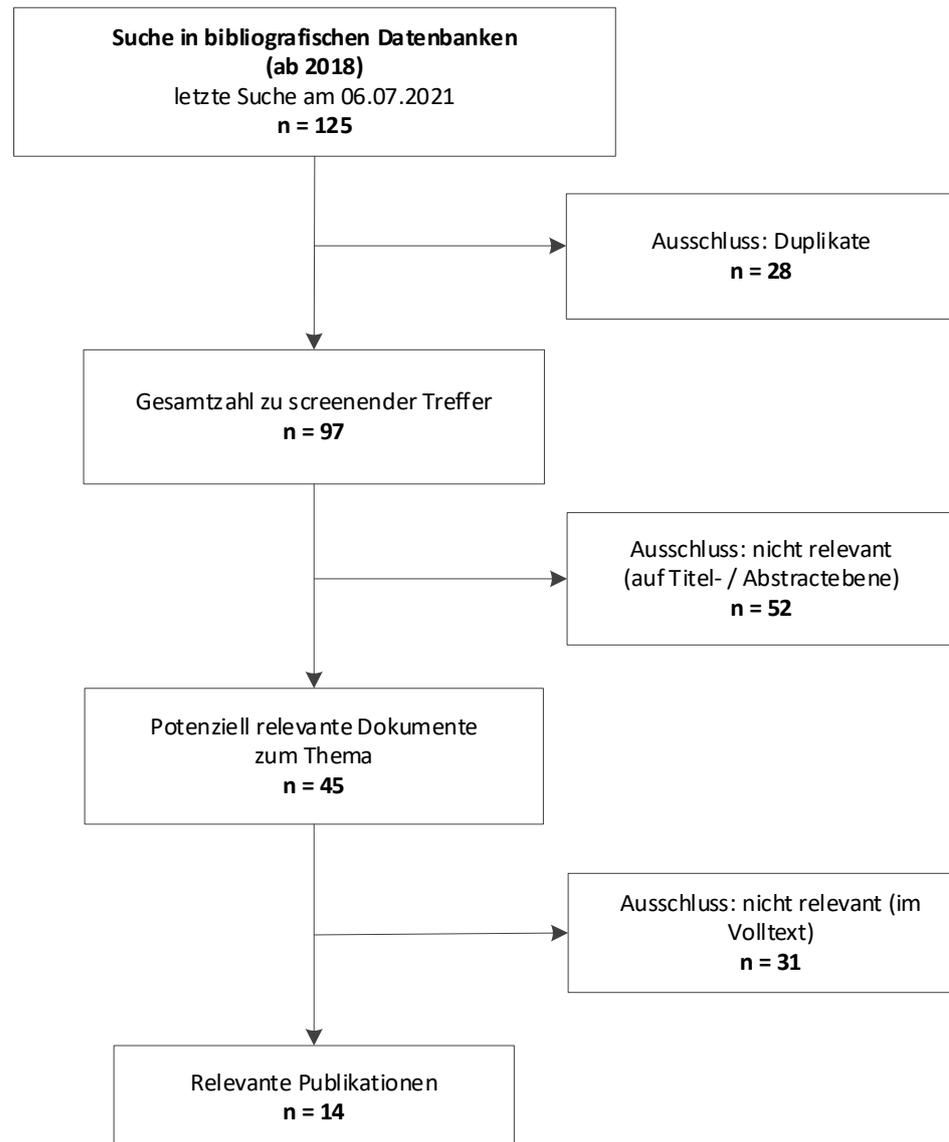


Abbildung 21: Ergebnis der fokussierten Literaturrecherche nach qualitativen Studien und der Studienselektion

A3.2.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Suchquellen wurden keine weiteren qualitativen Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert, die die für diesen Bericht definierten Einschlusskriterien erfüllten und nicht bereits über die bibliografische Recherche gefunden wurden.

A3.2.3 Resultierender Studienpool: qualitative Studien

Es wurden 14 qualitative Studien eingeschlossen. Eine Liste der eingeschlossenen Studien ist in Tabelle 59 dargestellt.

Tabelle 59 Eingeschlossene qualitative Studien

Quelle	Referenz
Barcroft 2021	[115]
Brigden 2018	[121]
Brigden 2021	[120]
Brigden 2021	[123]
Catchpole 2021	[117]
Cullinan 2020	[114]
Devendorf 2020	[112]
Haig-Ferguson 2019	[116]
Harland 2019	[122]
Kesler 2018	[110]
Parslow 2020	[119]
Parslow 2018	[118]
Strassheim 2021	[111]
Stussman 2020	[113]

A3.3 Informationsbeschaffung zu den Nutzenbewertungen

A3.3.1 Umfassende Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten

In der umfassenden Informationsbeschaffung nach systematischen Übersichten zur Evidenzkartierung (siehe Abschnitt A3.1) wurde 1 systematische Übersicht identifiziert, die als geeignet eingeschätzt wurde, als Basis-SÜ zum Zweck der Identifizierung von Primärstudien für die Nutzenbewertungen zu dienen (siehe Tabelle 60). Die Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser Basis-SÜ findet sich in Kapitel A3.4.2.

Tabelle 60: Berücksichtigte Basis-SÜ

Systematische Übersicht	Vollpublikation
NICE 2021	ja [76,84]
NICE: National Institute for Health and Care Excellence; SÜ: systematische Übersicht	

In der Basis-SÜ wurden 3 Studien mit insgesamt 10 Publikationen (GETSET [89,90], Janse 2018 [91,92] und PACE [93-98]) identifiziert, die die Einschlusskriterien der Nutzenbewertungen erfüllten (siehe Abschnitt A2.3).

A3.3.2 Umfassende Informationsbeschaffung

In einem nächsten Schritt erfolgte eine ergänzende Suche nach Primärstudien in bibliografischen Datenbanken für den Zeitraum (ab 2020), der nicht durch die in der Evidenzkartierung (siehe Abschnitt A3.1) identifizierte Basis-SÜ abgedeckt war.

Für alle weiteren Informationsquellen wurde ohne zeitliche Beschränkung gesucht.

A3.3.2.1 Primäre Informationsquellen

A3.3.2.1.1 Bibliografische Datenbanken

Abbildung 22 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und der Studienelektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A8.3. Die letzte Suche fand am 10.10.2022 statt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A7.2.

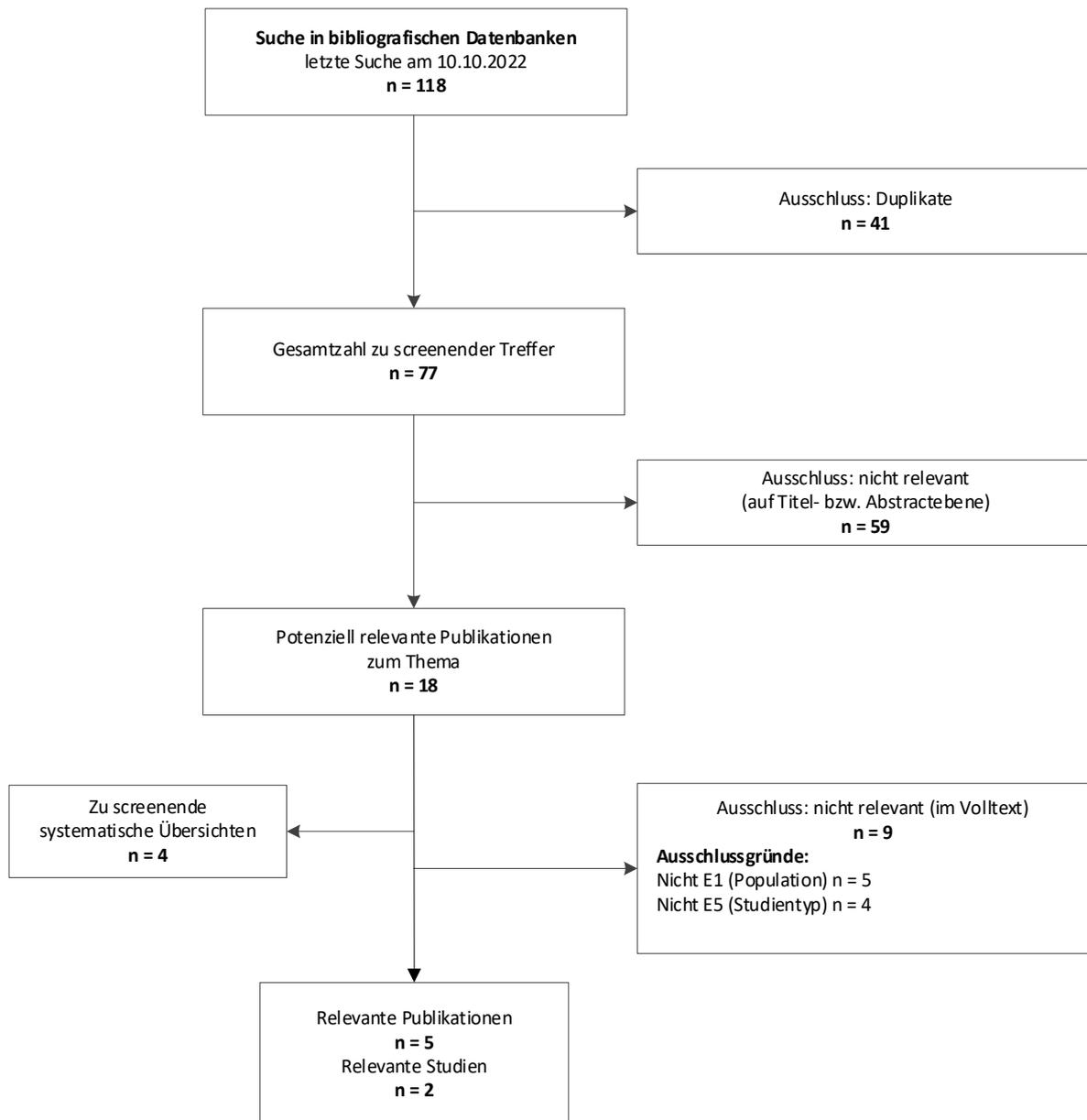


Abbildung 22: Ergebnis der umfassenden Informationsbeschaffung aus den bibliografischen Datenbanken und der Studienselektion

A3.3.2.1.2 Studienregister

Durch die Suche in Studienregistern wurden folgende relevante Studien beziehungsweise Dokumente identifiziert (Tabelle 61):

Tabelle 61: In Studienregistern identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Studienregister-ID	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
GETSET	ISRCTN22975026	ISRCTN [128]	nein
Janse 2018	NTR4013	Netherlands Trial Register [124]	nein
PACE	ISRCTN54285094	ISRCTN [131]	nein

In den Studienregistern wurden darüber hinaus Studien ohne berichtete Ergebnisse identifiziert (siehe Abschnitt A3.3.4).

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A8.3. Die letzte Suche in Studienregistern fand am 10.10.2022 statt.

A3.3.2.2 Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

Über weitere Informationsquellen und Suchtechniken identifizierte relevante Studien beziehungsweise Dokumente werden nachfolgend nur dargestellt, wenn sie nicht bereits über die primären Informationsquellen gefunden wurden.

A3.3.2.2.1 Anwendung weiterer Suchtechniken

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Referenzen finden sich in Abschnitt A7.1. Die Referenzlisten dieser systematischen Übersichten wurden gesichtet.

Es fanden sich keine relevanten Studien beziehungsweise Dokumente, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

A3.3.2.2.2 Zusätzliche relevante Dokumente

Es wurden folgendes relevantes Dokument identifiziert, das nicht über andere Rechenschritte gefunden werden konnte (Tabelle 62):

Tabelle 62: Zusätzlich identifizierte relevante Studien bzw. Dokumente

Studie	Verfügbare Dokumente [Zitat]
PACE	Studienprotokoll [132]

A3.3.3 Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 3 relevante Studien identifiziert werden (siehe auch Tabelle 63).

Tabelle 63: Studienpool der Nutzenbewertungen

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern	Sonstige Dokumente
GETSET	ja [89,90,125-127]	ja [128] / nein	nein
Janse 2018	ja [91,92]	ja [124] / nein	nein
PACE	ja [93-98,129,130]	ja [131] / nein	ja [132]

A3.3.4 Studien ohne berichtete Ergebnisse

In Tabelle 64 sind alle durch die Informationsbeschaffung identifizierten Studien ohne bisher berichtete Ergebnisse dargestellt. Es wurden keine geplanten oder laufenden Studien identifiziert, jedoch 2 abgeschlossene Studien ohne berichtete Ergebnisse.

Da in beiden identifizierten abgeschlossenen Studien ohne berichtete Ergebnisse keine Kriterienkataloge zur Diagnose mit PEM als heute obligatorisch angesehenem Bestandteil verwendet wurden, wären für eine abschließende Bewertung der Relevanz dieser Studien die noch ausstehenden Ergebnispublikationen notwendig. Nur wenn in diesen Publikationen die Anteile an randomisierten Patientinnen und Patienten mit einer PEM berichtet werden und diese Anteile mindestens 80 % betragen oder getrennte Analysen der Teilpopulation mit PEM vorliegen, können die Studien zur Bewertung der vorliegenden Fragestellung herangezogen werden.

Tabelle 64: In der Informationsbeschaffung identifizierte RCTs ohne berichtete Ergebnisse

Studie	Dokumentart, Zitat	Vergleich	Geplante Fallzahl	Status (ggf. geplantes Studienende)
NCT00540254	Studienregistereintrag [133]	CBT vs. SMC	50 ^a	abgeschlossen (Juli 2010)
NTR4311	Studienregistereintrag [134]	CBT vs. SMC	120	abgeschlossen (Januar 2016)
a. realisierte Fallzahl zu Studienende: 24				
CBT: kognitive Verhaltenstherapie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMC: (fach)ärztliche Standardversorgung; vs.: versus				

A3.4 Bewertung der Qualität der Quellen

A3.4.1 Bewertung der Qualität der Evidenzgrundlage für die Evidenzkartierung

Tabelle 65: Qualitätsbewertung gemäß Oxman & Guyatt

Quelle (Autor/Jahr)	Bewertung ^a	Bemerkungen
NICE 2021 [76,83,84,87,235]	7	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 6 Datenbanken wurden durchsucht, zusätzliche Studien wurden u. a. durch die Sichtung der Referenzlisten relevanter systematischer Übersichten und durch einen <i>call for evidence</i> hinzugefügt. ▪ Die Evidenz für die Endpunkte der eingeschlossenen RCTs wurde anhand GRADE bewertet. Dabei wurde die Qualität der Evidenz unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials und – falls vorhanden – der Ergebnisse aus Metaanalysen bewertet (die Begründung, auf eine metaanalytische Aufbereitung zu verzichten, scheint adäquat).
<p>a. Oxman & Guyatt-Score: Bewertungen zwischen 1 bis maximal 7, wobei 7 für eine hohe Qualität steht. GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

A3.4.2 Bewertung der Qualität der Basis-SÜ für die Nutzenbewertungen

Die Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung der Basis-SÜ erfolgte in Anlehnung an AMSTAR, Item 3 [156].

Tabelle 66: Bewertung der Informationsbeschaffung zur systematischen Übersicht NICE 2021

NICE 2021 [76,84]	Ja / Nein / k. A.	Erläuterung
1. Wurden mindestens 2 verschiedene Informationsquellen durchsucht (z. B. bibliografische Datenbanken und Studienregister)?	ja	1. Bibliografische Datenbanken 2. Call for evidence (Stakeholder) 3. Expert witnesses 4. Sichtung der Referenzlisten von systematischen Übersichten
2. Wurden mindestens 2 verschiedene bibliografische Datenbanken durchsucht?	ja	MEDLINE, Embase, Cochrane Library, CINAHL, PsycINFO, Epistemonikos
3. Werden Suchzeitraum oder Suchdatum genannt?	ja	gesamter Berichtszeitraum der jeweiligen Datenbank bis 23. Juni 2020
4. Werden zumindest die wichtigsten Freitextbegriffe oder Schlagwörter der Suchstrategie genannt?	ja	Darstellung der Suchstrategien im Anhang
Bewertung (1.–4. mit ja: umfassend; mindestens 1 Frage mit nein: fraglich) ^a	ja	umfassend mit Einschränkung auf englischsprachige Publikationen
<p>a. Wurden die im Berichtsplan N21-01 aufgeführten Informationsquellen nicht berücksichtigt oder nicht umfassend durchsucht (z. B. Studienregister), wurden diese im Rahmen der Informationsbeschaffung ohne zeitliche Limitierung durchsucht k. A.: keine Angabe</p>		

A4 Auswahl von Studien aus der aktuellen Forschung zur Ätiologie von ME/CFS

Im Folgenden wird eine Auswahl von Studien aus der aktuellen Forschung zur Ätiologie von ME/CFS ohne Anspruch auf Vollständigkeit beschrieben. Es werden hauptsächlich die Kernergebnisse von relevanten Primärstudien dargestellt. Die darin verwendeten Kriterienkataloge zur Diagnose (jeweils in Klammern angegeben) stellen sicher, dass es sich bei den Studienpopulationen um Patientinnen und Patienten mit einer als ME/CFS zu klassifizierenden Erkrankung handelt. Darüber hinaus werden narrative Reviews, die den derzeitigen Wissensstand zur Krankheitsentstehung von ME/CFS erläutern, als weiterführende Literaturhinweise zitiert. Genannt sei an dieser Stelle bereits das Review von Missailidis et al. aus dem Jahr 2019, welches einen Überblick über einige der in diesem Berichtsteil beschriebenen Pathomechanismen gibt, die an der Entstehung der Erkrankung beteiligt sein könnten [214]. Ergebnisse aus solchen Reviews werden in der Regel im vorliegenden Bericht nicht dargestellt, weil die jeweils verwendeten Kriterienkataloge zur Diagnose nicht angegeben sind.

Teilweise wurde für z. B. genetische oder immunologische Marker eine Adjustierung für multiples Testen in den Primärstudien durchgeführt. Die Angemessenheit solcher Adjustierungen wurde nicht überprüft.

Infektionen

ME/CFS folgt häufig auf eine akute Infektion, dabei kann es sich um eine Infektion der oberen Atemwege, um eine Bronchitis oder Gastroenteritis, oder um eine akute Grippe-ähnliche Erkrankung („*flu-like illness*“) handeln [18]. Die Studie von Jason et al. untersuchte, ob ME-, CFS- und ME/CFS-Patientinnen und -Patienten (diverse Diagnosestellungen) vor dem Ausbruch ihrer Erkrankung Infektionen durchlebt hatten. Von 1773 ausgewerteten Patientinnen und Patienten berichteten 1069 (60 %) von einer Infektion (Beantwortung der Frage *Did your fatigue/energy related illness start after you experienced an infectious illness?*) [213].

In Untersuchungen des zu den Herpesviren gehörigen Epstein-Barr-Virus (EBV) als Risikofaktor für ME/CFS bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen wurde folgendes gezeigt: 1) in einer Zwischenauswertung des CEBA-Projekts erfüllten von 195 Personen nach einer akuten EBV-Infektion 27 Personen (13,8 %) die Fukuda-Kriterien und 20 Personen (10,3 %) die CCC [195], 2) von 238 Personen erfüllten nach einer infektiösen Mononukleose 35 Personen (14,7 %) in den meisten Fällen nur die Fukuda-Kriterien und 20 Personen (8,4 %) mehr als 1 Diagnosekriterium für ME/CFS (die Fukuda-Kriterien und entweder die CCC oder die IoM-Kriterien) [193].

Sepúlveda et al. untersuchten spezifische Antikörperreaktionen auf über 3000 Antigene von EBV bei 92 ME/CFS-Patientinnen und -Patienten (Diagnose nach den CCC) mit der Absicht,

mögliche Biomarker für die Diagnosestellung zu identifizieren. 2 Antigen-Kandidaten, EBNA6_0070 und EBNA4_0529, waren in der Subgruppe mit Patientinnen und Patienten mit einem Krankheitsausbruch nach einer Infektion (n = 54) statistisch signifikant (nach Benjamini-Yekutieli-Korrektur) mit deren Antikörperreaktion assoziiert. In dieser Subgruppe wurden numerisch erhöhte Antikörperreaktionen im Vergleich zu gematchten gesunden Kontrollpersonen berichtet. Ein Modell zur ME/CFS-Diagnosestellung mit diesen beiden Antikörpern, Alter und Geschlecht wies für diese Subgruppe eine hohe Sensitivität und Spezifität auf [200].

Schreiner et al. konnten das humane Herpesvirus-6A (HHV-6A) nicht als potenziellen Auslöser für ME/CFS nachweisen. Dennoch ergab die Untersuchung der Auswirkungen einer Inkubation mit Serum von ME/CFS-Patientinnen und -Patienten (Diagnose nach den CCC) in Zellkulturmodellen sehr ähnliche Effekte wie eine Inkubation mit Überstand von kultivierten Zellen nach Reaktivierung von integriertem HHV-6A. Es zeigte sich eine erhöhte Fragmentierung von Mitochondrien in U2-OS-Zellen nach Inkubation mit ME/CFS-Serum (17 Proben). Darüber hinaus wurde ein statistisch signifikanter Rückgang von Infektionen mit Herpes simplex Virus-1 und Influenza-A in A549-Zellen nach Inkubation mit ME/CFS-Serum gemessen (10 Proben). In beiden Analysen hatte das Serum von gesunden Kontrollpersonen keine Auswirkungen auf die Zellen. Das Serum der untersuchten ME/CFS-Patientinnen und -Patienten enthält gemäß der Autorengruppe Faktoren, die den Energiestoffwechsel von Zellen beeinträchtigen und protektive Eigenschaften gegen Virusinfektionen auf Zellen übertragen können, vergleichbar mit den Faktoren im Zellkulturüberstand nach einer HHV-6A-Infektion [199].

Das EUROMENE-Review von Rasa et al. gibt einen Überblick über Studien, die eine mögliche Assoziation von viralen Infektionen mit ME/CFS untersuchten, mit einem Fokus auf die humanen Herpesviren 6 und 7 sowie Enteroviren. Darüber hinaus werden mögliche molekulare Mechanismen hinter einer viralen Pathogenese in ME/CFS beschrieben, diese umfassen Veränderungen bei Immunzellen, Modulation von Mitochondrien und Autoimmunität [230]. Weitere aktuelle Reviews thematisieren den potenziellen Zusammenhang von ME/CFS mit einer Infektion mit EBV [218] und mit Enteroviren [217].

Auch nach einer Infektion mit COVID-19 kann ME/CFS auftreten. Die S1-Leitlinie (niedrigste Qualitätsstufe der Entwicklungsmethodik für Leitlinien nach dem System der AWMF) Post-COVID/Long-COVID (Stand August 2022) sagt aus, dass bei Patientinnen und Patienten mit Post-/Long-COVID das Vollbild eines post-infektiösen CFS möglich ist, die genauen Mechanismen bedürfen gemäß der Leitlinie noch der weiteren Erforschung. Wenn bei Patientinnen und Patienten im Alter unter 60 Jahren schwere Fatigue mit Belastungsintoleranz, kognitive Störungen und Schmerzen auftreten und diese für mehr als 6 Monate bestehen, sollte das Vorliegen von ME/CFS mit Hilfe international konsentierter

Diagnosekriterien überprüft werden [11]. Nach einer akuten COVID-19-Infektion anhaltende Beschwerden werden ab einer Zeitspanne von 4 Wochen nach Infektion als Long COVID oder post-akute Folgen von COVID-19 (*Post-acute sequelae of COVID-19*) bezeichnet. Eine Persistenz der Beschwerden von mehr als 12 Wochen wird mit Post-COVID-Syndrom benannt [11].

Roessler et al. haben eine retrospektive, 1:5-gematchte Kohortenstudie basierend auf Routinedaten der gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland zur Untersuchung der Post-COVID-19-assoziierten Morbidität bei mehr als 157 000 Personen durchgeführt. Um die am häufigsten dokumentierten langfristigen Gesundheitsprobleme bei Patientinnen und Patienten mit COVID-19 zu ermitteln, wurden Outcomes mit einer Inzidenz von mindestens 1/100 Personenjahren in der COVID-19-Kohorte nach Incidence Rate Ratio (IRR) sortiert. CFS wurde mittels des ICD-10-Codes G93.3 erhoben und war weder bei Erwachsenen noch bei Kindern und Jugendlichen unter den 10 häufigsten Gesundheitsproblemen vertreten. Allerdings wurde CFS bei Erwachsenen in der COVID-19-Kohorte dennoch statistisch signifikant häufiger kodiert als in der Kontrollkohorte. Bei Kindern dagegen war das geschätzte IRR nicht signifikant [197]. Es sei angemerkt, dass allein die Angabe des ICD-Codes keine Rückschlüsse darüber zulässt, welcher Kriterienkatalog zur Diagnosestellung verwendet wurde.

Auch in der Studie von Sorg et al. zeigt sich nach Confounderadjustierung kein statistisch signifikanter Unterschied im Risiko für ME/CFS zwischen seropositiven (SARS-CoV-2 IgG-Antikörper im Serum) und seronegativen Kindern und Jugendlichen [220].

Im Folgenden sind Studien zur Entwicklung von ME/CFS bei überwiegend Erwachsenen nach einer COVID-19-Infektion aufgeführt. Die Anteile an Patientinnen und Patienten, die ein oder mehrere Diagnosekriterien für ME/CFS erfüllen, schwanken erheblich zwischen den Studien:

- González-Hermosillo et al. untersuchten 130 Patientinnen und Patienten nach einer Erkrankung an moderater bis schwerer COVID-19-Pneumonie auf ME/CFS. 6 Monate nach der Entlassung aus dem Krankenhaus erfüllten 23 Personen (17,6 %) die Fukuda-Kriterien, 20 Personen (15,3 %) die CCC, 25 Personen (19,2 %) die ME-ICC und 17 Personen (13 %) die IoM-Kriterien [192].
- Tokumasu et al. untersuchten retrospektiv 279 Patientinnen und Patienten nach einer COVID-19-Infektion auf ME/CFS. Nach einem mindestens 6-monatigen symptomatischen Zeitraum erfüllten 48 Personen (17,2 %) die Fukuda-Kriterien, 50 Personen (17,9 %) die CCC, 50 Personen (17,9 %) die IoM-Kriterien und 47 Personen (16,8 %) alle 3 genannten Kriterien [204].
- In der Untersuchung von Sotzny et al. erhielten 40 von 80 Patientinnen und Patienten (50 %) mit Post-COVID-Syndrom (PCS) nach leichtem bis moderatem COVID-19 die Diagnose ME/CFS, wenn zusätzlich zur Erfüllung der CCC eine Mindestdauer für PEM von 14 Stunden auftrat [202].

- In der retrospektiven Studie von Bonilla et al. erhielten 45 von 105 Patientinnen und Patienten (43 %) mit postakuten Folgen einer SARS-CoV-2-Infektion, deren Symptome länger als 6 Monate anhielten, die Diagnose ME/CFS gemäß den IoM-Kriterien [227].

Insgesamt zeigen die vorhandenen Studien, dass etwa zwischen 15 % und 50 % der von Post-/Long-COVID-Betroffenen die Diagnosekriterien von ME/CFS erfüllen.

Neurologische Anomalien

Es liegen nur wenige aktuelle Studien zu neurologischen Anomalien bei ME/CFS vor, in denen Diagnosekriterien mit PEM als obligatorischem Bestandteil verwendet wurden bzw. Angaben zum PEM-Anteil der Studienpopulation gemacht werden.

Mueller et al. untersuchten die Level unterschiedlicher Metaboliten und die Temperatur im Gehirn von 15 ME/CFS-Patientinnen (Diagnose nach den Fukuda-Kriterien ohne die Änderungen von Reeves 2005, aber mit den von Jason 2010 im Rahmen der CCC vorgeschlagenen zusätzlichen Kriterien). Bei den Patientinnen wurde ein statistisch signifikant höheres Verhältnis von Cholin-haltigen Verbindungen, welche in Zusammenhang mit Neuroinflammation stehen, zu Kreatin im linken anterioren cingulären Cortex verglichen mit gematchten gesunden Kontrollpersonen gemessen. Da dies das einzige Ergebnis ist, das nach den Korrekturen für multiple Vergleiche weiterhin statistisch signifikant war, warnt die Autorengruppe vor einer Überinterpretation der Ergebnisse, bis diese durch weitere Studien bestätigt werden können [194].

Thapaliya et al. haben verschiedene neurologische Untersuchungen bei 18 ME/CFS-Patientinnen und -Patienten (Diagnose nach den ME-ICC) durchgeführt, in denen sich im Vergleich zu gematchten gesunden Kontrollpersonen folgendes zeigte: 1) statistisch signifikant häufigere mikrostrukturelle Anomalien in manchen Regionen des Gehirns, insbesondere im Hirnstamm [203], 2) statistisch signifikant größere Volumina von 3 Subfeldern des linken Hippocampus nach Korrektur für multiple Vergleiche (im Gegensatz zu den kleineren Volumina, die gemäß der Autorengruppe bei neurodegenerativen Erkrankungen beobachtet werden) [222], 3) ein statistisch signifikant größeres Volumen der linken Amygdala nach Korrektur für multiple Vergleiche [221].

Mehrere Reviews thematisieren die neurologischen Komponenten von ME/CFS. VanElzakker et al. fokussieren sich hinsichtlich der namensgebenden Entzündung des zentralen Nervensystems (Enzephalomyelitis) auf 3 spezifische Methoden zur Untersuchung einer möglichen Neuroinflammation [223]. Gandasegui et al. erläutern Ergebnisse aus Neuroimaging-Studien und aus Studien zur Untersuchung von Dysautonomie [210], d. h. einer beeinträchtigten Funktion des autonomen (vegetativen) Nervensystems, das die unwillkürlichen Körperprozesse steuert. Wirth et al. diskutieren mögliche Mechanismen, die zu neurologischen Symptomen führen können und stellen fest, dass bisher keine klare

spezifische Pathologie des Gehirns bei ME/CFS-Patientinnen und -Patienten nachgewiesen werden konnte [225].

Autoimmunität

Erhöhte Level von Autoantikörpern, die gegen G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR) gerichtet sind, können zu einer Dysregulation der Rezeptoren führen [236]. Adrenorezeptoren (AdR) und muskarinische Acetylcholinrezeptoren (mAChR) gehören zu den GPCR. Nachfolgend werden Beispiele aus diesem Forschungsbereich im Kontext von ME/CFS beschrieben.

Bynke et al. haben statistisch signifikant erhöhte Autoantikörperlevel für mAChR des Typs M3 und M4 in Plasmaproben von 2 Kohorten mit je 24 ME-Patientinnen und Patienten (Diagnose nach den CCC, ME-ICC und IoM-Kriterien) gemessen. In einer der beiden Kohorten wurden zusätzlich statistisch signifikant erhöhte Autoantikörperlevel für AdR des Typs β 1 und β 2 gemessen (alle Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur). Insgesamt waren bei 25 % der gematchten gesunden Kontrollpersonen und bei 79 % bzw. 91 % der Patientenkohorten die Level mindestens eines Autoantikörpers erhöht [176].

Sotzny et al. haben hauptsächlich GPCR-Autoantikörper bei 40 PCS-Patientinnen und -Patienten mit ME/CFS (Diagnose nach den CCC + mindestens 14 Stunden andauernde PEM) untersucht. Im Vergleich zu mindestens einer von 2 Gruppen mit gematchten gesunden Kontrollpersonen (mit bzw. ohne vorherige COVID-19-Erkrankung) wurden für einige Autoantikörper statistisch signifikant niedrigere Werte gemessen (bei Kontrolle der False-Discovery-Rate). Darüber hinaus wurden statistisch signifikante Korrelationen zwischen den Werten verschiedener Autoantikörper und dem Schweregrad von u. a. Fatigue innerhalb der Gruppe der Patientinnen und Patienten festgestellt [202].

In der unkontrollierten Studie von Tölle et al. wurden ME/CFS-Patientinnen und -Patienten (Diagnose nach den CCC) mit erhöhten Autoantikörpern gegen β 2-AdR und einem Krankheitsausbruch nach einer Infektion mit Immunadsorption behandelt. Eine Absenkung der Plasmakonzentration des gesamten Immunglobulin G (IgG) und somit der Autoantikörper bewirkte bei 4 der 5 Patientinnen und Patienten eine bis zu 12 Monate anhaltende Verbesserung bei u. a. Muskelschmerz und immunassoziierten Symptomen. 2 Patientinnen und Patienten berichteten jedoch eine Verschlechterung von Fatigue [189]. Demnächst soll eine RCT starten mit dem Ziel, die Wirksamkeit einer wiederholten Immunadsorption bei ME/CFS-Patientinnen und -Patienten auf u. a. die körperliche und mentale Fatigue im Vergleich zu einer Schein-Behandlung zu untersuchen [216].

Hartwig et al. haben gezeigt, dass isoliertes IgG von 5 ME/CFS-Patientinnen (Diagnose nach den CCC) mit erhöhten Autoantikörpern gegen β 2-AdR keine statistisch signifikanten Effekte auf das Signaling von β 2-AdR und auf die Funktion von Immunzellen hat. Dies stand im Gegensatz zu IgG von gesunden weiblichen Kontrollpersonen, welches u. a. die Produktion

von Zytokinen beeinflusste und die Proliferation von T-Zellen stimulierte. Die Autorengruppe kommt zu dem Schluss, dass bei diesen 5 Patientinnen und Patienten die IgG-vermittelte Aktivierung von β 2-AdR abgeschwächt ist [179].

In der 1-armigen Studie von Scheibenbogen et al. zeigten sich nach Infusionen von IgG bei 12 ME/CFS-Patientinnen und -Patienten (Diagnose nach den CCC) mit einem Krankheitsausbruch nach einer Infektion, welche eine leichte IgG-Defizienz oder IgG-Subklassendefizienz und wiederkehrende Infektionen aufwies, statistisch signifikante klinische Verbesserungen bei u. a. Fatigue und körperlicher Funktion nach bis zu 12 Monaten. Während des Behandlungszeitraums traten bei 11 der 12 Patientinnen und Patienten statistisch signifikant seltener und / oder mildere Infektionen im Vergleich zu vor der Behandlung auf. Bei 6 Patientinnen und Patienten wurde zu Studienbeginn eine endotheliale Dysfunktion festgestellt (siehe nachfolgender Abschnitt), welche sich nach 15 Monaten verbessert hatte [184].

In weiteren Studien wurde gezeigt, dass der Pathomechanismus abhängig vom vermuteten Auslöser für den Ausbruch der Erkrankung sein könnte. Folgende Ergebnisse, die auf einen autoimmunen Mechanismus hinweisen, wurden nur für ME/CFS-Patientinnen und -Patienten (Diagnose nach den CCC) mit einem Krankheitsausbruch nach einer Infektion gezeigt: 1) statistisch signifikante Assoziationen von Varianten der Gene PTPN22 und CTLA4, die mit einem erhöhten Risiko für Autoimmunität einhergehen, mit ME/CFS [187], 2) statistisch signifikante Assoziationen eines niedrigen Levels des Enzyms sCD26 mit erhöhten Autoantikörpern gegen α 1-AdR und M3-mAChR nach Benjamini-Yekutieli-Korrektur [188], 3) statistisch signifikante Korrelationen der Level von Autoantikörpern/IgG gegen 7 vasoregulative GPCR mit Fatigue und Muskelschmerz nach Benjamini-Hochberg-Korrektur [177], 4) statistisch signifikant erhöhte Expressionen des B-Zell-Rezeptor-Gens IGHV3-30-3 in B-Zell-Klonen und des Typ 1 Interferon-induzierbaren Gens MX1 in Plasmablasten [183].

Das EUROMENE-Review von Sotzny et al. und das Review von Wirth und Scheibenbogen fassen den Wissensstand zu dem Forschungsfeld Autoimmunität bei ME/CFS zusammen [201,231].

Endotheliale Dysfunktion

Endotheliale Dysfunktion beschreibt eine gestörte Funktion der Zellschicht an der Innenfläche von Blutgefäßen, die zu einer Beeinträchtigung der Gefäßerweiterung führt. Dies kann eine Minderdurchblutung von Geweben und Organen zur Folge haben [237]. Nachfolgend werden Beispiele aus diesem Forschungsbereich im Kontext von ME/CFS beschrieben.

Scherbakov et al. stellten eine periphere endotheliale Dysfunktion definiert durch einen verminderten reaktiven Hyperämie-Index (RHI) bei 18 von 35 ME/CFS-Patientinnen und -Patienten (Diagnose nach den CCC) und bei 4 von 20 gesunden Kontrollpersonen fest,

was einem statistisch signifikanten Gruppenunterschied entspricht. ME/CFS-Patientinnen und -Patienten mit endothelialer Dysfunktion berichteten einen statistisch signifikant höheren Schweregrad der Erkrankung und statistisch signifikant schwerwiegendere Fatigue-assoziierte Symptome verglichen mit ME/CFS-Patientinnen und -Patienten mit normaler endothelialer Funktion. Darüber hinaus wurden statistisch signifikante Korrelationen zwischen einem niedrigeren RHI und einem höheren Schweregrad sowie schwerwiegenden Immunsymptomen festgestellt [185].

Sørland et al. (Teilstudie von Rekeland et al., siehe Abschnitt zu genetischen Assoziationen) haben die endotheliale Funktion mittels der Parameter flow-mediated dilation (FMD) für große Gefäße und Post-occlusive reactive Hyperemia (PORH) für kleine Gefäße gemessen. Für beide Parameter gilt: je höher der Wert, desto besser die endotheliale Funktion. Bei Studienbeginn waren die Mediane von FMD bzw. PORH bei 35 bzw. 39 ME/CFS-Patientinnen und -Patienten (Diagnose nach den CCC) statistisch signifikant niedriger als bei gesunden Kontrollpersonen [186]. Sandvik et al. (Teilstudie von RituxME, siehe Abschnitt 4.3.2.3) haben ebenfalls bei Studienbeginn statistisch signifikant niedrigere Werte für FMD und PORH bei 39 ME/CFS-Patientinnen und -Patienten (Diagnose nach den CCC) verglichen mit gesunden Kontrollpersonen gemessen [219]. Beide Teilstudien weisen gemäß der norwegischen Autorengruppe auf eine reduzierte endotheliale Funktion bei ME/CFS hin.

Haffke et al. stellten eine periphere endotheliale Dysfunktion definiert durch einen verminderten RHI bei 5 von 14 Patientinnen und Patienten mit PCS und ME/CFS (Diagnose nach den CCC) und bei keiner der gematchten gesunden Kontrollpersonen fest, was einem statistisch signifikanten Gruppenunterschied entspricht. Darüber hinaus wurden bei ME/CFS-Patientinnen und -Patienten statistisch signifikant höhere Konzentrationen des Vasokonstriktors Endothelin-1 im Serum gemessen als bei der Kontrollgruppe [228].

Weitere Hinweise auf eine Rolle der endothelialen Dysfunktion bei ME/CFS liefern 1 Studie zu mit endothelialer Dysfunktion-assoziierten microRNAs [226] und 1 Studie zur Regulation der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase [206]. Ein Review thematisiert den möglichen Zusammenhang von neurologischen Symptomen bei ME/CFS wie kognitive Störungen mit endothelialer Dysfunktion [225].

Weitere Studien zu Blutzellen und Blutfluss

Saha et al. haben die Erythrozyten von 16 ME/CFS-Patientinnen und -Patienten (Diagnose nach den CCC) untersucht. Die Zellen hatten u. a. einen größeren Durchmesser als diejenigen gematchter gesunder Kontrollpersonen. Zusammenfassend wiesen die Erythrozyten der untersuchten ME/CFS-Patientinnen und -Patienten eine statistisch signifikant verminderte Verformbarkeit auf [198].

Esfandyarpour et al. haben eine statistisch signifikant unterschiedliche elektrische Antwort von mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMCs) in Plasma auf hyperosmotischen Stress zwischen 20 ME/CFS-Patientinnen und -Patienten (Diagnose nach den CCC) und gesunden Kontrollpersonen in Form einer Modulation der Impedanz gemessen. Dies sei gemäß der Autorengruppe ein einzigartiges Charakteristikum, welches einen Biomarker für ME/CFS und möglicherweise ein diagnostisches Maß für die Krankheit darstellen könnte [191].

Missailidis et al. beschreiben die Ergebnisse einer Studie, in der PBMCs von ME/CFS-Patientinnen und -Patienten 48 Stunden nach einer Tiefkühlagerung eine höhere Sterberate im Kulturmedium aufwiesen als PBMCs von gesunden Kontrollpersonen. Des Weiteren wiesen in dieser Studie lymphoblastoide Zelllinien (Lymphoblasten), die aus den PBMCs gewonnen wurden, mehrere Anomalien in der mitochondrialen und zellulären respiratorischen Funktion und der Aktivität des zellulären Stresssensors TORC1 auf. Diese Eigenschaften stellen gemäß der Autorengruppe potenzielle Biomarker für ME/CFS dar. Mithilfe einer Kombination von Messungen 1) der Sterberate von PBMCs, 2) der mitochondrialen und zellulären respiratorischen Funktion in Lymphoblasten und 3) der TORC1-Aktivität in Lymphoblasten konnten mit hoher Testgenauigkeit 29 ME/CFS-Patientinnen und -Patienten (Diagnose nach den CCC) von 14 gesunden Kontrollpersonen unterschieden werden. Die Autorengruppe schlägt ein 2-stufiges Testprotokoll für die Diagnose von ME/CFS vor: Die 1. Stufe stellt einen Screening-Test dar, bei dem die Sterberate von PBMCs gemessen wird. Anhand des Ergebnisses könnte entschieden werden, ob die 2. Stufe mit Messungen der genannten Parameter in Lymphoblasten durchgeführt werden soll [215].

Bond et al. haben den *augmentation index* (AIx) als Marker für arterielle Steifigkeit untersucht; ein höherer Wert zeigt eine erhöhte Gefäßsteifigkeit an. 48 Stunden nach körperlicher Belastung wurde bei 7 ME/CFS-Patientinnen und -Patienten (Diagnose nach den ME-ICC) keine Veränderung des AIx festgestellt, während bei gematchten gesunden Kontrollpersonen eine statistisch signifikante Verringerung gegenüber dem Ausgangswert gemessen wurde. Dies weist gemäß der Autorengruppe auf eine beeinträchtigte vaskuläre Funktion bei ME/CFS hin [175].

In der unkontrollierten Studie von van Campen et al. wurde u. a. der zerebrale Blutfluss bei 60 ME/CFS-Patientinnen und -Patienten (Diagnose nach den ME-ICC und Fukuda-Kriterien) mit orthostatischer Intoleranz in Rückenlage vor einer Kipptischuntersuchung, am Ende einer Phase in aufrecht gekippter Position und in Rückenlage 5 Minuten nach dem Aufrichten (Erholungsphase) gemessen. Nach dem durch die Untersuchung ausgelösten orthostatischen Stress zeigte sich bei den untersuchten ME/CFS-Patientinnen und -Patienten ein verringerter zerebraler Blutfluss. In der Erholungsphase verbesserte sich der zerebrale Blutfluss zwar im Vergleich zum Ende der Phase in aufrechter Position, aber der Wert war immer noch statistisch signifikant niedriger als vor der Untersuchung, wodurch gemäß der Autorengruppe

die Erholung zu den Ausgangswerten unvollständig ist. Aufgeteilt nach den Schweregraden leicht, moderat und schwer (gemäß ME-ICC-Einteilung) war die prozentuale Reduktion des zerebralen Blutflusses nach dem Kipptest in allen 3 Gruppen jeweils statistisch signifikant niedriger als vor dem Test, wobei der schwere Schweregrad die stärkste Reduktion aufwies. Der Schweregrad der Erkrankung könnte demnach das Ausmaß einer Verringerung des zerebralen Blutflusses beeinflussen, mit einer langsameren Erholung bei schwerer ME/CFS [190].

Genetische Komponenten

Dibble et al. berichten in einem Review zu genetischen Risikofaktoren, dass ME/CFS-Patientinnen und -Patienten häufig einen Verwandten 1. Grades bzw. 2. Grades mit ebenfalls einer ME/CFS-Erkrankung haben [208].

Das an der Universität Edinburgh organisierte Projekt DecodeME erforscht, ob wesentliche Unterschiede in DNA-Sequenzen zwischen gesunden Personen und ME/CFS-Patientinnen und -Patienten bestehen. Zu diesem Zweck wird eine genomweite Assoziationsstudie durchgeführt, die darauf abzielt, die möglichen Ursachen der Erkrankung anhand von *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) aufzudecken. Auf diese Weise sollen Gene und Zelltypen identifiziert werden, die möglicherweise eine Rolle bei der Entstehung von ME/CFS spielen [207].

Humane Leukozytenantigene (HLA) sind von zentraler Bedeutung für das Immunsystem, und Autoimmunerkrankungen sind häufig mit HLA assoziiert [238]. Aus Genotypisierungen von HLA-Genvarianten (HLA-Allelen) könnten möglicherweise Rückschlüsse auf eine immun-genetische Komponente als potenzielle Ursache von ME/CFS gezogen werden. Nachfolgend werden Beispiele aus diesem Forschungsbereich im Kontext von ME/CFS beschrieben.

Lande et al. stellten durch Genotypisierung von 6 HLA-Loci bei 426 norwegischen ME /CFS-Patientinnen und -Patienten (Diagnose nach den CCC) statistisch signifikante Assoziationen mit den 2 Risikoallelen HLA-C*07:04 und HLA-DQB1*03:03 verglichen mit gematchten gesunden Kontrollpersonen nach Bonferroni-Korrektur fest [181]. In der unkontrollierten Studie von Rekeland et al. aus Norwegen wurden die Auswirkungen einer Behandlung von ME/CFS mit Cyclophosphamid, welches in der Krebstherapie eingesetzt wird und eine Immunsuppression induziert, untersucht. Patientinnen und Patienten (Diagnose nach den CCC), die positiv für die Allele HLA-C*07:04 und / oder HLA-DQB1*03:03 waren (n = 12), berichteten größere Verbesserungen von Fatigue und körperlicher Funktion während der Nachbeobachtung, und hatten eine statistisch signifikant höhere Ansprechrate auf die Behandlung als Patientinnen und Patienten, die negativ für beide Allele waren (n = 28) [182].

Hajdarevic et al. haben insgesamt 11 HLA-Loci und mehr als 5000 SNPs bei 427 norwegischen ME/CFS-Patientinnen und -Patienten (Diagnose nach den CCC) und gematchten gesunden

Kontrollpersonen genotypisiert. Ein Assoziationssignal befand sich in der HLA-DQ-Genregion, höchstwahrscheinlich hervorgerufen durch HLA-DQB1. Dieses Gen spielt eine zentrale Rolle bei der Antigenpräsentation und es beherbergt Risikoallele für Autoimmunerkrankungen. Ein weiteres Assoziationssignal erstreckte sich über mehrere Gene, deren Expression in Nervengewebe, Gehirn, Muskeln und Blut durch den mit ME/CFS assoziierten SNP-Genotyp beeinflusst wird [178]. Im Folgejahr veröffentlichte Hajdarevic et al. eine genomweite Assoziationsstudie bei insgesamt 887 norwegischen und dänischen ME/CFS-Patientinnen und -Patienten, die anhand der CCC diagnostiziert wurden, und bei 2105 selbstberichteten CFS-Fällen aus dem Vereinigten Königreich. Keine der gefundenen Assoziationen erreichte genomweite statistische Signifikanz, daher konnten in dieser Studie keine Risiko-Loci für ME/CFS festgestellt werden. Auch die zuvor berichteten Assoziationen mit bestimmten Allelen von PTPN22 und CTLA4 bei ME/CFS-Patientinnen und -Patienten mit einem Krankheitsausbruch nach einer Infektion (Steiner et al., siehe Abschnitt zu Autoimmunität) konnten nicht repliziert werden. Eine kombinierte Analyse aller SNPs in diesen Genen in dem norwegischen und britischen Datensatz zeigte jedoch einige signifikante Assoziationssignale mit anderen SNPs sowohl in der PTPN22- als auch in der CTLA4-Genregion [212].

Weitere Forschungsansätze

Ein Forschungsansatz hinsichtlich der Ätiologie der ME/CFS-Erkrankung ist die Erfassung von Nebenwirkungen bzw. unerwünschten Ereignissen infolge von Impfungen. In 2 systematischen Übersichten wurden die Auswirkungen einer Impfung gegen humanes Papillomvirus (HPV) u. a. auf die Entwicklung von ME/CFS in gesunden Populationen untersucht [166,172]. Jedoch können die Ergebnisse im vorliegenden Bericht nicht verwendet werden, da in den systematischen Übersichten bei den meisten Primärstudien keine Angaben dazu vorliegen, welcher Kriterienkatalog zur Diagnose verwendet wurde.

Das Ziel der Studie Günther et al. war es, eine Immunsignatur zu identifizieren, die ME/CFS-Patientinnen und -Patienten anhand ihres Antikörperrepertoires eindeutig von gesunden Kontrollpersonen abgrenzt. Durch Validierung mit Serumproben von 28 ME/CFS-Patientinnen und -Patienten (Diagnose nach den CCC) wurde eine Signatur aus 256 Peptiden ermittelt, mit deren Hilfe man die beiden Gruppen voneinander unterscheiden konnte [211].

Hoel et al. untersuchten den metabolischen Phänotyp von 83 ME/CFS-Patientinnen und -Patienten (Diagnose nach den CCC) und stellten fest, dass die Serumkonzentrationen von 159 (84 nach Adjustierung mittels Benjamini-Hochberg) der 610 analysierten Metaboliten entweder statistisch signifikant erhöht oder statistisch signifikant niedriger als bei gesunden Kontrollpersonen waren. Die Mehrzahl der betroffenen Metaboliten stand in Zusammenhang mit dem Lipid- und dem Aminosäurestoffwechsel. 84 % der ME/CFS-Patientinnen und -Patienten bildeten 2 separate Cluster mit deutlich unterschiedlichen Stoffwechselphänotypen. Die verbleibenden 16 % bildeten ein Cluster mit der Kontrollgruppe.

Die Cluster waren über die spezifischen Profile der Lipid- und Aminosäuremetaboliten hinaus auch durch statistisch signifikante Unterschiede bei u. a. den Werten der SF-36-Subskala Körperliche Funktion charakterisiert. Die Autorengruppe kommt zu dem Schluss, dass eine erhöhte Energiebelastung, welche aus einer durch Anstrengung ausgelösten Gewebehypoxie resultieren kann, zu individuellen metabolischen Anpassungen und Kompensationen führen kann [180].

Eaton-Fitch et al. haben kürzlich eine *in vitro*-Studie veröffentlicht, in der die Hypothese untersucht wurde, dass ME/CFS möglicherweise aus einer Funktionsstörung von Ionenkanälen hervorgeht, welche sich negativ auf die Funktionalität von NK-Zellen auswirken und in der Folge zu einer Immundefizienz führen könnte. Mittels Live-Cell-Imaging wurde gezeigt, dass eine Behandlung isolierter NK-Zellen von 10 ME/CFS-Patientinnen und -Patienten (Diagnose nach den CCC oder ME-ICC) mit dem Opioid-Antagonisten Naltrexon die Funktion der beeinträchtigten Kalzium-Ionenkanäle auf das Niveau von gesunden Kontrollpersonen wiederherstellt [209].

Petter et al. untersuchten den Natriumgehalt von Unterschenkelmuskeln bei 6 ME/CFS-Patientinnen (Diagnose nach den CCC) mit einem Krankheitsausbruch nach einer Infektion. Die gemessenen Werte der Patientinnen waren vor und nach 3-minütigem Fersenheben statistisch signifikant höher als bei gematchten gesunden Kontrollpersonen. Darüber hinaus wiesen die Patientinnen eine geringere Handgreifkraft als Maß für muskuläre Fatigue und eine geringere Erholungsrate bei der Messwiederholung auf. Es zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen dem Natriumgehalt der Beinmuskeln und der Handgreifkraft. Gemäß der Autorengruppe könnte ein Natriumüberschuss eine Rolle in der Pathophysiologie von ME/CFS spielen [196].

In einem Review von Wirth und Scheibenbogen werden Störungen des Ionenhaushalts in der Skelettmuskulatur bei ME/CFS und deren möglicher Zusammenhang mit PEM diskutiert [205].

2 aktuelle Reviews geben einen Überblick über Daten aus verschiedenen Studien, die eine Rolle des Mikrobioms des Darms bei ME/CFS untersuchten. In Varesi et al. wird erläutert, wie Dysbiose und intestinale Permeabilität zum Krankheitsphänotyp beitragen könnten. Mögliche therapeutische Anwendungen, die auf die Wiederherstellung der Eubiose und der Integrität der Darmbarriere im Zusammenhang mit ME/CFS abzielen, werden diskutiert [224]. In König et al. werden 6 Theorien zu möglichen Pathomechanismen bezüglich des Mikrobioms bei ME/CFS näher betrachtet: Darmdysbiose, die Darm-Hirn-Achse, erhöhte Darmpermeabilität und bakterielle Translokation, erhöhte D-Milchsäure-Theorie, Kynurenin-Produktionsinsuffizienz und frühere Einnahme von Antibiotika. Des Weiteren werden Ideen für zukünftige Forschung zu diesen Theorien und zu Therapien, die das Mikrobiom von ME/CFS-Patientinnen und -Patienten betreffen, gegeben [229].

A5 Würdigung der Anhörungen

A5.1 Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan

Insgesamt wurden 9 Stellungnahmen zum Berichtsplan frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente überprüft. Neben projektspezifischen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zu den Allgemeinen Methoden des Instituts wie die Bewertung des Verzerrungspotenzials, angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen. Aus den Stellungnahmen ergaben sich keine Konsequenzen für den Berichtsplan.

Zahlreiche Argumente aus Stellungnahmen zum Berichtsplan wurden im Berichtsteil Aktueller Wissensstand im Vorbericht adressiert bzw. umgesetzt:

- So wurde in mehreren Stellungnahmen angemerkt, dass die Beschreibung des Symptoms PEM nicht spezifisch genug sei und ergänzt werden solle. Die detaillierte Beschreibung der PEM ist ein Ergebnis des Berichtsteils Aktueller Wissensstand und ist im Vorbericht dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.2.2).
- Ein weiteres, in mehreren Stellungnahmen vorgebrachtes Thema war die Diagnose der ME/CFS und insbesondere die hiermit verbundenen Schwierigkeiten. Im Berichtsteil Aktueller Wissensstand findet sich eine Vorstellung und kritische Aufarbeitung der verschiedenen Kriterienkataloge zur Diagnose von ME/CFS (inkl. der jeweiligen Ein- und Ausschlusskriterien) (siehe Abschnitt 4.2.2.3).
- Ebenfalls in mehreren Stellungnahmen wurde das Thema Long-COVID und dessen Verbindung zu ME/CFS angesprochen. Im Berichtsteil Aktueller Wissensstand sind mögliche Überschneidungen zwischen ME/CFS und Long-COVID thematisiert und Ergebnisse hierzu dargestellt (siehe Abschnitte 4.2.2.2 und 4.2.2.4 sowie Kapitel A4).
- Des Weiteren wurden in mehreren Stellungnahmen verschiedene pathophysiologische Besonderheiten als mögliche Ursachen für die Entstehung von ME/CFS genannt. Im Berichtsteil Aktueller Wissensstand wird ein breites Spektrum potenzieller ätiologischer Mechanismen vorgestellt (siehe Abschnitt 4.2.2.4 und Kapitel A4).

Gleichermaßen sind im Vorbericht weitere Argumente zum Berichtsteil Aktueller Wissensstand, bspw. zu weiteren Symptomen oder zu versorgungsrelevanten Aspekten, an den jeweiligen Stellen berücksichtigt.

Neben solchen Argumenten wurde in mehreren Stellungnahmen die Methodik der Informationsbeschaffung dahin gehend kritisiert, dass primär systematische Übersichten herangezogen werden sollten. Stattdessen sollen, so die Stellungnahmen, auch Primärstudien

(bspw. gezielt für den Themenbereich der Pathophysiologie) einbezogen werden. Dem Einwand dieser Stellungnahmen wurde entsprochen. Wie in Abschnitt A1.2 zu Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf dargelegt, wurde die umfassende bibliografische Recherche nach systematischen Übersichten um weitere, themenbezogene Recherchen nach Primärstudien ergänzt, sofern zu bestimmten Themengebieten keine oder nicht ausreichende Informationen aus aktuellen systematischen Übersichten vorlagen. Konkret traf dies auf die Themenbereiche Ätiologie und Versorgungssituation in Deutschland zu. Über diese bibliographischen Recherchen hinaus wurden im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan eingereichte Studien gesichtet und zur Ergänzung der Ergebnisse der bibliografischen Recherchen verwendet (siehe Abschnitt A3.1.2).

Auch wurde in mehreren Stellungnahmen das Einschlusskriterium „Population“ (E1a, E1b, E1c und E1d) für den Einschluss von Quellen in den Bericht als zu unspezifisch kritisiert, insbesondere da kein Fokus auf das Leitsymptom PEM gelegt wurde. Daher wurde im Vorbericht das Populationskriterium folgendermaßen spezifiziert: „Um vom Bestehen der Erkrankung ME/CFS ausgehen zu können, muss eine Diagnosestellung nach Kriterienkatalogen berichtet worden sein, welche die PEM als obligatorisches Symptom der Erkrankung beschreiben (bspw. im Sinne der CCC oder der IoM-Kriterien). Sollte eine Diagnosestellung gemäß einem Kriterienkatalog erfolgen, welcher die PEM nicht als obligatorisches Symptom beschreibt, müssen für einen Studieneinschluss – sofern keine Analysen der Teilpopulation der Studie mit PEM vorliegen – zusätzliche Angaben zum Anteil der jeweiligen Population mit einer PEM-Symptomatik gemacht werden, die darauf schließen lassen, dass zumindest für 80 % der Population eine als ME/CFS zu klassifizierende Erkrankung vorliegt.“ (siehe Abschnitt A1.2).

Argumente bzw. vorgeschlagene Änderungen aus den Stellungnahmen, welche keine Konsequenzen für den Vorbericht hatten, sind zusammen mit einer Begründung in der nachfolgenden Tabelle 67 aufgeführt. Ergänzende Erläuterungen oder Auslassungen im Wortlaut der Stellungnahmen sind durch eckige Klammern gekennzeichnet. In der Regel werden mehrfach vorgebrachte Argumente mit einem Verweis auf die jeweilige Textstelle nur einmal gewürdigt. Literaturzitate aus dem Wortlaut der Stellungnahmen finden sich im separaten Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Berichtsplan“.

Zusätzliche Aspekte aus der mündlichen Erörterung zu Argumenten aus schriftlichen Stellungnahmen werden an den jeweils passenden Stellen gewürdigt.

Tabelle 67: Würdigung der Argumente aus Stellungnahmen zum Berichtsplan, die keine Konsequenzen für den Vorbericht hatten (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme
Deutsche Gesellschaft für ME/CFS e. V.		
1	<p>Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten</p> <p>Es ist grundlegend, dass der Berichtsplan dahingehend erweitert wird, die ME/CFS-Patientenorganisationen (Deutsche Gesellschaft für ME/CFS e.V., Fatigatio e.V. Bundesverband ME/CFS, Lost Voices Stiftung, #MillionsMissing Deutschland) proaktiv einzubeziehen. [...]</p> <p>Am 10. Dezember 2020 fand ein Runder Tisch der Patientenorganisationen mit Vertreterinnen und Vertretern des BMG und BMBF statt. Thema war u. a. der Plan, das IQWiG mit einem Bericht zu beauftragen. Vom Auftraggeber BMG wurde zugesichert, dass die Patientenorganisationen diesmal von Anfang an fest in den Prozess der Berichtsentstehung eingebunden werden. Der Berichtsplan des IQWiG sieht dies jedoch an keiner Stelle vor. Die Patientenorganisationen können lediglich – ebenso wie die Öffentlichkeit – nach dieser schriftlichen Stellungnahme nächstes Jahr eine schriftliche Stellungnahme zum Vorbericht einreichen.</p> <p>Wir gehen in der folgenden Stellungnahme näher auf die spezifischen Aspekte ein, möchten jedoch vorab betonen, dass der Berichtsplan hinsichtlich der zugesicherten Beteiligung von Patientenorganisationen dringend überarbeitet werden muss. [...]</p> <p>Im Sinne der „Epistemic Justice“ ist eine engere Einbindung von Erkrankten und ihren offiziellen Vertreter:innen dringend geboten. [...] So legt beispielsweise das Programm „Nationale Versorgungsleitlinien“ [50] der Bundesärztekammer, Kassenärztlichen Bundesvereinigung und Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften dar: „Es gilt als Qualitätskriterium für hochwertige Leitlinien, wenn Personen der Patientenvertretung am Erstellungsprozess beteiligt sind. Nationale wie internationale Standards formulieren das deutlich (...)“ Als aktuelles Beispiel, wie Patientenorganisationen und Patient:innen eingebunden werden können, ist das Vorgehen [53] des National Institute of Care Excellence (NICE) bei der Erstellung der neuen britischen ME/CFS-Leitlinie zu nennen.</p>	<p>Die wissenschaftliche und fachliche Unabhängigkeit des Instituts und der von ihm vertretenen und veröffentlichten Inhalte ist gesetzlich in § 139a SGB V sowie in der Satzung der Stiftung verankert.</p> <p>Zur Wahrung seiner Unabhängigkeit bindet das IQWiG regelhaft keine Interessengruppen in die Prozesse zur Erstellung seiner Berichte über die gemäß Institutsmethodik regelhaften Einbindungsmöglichkeiten hinaus ein. Diese sind im Berichtsplan beschrieben und bestehen aus:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ einem initialen Betroffenenengespräch, ▪ einer Anhörung zum Berichtsplan, ▪ einer Anhörung zum Vorbericht, also zum gesamten Berichtsergebnis inkl. Entwurf der Gesundheitsinformation, ▪ einer Analyse der qualitativen Forschung zu Erfahrungen und des Informationsbedarfs von Patientinnen und Patienten im Rahmen der Erstellung der Gesundheitsinformation, ▪ einer Nutzertesting der Gesundheitsinformation, insbesondere durch Betroffene unterschiedlicher Schweregrade. <p>Das BMG hat das IQWiG mit der Aufarbeitung des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstands zum Thema ME/CFS beauftragt, jedoch nicht mit der Erstellung einer Leitlinie. Daher wird die jetzige Vorgehensweise hinsichtlich des Ausmaßes der Einbindung von Betroffenen dem Auftrag gerecht.</p>

Tabelle 67: Würdigung der Argumente aus Stellungnahmen zum Berichtsplan, die keine Konsequenzen für den Vorbericht hatten (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme
2	<p>Kapitel 2, S. 3</p> <p><u>Textstelle:</u> auf Basis der Evidenzkartierung sich ergebende Nutzenbewertungen zu 2 spezifischen Therapieverfahren</p> <p><u>Anmerkung:</u> Das NICE hat aktuell eine Evidenzkartierung zu Therapieverfahren erstellt [25,26,27]. Es gibt bislang keine allgemein wirksamen Therapieverfahren bzw. keine entsprechenden klinischen Studien [28], da ME/CFS jahrzehntelang nicht ausreichend erforscht wurde. Folglich ist davon auszugehen, dass eine Nutzenbewertung zu zwei spezifischen Therapieverfahren anhand der derzeitigen Studienlage keine neuen Ergebnisse bringen kann. Daher sollte erwogen werden, ob es in der aktuellen Situation ohne Versorgungs- und Forschungsstrukturen dringlichere Fragestellungen gibt. Hier verweisen wir insbesondere auf die Fragestellungen, auf deren Grundlage die neue NICE-Guideline erarbeitet wurde, wie u. a. einheitliche Standards der Diagnosestellung, Versorgung, und „Recommendations for research“ [18].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> –</p>	Die Beauftragung des BMG zur Aufarbeitung des aktuellen Kenntnisstands zu ME/CFS umfasste auch die Nutzenbewertung für 2 spezifische Therapieverfahren.
3	<p>Kapitel 3, S. 4</p> <p>[...]</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung [in Fettschrift]:</u> In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige mit Expertise zu ME/CFS in beratender Funktion (...) eingebunden.</p>	Zur Einbindung von Externen Sachverständigen siehe Index 10
4	<p>Kapitel 4.1.2.2, S. 7</p> <p>[...]</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung [in Fettschrift]:</u> Weitere Suchquellen Des Weiteren erfolgt eine orientierende Suche nach evidenzbasierten Leitlinien in der Trip Database, auf den Websites der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF online) und des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) sowie nach systematischen Übersichten, HTA-Berichten und Overviews of Reviews auf den Websites des NICE und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Bei der Suche soll darauf geachtet werden, ob sich systematische Übersichtsarbeiten sowie Leitlinien aufgrund von methodischen Problemen in Überarbeitung befinden oder zurückgezogen wurden.</p>	Im Rahmen der Studienselektion wird berücksichtigt, ob sich Quellen aufgrund von methodischen Mängeln in Überarbeitung befinden oder zurückgezogen wurden.
5	<p>Kapitel 4.3.1.3, S. 8</p> <p><u>Textstelle:</u> Patientenrelevante Endpunkte In der Evidenzkartierung werden ausgewählte patientenrelevante Endpunkte aus folgenden Kategorien betrachtet</p> <p><u>Anmerkung:</u></p>	Zur Einbindung von Betroffenen siehe Index 1

Tabelle 67: Würdigung der Argumente aus Stellungnahmen zum Berichtsplan, die keine Konsequenzen für den Vorbericht hatten (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme
	Bei der Auswahl patientenrelevanter Endpunkte sollten Patientenorganisationen proaktiv einbezogen und weitere Endpunkte zur Diskussion gestellt werden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> –	
6	Kapitel 4.3.1.3, S. 8 <u>Textstelle:</u> unerwünschte Ereignisse <u>Anmerkung:</u> Unerwünschte Ereignisse bei ME/CFS werden in der Literatur oft vernachlässigt und nicht im ausreichenden Umfang dokumentiert [43,44,45]. Daher kann die bisherige Studienlage allein nicht genug Aufschluss geben. Teils werden unerwünschte Ereignisse nicht dokumentiert, Dropouts werden nicht nachverfolgt, teils tritt eine dauerhafte Zustandsverschlechterung durch wiederholte PEM zeitverzögert ein oder es werden für ME/CFS ungeeignete Definitionen für unerwünschte Ereignisse genutzt (wie beispielsweise ein Krankenhausaufenthalt als Resultat einer gesundheitlichen Verschlechterung, obwohl Patient:innen mit der alleinigen Diagnose ME/CFS oft gar nicht in Krankenhäusern aufgenommen werden). Zudem können beispielsweise in Großbritannien im Gegensatz zu Medikamentennebenwirkungen keine unerwünschten Ereignisse, die aus verhaltenstherapeutischen Behandlungen wie CBT und GET für ME/CFS resultieren, im „Yellow Card System“ gemeldet werden. Die Dokumentation unerwünschter Ereignisse ist nur einer der Punkte, an denen eine erhebliche Diskrepanz zwischen der bisherigen Studienlage und dem Krankheitserleben der Patient:innen besteht. Um unerwünschte Ereignisse zu eruieren, sollten die Patientenorganisationen einbezogen und es sollte auf große Umfragen [46,47] zurückgegriffen werden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> –	Wenn bei der Auswertung der Quellen festgestellt wird, dass UEs nicht erhoben oder Ergebnisse zu UEs nicht berichtet wurden, wird dies im Bericht dargestellt. Nur weil es zu UEs ggf. keine berichteten Daten gibt, bedeutet das im Umkehrschluss nicht, dass es keine UEs gab, sondern nur, dass dazu keine Aussagen getroffen werden können. Zur Einbindung von Betroffenen siehe Index 1
7	Kapitel 4.4.2, S. 18 <u>Textstelle:</u> Ermittlung von Erfahrungen und des Informationsbedarfs [...] <u>Anmerkung:</u>	Zur Einbindung von Betroffenen siehe Index 1

Tabelle 67: Würdigung der Argumente aus Stellungnahmen zum Berichtsplan, die keine Konsequenzen für den Vorbericht hatten (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme
	<p>Bei diesen Fragestellungen zu Erfahrungen und dem Informationsbedarf sollten die Patientenorganisationen einbezogen werden. Ein einmaliges allgemeines Gespräch mit sechs Betroffenen am Start des dreijährigen Prozesses der Berichtserstellung reicht allein nicht aus, um das Spektrum der Schweregrade und Erfahrungen zu repräsentieren. Auch die Studienlage spiegelt, wie dargelegt, in weiten Teilen nicht das Patientenerleben wider. Berichte wie der des ehemaligen Institute of Medicine und die neue NICE-Guideline sind unter enger Einbindung von Erkrankten entstanden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung [in Fettschrift]:</u> Ermittlung von Erfahrungen und des Informationsbedarfs Zusätzlich zu dem Betroffenengespräch und dem Austausch mit ME/CFS-Patientenorganisationen wird eine fokussierte systematische Recherche nach qualitativen Studien durchgeführt. [...]</p>	<p>Entgegen der Einschätzung der Stellungnehmenden sind die nach einer fokussierten systematischen Recherche eingeschlossenen qualitativen Studien in der Regel für den Zweck der Erstellung einer Gesundheitsinformation eine belastbare Quelle zu Erfahrungen und Informationsbedarf. Die Nutzertestung durch Betroffene sowie die Anhörung zum Vorbericht unter Beteiligung auch der Patientenorganisationen, stellen sicher, dass weitere Informationsbedürfnisse in die Überarbeitung der Gesundheitsinformation einfließen können, die bis dahin nicht erkannt wurden.</p>
8	<p>Kapitel 4.4.3, S. 20 [...] <u>Vorgeschlagene Änderung [in Fettschrift]:</u> Die Texte der Gesundheitsinformation werden auf Basis der herangezogenen Quellen (siehe auch Abschnitt 4.4.1) sowie des identifizierten Informationsbedarfs (siehe auch Abschnitt 4.4.2) in Absprache mit den ME/CFS-Patientenorganisationen erstellt.</p>	<p>Zur Einbindung von Betroffenen siehe Index 1</p>
9	<p>Kapitel 4.4.4, S. 20 [...] <u>Vorgeschlagene Änderung [in Fettschrift]:</u> Nutzertestungen Vor Veröffentlichung des Vorberichts erfolgt eine qualitative Nutzertestung der Gesundheitsinformation durch einen externen Dienstleister. Dazu werden Fokusgruppen bzw. Einzelinterviews mit Betroffenen sowie Expertinnen und Experten durchgeführt. Die Kriterien für die Fokusgruppen und die Fragen werden in Zusammenarbeit mit dem externen Dienstleister und den ME/CFS-Patientenorganisationen erarbeitet. Ziel ist es, die Akzeptanz, Verständlichkeit und Vollständigkeit der Gesundheitsinformation zu überprüfen, sodass konkrete Verbesserungsvorschläge abgeleitet werden können. Vor Veröffentlichung des Abschlussberichts erfolgt gegebenenfalls eine weitere qualitative Nutzertestung. Auf Basis der Ergebnisse der Nutzertestungen wird die Gesundheitsinformation in Absprache mit den ME/CFS-Patientenorganisationen überarbeitet. Für die Veröffentlichung der Gesundheitsinformation ist ein Konsens notwendig.</p>	<p>Zur Einbindung von Betroffenen siehe Index 1</p>

Tabelle 67: Würdigung der Argumente aus Stellungnahmen zum Berichtsplan, die keine Konsequenzen für den Vorbericht hatten (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme
Fatigatio e. V. – Bundesverband ME/CFS		
10	<p>Einbindung von externen Experten: Derzeit ist nicht transparent, über welche Qualifikation externe Experten zu ME/CFS verfügen. Die diesbezüglich erfolgte Ausschreibung von drei Positionen mit Formulierungen wie „ausgewiesene Expertise“ oder „Kenntnissen“ beantwortet keine Fragen zu Objektivierung dieser Merkmale. Insbesondere aus dem psychosomatisch/psychiatrischen Bereich gibt es noch immer zahlreiche Vertreter, die von sich selbst feststellen, eine große Expertise zu haben aber gleichzeitig ME/CFS als ein psychiatrisches Krankheitsbild einordnen unter Ignoranz der Forschungsergebnisse aus dem physiologisch/somatischen Bereich. Auch ist die Unterscheidung von Fatigue als Begleitsymptom einer schweren Erkrankung und ME/CFS als eigenständiger Krankheit nur wenigen Fachvertretern geläufig. Die Beschränkung auf Personen mit Approbation schließt Grundlagenforscher aus dem Bereich der Naturwissenschaften aus, z.B. Molekularbiologen etc.</p> <p>Werden auch bei der Leitlinien-Erstellung für andere Krankheitsbilder aus dem somatischen Formenkreis, z.B. Autoimmunerkrankungen wie Lupus erythematoses oder Multiple Sklerose ein Drittel der Experten aus dem Bereich der Psychiatrie/Psychologie besetzt?</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Offenlegung des jeweiligen Qualifikationsniveaus und Begründung der Auswahl des jeweiligen Fachgebietes der Experten sowie evtl. bestehender Interessenkonflikte (Gutachtertätigkeit für private Versicherungen, Patientenakquise für private Krankenhaus- oder Reha-Unternehmen)</p>	<p>Externe Sachverständige werden im IQWiG in einem standardisierten und detailliert geregelten Vorgehen ausgeschrieben und ausgewählt. Im Abschlussbericht zum Projekt N21-01 werden die externen Sachverständigen in der Regel namentlich genannt. Ihre Selbstangaben zur Offenlegung von Beziehungen werden zusammenfassend dargestellt.</p> <p>Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.</p>
11	<p>Kapitel 4.1.3</p> <p><u>Anmerkung:</u> „Eine eigene Qualitätsbewertung ...findet nicht statt“. Diese Aussage bedeutet, dass ein korrekt erstelltes Review aus qualitativ schlechten Primärstudien eingeschlossen wird, ohne die Primärdaten zu betrachten und zu bewerten. Aus schlechten Primärdaten lässt sich jedoch auch mit korrekten Review-Methoden keine gute Studie erstellen. Damit findet die Aufgabe zur qualitativen Bewertung von Primärstudien nicht statt. Dies ist insbesondere im Bereich der Studien zu Therapieverfahren aus dem Bereich der CBT und der GET deutlich zu hinterfragen. Hierzu ist auf die Diskussionen um die sog. PACE-Studie zu verweisen. Diese Studie suggerierte einen nachweisbaren therapeutischen Effekt durch kognitive Verhaltenstherapie (Cognitive Behavioral Therapy – CBT) und medizinische Trainingstherapie (Graded Exercise Therapy - GET). In der Folgezeit wurden erhebliche Mängel der Studie bekannt und von Dritten benannt^{9, 10, 11}. Trotzdem wurde die PACE-Studie weiterhin in Reviews einbezogen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Bewertung der Qualität der Primärstudien. Transparente Darstellung der Kriterien anhand derer Studien oder Quellen ein- oder ausgeschlossen wurden.</p>	<p>Die Bewertung der Qualität von Primärstudien erfolgt nur für RCTs, die in den Nutzenbewertungen ausgewertet wurden.</p> <p>Evidenz zu den für die Nutzenbewertungen ausgewählten Therapieverfahren aus RCTs, die nicht eingeschlossen aber berücksichtigt werden sollten, können in der Anhörung zum Vorbericht eingereicht werden.</p>
12	Kapitel 4.4.2	Zur Einbindung von Betroffenen

Tabelle 67: Würdigung der Argumente aus Stellungnahmen zum Berichtsplan, die keine Konsequenzen für den Vorbericht hatten (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme
	<u>Anmerkung:</u> Zusätzlich zu wissenschaftlichen Studien zur Frage des Informationsbedarfs hinsichtlich ME/CFS können Patientenorganisationen eine zusätzliche Unterstützung bieten. Insbesondere der Fatigatio e.V. als größte Patientenorganisation für ME/CFS in Deutschland hat aus seiner langjährigen Unterstützungsfunktion einen fundierten Einblick in die Probleme und Herausforderungen des Lebens mit ME/CFS und den damit einhergehenden Informationsbedarf.	siehe Index 1
Schweizerische Gesellschaft für ME & CFS		
13	[...] Als Interessensvertretung der Schweizer ME-Patient:innen stossen wir uns insbesondere am mangelnden Einbezug von Patientenorganisationen. Ein einmaliges „Betroffenengespräch“ mit sechs Patient:innen und Angehörigen sowie die „Nutzertesting“ nach Abschluss darf nicht als genügend betrachtet werden, insbesondere da ursprünglich ein stärkerer Einbezug beabsichtigt war.	Zur Einbindung von Betroffenen siehe Index 1
14	Des Weiteren ist für uns die Änderung der Ausschreibung für zwei Fachärzt:innen beliebiger Fachrichtungen "mit Expertise zu ME/CFS" zu einer Ausschreibung für eine Fachärzt:in mit Expertise zu ME/CFS, einem/einer hausärztlich tätigen Allgemeinmediziner:in "mit Kenntnissen zu ME/CFS" und einem/einer Fachärzt:in für Psychiatrie bzw. Psychotherapie "mit Kenntnissen zu ME/CFS" nicht nachvollziehbar weil zu wenig zielführend.	Zur Einbindung von Externen Sachverständigen siehe Index 10
15	2. Ethische Aspekte [...] Der britische Medizinethiker Keith Geraghty hat (nach dem Konzept der Philosophin Miranda Fricker) analysiert, inwiefern ME-Patient:innen epistemischer Ungerechtigkeit in Form von testimonialer und hermeneutischer Ungerechtigkeit ausgesetzt sind.[1] [...] Die Philosophen Ian James Kidd und Havi Carel beschreiben einen zentralen Fall von hermeneutischer Ungerechtigkeit wie folgt: „strategies of exclusion, which take the form of excluding a currently hermeneutically marginalized group from the practices and places where social meanings are made and legitimated, such as professional committees or legislative bodies.”[4] Diese Beschreibung trifft sehr akkurat auf den mangelnden Einbezug der Patientenvertretungen durch die IQWiG zu.	Zur Einbindung von Betroffenen siehe Index 1
16	3. Qualitätsbezogene Aspekte [...] Es gibt also Evidenz für gewisse irrationale Denkmuster und verzerrte Wahrnehmungsmuster auf Seiten von Allgemeinmediziner:innen und Psychiater:innen. Die Expertise der Patient:innen und ihrer Vertreter:innen kann dem ein Gegengewicht geben und ist so für die Qualität und Objektivität des geplanten Berichts unabdingbar. Vor diesem Hintergrund sind die Entscheidungen, die Patientenverbände weniger einzubeziehen als	Zur Einbindung von Betroffenen siehe Index 1 Zur Einbindung von Externen Sachverständigen siehe Index 10

Tabelle 67: Würdigung der Argumente aus Stellungnahmen zum Berichtsplan, die keine Konsequenzen für den Vorbericht hatten (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme
	ursprünglich geplant, und der Ersatz eine:r Fachärzt:in durch eine:n Allgemeinmediziner:in und eine:n Psychiater:in nicht nachvollziehbar.	
17	<p>4. Erfahrungen aus der Revision der Leitlinien Müdigkeit Ein schwerwiegendes Negativbeispiel, wozu eine verengte Perspektive unter Ausschluss der Stimme der Patient:innen führen kann, stellen die Leitlinien Müdigkeit der AWMF dar.[8] [...] Wären in den LL von Beginn an Patient:innen und ihre Verbände auf Augenhöhe miteinbezogen worden, hätten nicht nur deren Bedürfnisse miteinbezogen werden können, auch die methodischen Mängel und unplausiblen Schlussfolgerungen hätten verhindert werden können. In aller Regel herrscht in den Patientenverbänden ein sehr guter Überblick über die relevante Literatur und den aktuellen Forschungsstand der entsprechenden Krankheit. Folglich hätten durch den Einbezug von Patientenverbänden nicht nur ethische, sondern auch methodische und inhaltliche Mängel verhindert werden können.</p>	Zur Einbindung von Betroffenen siehe Index 1
18	<p>5. Fazit [...] Im Kontext des mangelnden Einbezugs von Patientenverbänden, der in direktem Widerspruch zur ursprünglichen Absichtserklärung steht, besteht unter den Betroffenen eine berechtigte Befürchtung, dass sich die Erfahrung aus den LL Müdigkeit im Bericht des IQWiG wiederholen könnte. Nur ein deutlich stärkerer Einbezug der Betroffenen kann sicherstellen, dass sich diese Erfahrung nicht wiederholt. Dabei geht es in zentralen Punkten um Ethik, es geht aber auch um die Objektivität und die Qualität des Berichts. Die Patient:innen und ihre Verbände haben sehr viel Wissen um ihre Krankheiten. Dabei geht es nicht nur um das Erleben des eigenen Körpers und die empirische Erfahrung, was hilft und was schadet, sondern um eine sehr gute Kenntnis des Forschungsstandes und der relevanten Literatur. Deshalb ist der stärkere Einbezug der Patientenverbände nicht nur ein dringendes ethisches Anliegen, das die Stimme, das Wissen und die Agenda der unmittelbar Betroffenen ernst nimmt und respektiert, die IQWiG kann auch von einer sehr breiten und tiefen Ressource profitieren, die der Qualität des Berichts massgeblich zugutekommen wird. Als Patientenverband stehen wir dem grundsätzlichen Ansinnen des Berichts sehr positiv gegenüber und wir sind uns sicher, dass sie den Patient:innen mit einem sauberen Überblick über den Forschungsstand helfen wollen. Dies ist im Sinne aller Beteiligten, doch ohne Einbezug der Deutschen Patientenvertreter wird es nicht möglich sein.</p>	Zur Einbindung von Betroffenen siehe Index 1
Sonja Kohl / #MillionsMissing Deutschland		
19	Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten	Zur Einbindung von Betroffenen

Tabelle 67: Würdigung der Argumente aus Stellungnahmen zum Berichtsplan, die keine Konsequenzen für den Vorbericht hatten (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme
	<p><u>Mitarbeit der Patientenorganisationen</u></p> <p>Die Mitarbeit von Patientenvertretungen an Leitlinien wird als Qualitätsmerkmal angesehen und empfohlen [1,2,3,4], beispielsweise von The Guideline International Network (GIN) und dem Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE). Auch das Bundesministerium für Gesundheit – Auftraggeber des Berichts zu ME/CFS – sicherte den vier ME/CFS-Patientenorganisationen (Deutsche Gesellschaft für ME/CFS, Fatigatio e.V. Bundesverband ME/CFS, Lost Voices Stiftung, #MillionsMissing Deutschland) zu, dass sie fest in den Prozess der Berichtserstellung eingebunden werden [5].</p> <p>Dennoch sieht der Berichtsplan des IQWiG keine Beteiligung der Patientenorganisationen vor. Sie können lediglich, wie jedes Mitglied der Öffentlichkeit, eine schriftliche Stellungnahme nach Veröffentlichung des Berichtsplans und nach Veröffentlichung des Vorberichts einreichen. Dies entspricht nicht nationalen und internationalen Standards zur Patientenbeteiligung [6].</p> <p>[...]</p> <p>Patientenvertretungen müssen mehr Aufgaben wahrnehmen als bei anderen Erkrankungen üblich, inklusive der Durchführung von Ärztefortbildungen und politischer Arbeit. Dementsprechend sollten sie auch in einem stärkeren Maß als sonst beim IQWiG üblich einbezogen werden.</p> <p>[...]</p> <p>Für ein bestmögliches Ergebnis ist unverzichtbar, dass die ME/CFS-Patientenorganisationen kontinuierlich proaktiv ihre Expertise einbringen können und insbesondere auch an der Ausarbeitung der Gesundheitsinformation beteiligt werden.</p>	<p>siehe Index 1</p>
20	<p><u>Möglichkeiten für Menschen mit ME/CFS Erfahrungsberichte einzureichen</u></p> <p>Ein einmaliges Betroffenengespräch mit sechs vom IQWiG ausgewählten an ME/CFS Erkrankten und Angehörigen im Rahmen des zweijährigen Prozesses der Berichtserstellung ist nicht ausreichend. Auch die Option, zur geplanten Methodik im Berichtsplan und zum Vorbericht eine schriftliche Stellungnahme – mit spezifischen formalen Anforderungen – einreichen zu können, reicht nicht aus.</p> <p>[...]</p> <p>Dies gilt auch für die geplante Nutzertesting mit einigen vom IQWiG ausgewählten Erkrankten.</p> <p>Nationalen und internationalen Standards entsprechend sollte das IQWiG weitere, breit angelegte Möglichkeiten zur Patientenbeteiligung anbieten, wie beispielsweise Umfragen oder Fokusgruppen.</p> <p>Ein konkretes Beispiel zur Patientenbeteiligung bietet der Prozess der Erstellung der neuen NICE-Leitlinie zu ME/CFS, die am 18. August veröffentlicht wird [13]. Im Leitlinien-Komitee arbeiten fünf Erkrankte und Angehörige mit, zudem bietet NICE viele weitere</p>	<p>Zur Einbindung von Betroffenen siehe Index 1</p>

Tabelle 67: Würdigung der Argumente aus Stellungnahmen zum Berichtsplan, die keine Konsequenzen für den Vorbericht hatten (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme
	Optionen zur Patientenbeteiligung an.	
21	<p><u>Sachverständige mit Expertise zu ME/CFS</u></p> <p>Das IQWiG hat als Sachverständige, die die Erstellung des Berichts begleiten, zunächst zwei Fachärzt*innen beliebiger Fachrichtungen mit Expertise zu ME/CFS gesucht. Dies wurde jedoch geändert zu einer Ausschreibung für eine Fachärztin/einen Facharzt mit Expertise zu ME/CFS sowie eine Psychiaterin/einen Psychiater und eine Hausärztin/einen Hausarzt, für die statt „Expertise“ jeweils nur „Kenntnisse“ zu ME/CFS ausreichen.</p> <p>[...]</p> <p>Auf der Webseite des IQWiG heißt es in den FAQ unter Frage 10 [16] zur Änderung der Ausschreibung, eine Psychiaterin/einen Psychiater mit Kenntnissen statt eine Fachärzt*in mit Expertise als Sachverständige zu beauftragen: „Betroffene schildern immer wieder sehr überzeugend, dass sie in der Versorgung (etwa im Zuge von Begutachtungen) mit Psychiatern oder Psychotherapeuten konfrontiert werden, die ihre Erkrankung nicht kennen, bagatellisieren oder aber für primär psychisch halten, zum Beispiel für eine Depression. Für das IQWiG ist es wichtig zu verstehen, wie es zu diesen Verständnis- und Verständigungsschwierigkeiten kommt und wie sie zu beheben wären.“</p> <p>Diese Frage kann beantwortet werden. ME/CFS wird fälschlicherweise in der AWMFLeitlinie für funktionelle Störungen [17] bereits in der Einleitung als Beispiel genannt und mehrmals erwähnt, wird in der Leitlinie für psychosomatische Gutachten der DRV [18] fälschlicherweise in einem eigenen Abschnitt behandelt, wird in der Leitlinie Müdigkeit, die wegen selektiver Literaturlauswahl ihren Leitlinienstatus für das Kapitel ME/CFS verloren hat, fälschlicherweise als Befindlichkeitsstörung dargestellt, die mit CBT und GET behandelbar sei, und ist fälschlicherweise Inhalt psychosomatischer Lehrbücher. Dies sind nur einige Beispiele. [...]</p>	Zur Einbindung von Externen Sachverständigen siehe Index 10
Bressan, Susanne (Privatperson)		
22	<p>Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten</p> <p>[...]</p> <p>Die neue NICE Guideline wird voraussichtlich in wenigen Tagen, am 18.08.2021, veröffentlicht. [8] Anhand der Veränderungen im Entwurf der NICE Guideline im Vergleich zur alten Guideline werden einige auch für das Feedback für den Berichtsplan wichtige methodologische Probleme sichtbar werden.[9] Zudem ist zu erwarten, dass Kapazitäten, die in die Stellungnahmen zur NICE Guideline und andere Projekte geflossen sind, zu diesem Zeitpunkt wieder frei sind für eine Zuarbeit auch zum vorliegenden Projekt. Es wäre daher hilfreich, die Frist für Stellungnahmen zum vorliegenden Berichtsplan auf zwei Wochen nach der erwarteten Veröffentlichung der neuen NICE Guideline zu verlegen, so dass eine Chance besteht, etwaige Ergänzungen nachzureichen.</p>	Die Stellungnahmefrist richtet sich nach dem Datum der Veröffentlichung des Berichtsplans und wurde aufgrund der Überschneidung des Zeitraums mit den Sommerferien von regelhaft 4 Wochen auf 6 Wochen verlängert.
23	3.	Zur Einbindung von Betroffenen

Tabelle 67: Würdigung der Argumente aus Stellungnahmen zum Berichtsplan, die keine Konsequenzen für den Vorbericht hatten (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme
	<p>[...] <u>Vorgeschlagene Änderung: (in Stichworten)</u> – Stärkere Einbeziehung von Betroffenen im Prozess, Beteiligung am Verfassen des Vorberichts und Berichts und der Erstellung der Gesundheitsinformation;</p>	siehe Index 1
24	<p>– Barriere reduzierte Beteiligung von Betroffenen und Experten (die ja zugleich Betroffene oder auch anderweitig gesundheitlich eingeschränkt sein können): Treffen mit videokonferenz / Chatfunktion ermöglichen [In der wissenschaftlichen Erörterung wurde der Wunsch geäußert, die Erörterung zum Vorbericht auf einen späteren Zeitpunkt am Tag zu legen. Außerdem wurde angemerkt, dass die Teilnahme an einer 2-stündigen Videokonferenz für Betroffene kaum möglich ist. Es wurde daher vorgeschlagen, die Tagesordnungspunkte der Erörterung durch Pausen voneinander zu trennen.]</p>	Für das Betroffenenengespräch wurde erstmalig die Möglichkeit einer digitalen Übermittlung der Formblätter zur Offenlegung von Beziehungen angeboten. Sowohl das Betroffenenengespräch als auch die wissenschaftliche Erörterung wurden per Videokonferenz durchgeführt. Weitere Anpassungen des Formats der Erörterung werden geprüft.
25	– Stellungnahme von Experten in deutscher oder englischer Sprache	Um die Arbeit des Instituts nicht unangemessen zu verzögern, müssen die Stellungnahmen bestimmten formalen Anforderungen genügen. Stellungnahmen müssen u. a. in deutscher Sprache beim IQWiG eingereicht werden.
26	<p>Kapitel 4.2 <u>Anmerkung:</u> Problematisch erscheint mir, wenn ich es richtig verstanden habe, dass die Informationsbeschaffung und erste Sichtung der Evidenz grundsätzlich aus Überblicksarbeiten und Meta-Analysen erfolgen soll. Insbesondere habe ich nicht verstanden, ob resp. warum die Kriterien zur Informationsbeschaffung respektive zum Einschluss von Quellen für die Bereiche Epidemiologie, Ätiologie (4.1.) und Therapieoptionen (4.2 Evidenzkartierung) jeweils die gleichen sind.</p>	Die Kriterien der Informationsbeschaffung gelten mit Ausnahme der Nutzenbewertungen berichtsübergreifend, weil die Quellen z. B. für die Berichtsteile des aktuellen Wissensstands und der Evidenzkartierung von Therapieoptionen jeweils eine Teilmenge der gesamten Informationsbeschaffung darstellen. Die Kriterien für den Einschluss von Quellen sind jedoch auf die jeweiligen Berichtsteile zugeschnitten.
27	Wenn auch bei der Evidenzkartierung der Studienergebnisse zur Klinischen Forschung für Möglichkeiten der Behandlung von ME/CFS in erster Linie Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen berücksichtigt werden, die bestimmte grundlegende Qualitätskriterien erfüllen, dann müssen diese Kriterien weiter spezifiziert werden als hier angegeben.	Die Bewertung der allgemeinen Qualität von systematischen Übersichten erfolgt für alle Berichtsteile anhand des validierten Qualitätsindex von Oxman und Guyatt. Details zu diesem Vorgehen werden im Berichtsabschnitt Spezifizierungen und

Tabelle 67: Würdigung der Argumente aus Stellungnahmen zum Berichtsplan, die keine Konsequenzen für den Vorbericht hatten (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme
		Änderungen im Projektverlauf erläutert.
28	<p>Eine detaillierte Bewertung der Evidenz von Therapieoptionen wird in einem zweiten Schritt vorgenommen, im Abschnitt 4.3.</p> <p>Seltsam ist hier, dass die Anzahl der Behandlungen, die für diesen nächsten Schritt in Frage kommen, auf zwei beschränkt wurde. Wie ist das ohne eine vorherige Auswertung möglich?</p> <p>Positiv an dem zweistufigen Vorgehen könnte sein, dass der nächste Schritt nur dann ausgeführt wird, wenn Evidenz für die jeweilige Behandlungs-Option als grundlegend ausreichend bewertet wird.</p>	Die Nutzenbewertungen erfolgen nur für solche Therapieverfahren, die im Berichtsteil der Evidenzkartierung ausgewertet wurden. Dabei wurde die Anzahl der Nutzenbewertungen gemeinsam mit dem BMG sinnvoll eingegrenzt.
29	<p>In der Bestimmung, welche Ausnahmen hier gelten, wann und welche Studien zu welchen Behandlungen zusätzlich aufgenommen werden, sollen Betroffene mit einbezogen werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> (siehe folgende Einzelpunkte)</p>	Zur Einbindung von Betroffenen siehe Index 1
30	<p>Kapitel 4.2.1.3</p> <p><u>Anmerkung:</u> Bei der Bestimmung der zu berücksichtigenden patientenrelevanten Endpunkte ist es unbedingt erforderlich, Patienten systematisch miteinbeziehen [17], siehe Anmerkung 4.1.1.2</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> In der Evidenzkartierung werden ausgewählte patientenrelevante Endpunkte aus folgenden Kategorien betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität (bspw. Schmerzen, Fatigue, kognitive Leistungsfähigkeit) • gesundheitsbezogene Lebensqualität • unerwünschte Ereignisse <p>[...]</p> <p>Zudem ist die besondere Problematik der möglicherweise mangelnden Erhebung von unerwünschten Ereignissen bei nicht medikamentösen Interventionen zu berücksichtigen. [18]</p> <p>Zur weiteren Bestimmung von Endpunkten in den Kategorien Morbidität und unerwünschte Ereignisse werden Patienten-Organisationen und individuelle Betroffene systematisch einbezogen. Hierzu wird eine öffentliche Ausschreibung stattfinden. (Den letzten Satz ggf. zu Punkt 3 verschieben).</p>	<p>Zur Dokumentation von UEs siehe Index 6.</p> <p>Zur Einbindung von Betroffenen siehe Index 1</p>
31	<p>Kapitel 4.2.1.4 (Studententypen)</p> <p>[...]</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> In begründeten Einzelfällen werden, falls notwendig, auch weitere Dokumente wie Primärstudien oder systematische Übersichten von Beobachtungsstudien eingeschlossen (siehe Abschnitt 4.1.2.2).</p>	<p>Zur Qualitätsbewertung der Quellen siehe Index 27</p> <p>Für den Berichtsteil Gesundheitsinformation wird eine fokussierte systematische</p>

Tabelle 67: Würdigung der Argumente aus Stellungnahmen zum Berichtsplan, die keine Konsequenzen für den Vorbericht hatten (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme
	<p>Generell ist bei der Bewertung des Designs Klinischer Studien sowie auch der Übersichtsarbeiten zu nichtmedikamentösen Interventionen zu beachten, dass aus der Nichtverblindung nicht nur eine Zurückstufung auf Grund der Verzerrung durch die Erwartungen sowohl der Behandler als auch der Patienten erfolgt, sondern auch geprüft wird, inwieweit diese Verzerrung durch weitere Methoden kontrolliert wird, etwa durch robuste objektive primäre Endpunkte. Werden bei einer nichtverblindeten Studie allein subjektive Symptome resp, selbstberichtete Daten als primäre Endpunkte verwendet, wird die Evidenz für den Nutzen der untersuchten Intervention als unzuverlässig bewertet.</p> <p>In begründeten Einzelfällen werden, falls notwendig, auch weitere Dokumente wie Beobachtungsstudien, quantitative und qualitative Befragungen durch Patienten-Organisationen eingeschlossen (siehe Abschnitt 4.1.2.2).</p>	<p>Recherche nach qualitativen Studien durchgeführt.</p>
32	<p>Kapitel 4.3.1.2 [...] <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es werden alle Therapieverfahren betrachtet, bei denen sich in der Evidenzkartierung zeigt, dass deren Nutzenbewertung sinnvoll möglich ist (siehe Abschnitt 4.2.3). Die Wahl der Vergleichsbehandlung ergibt sich aus den Ergebnissen der Evidenzkartierung und wird dementsprechend erst im Laufe der Erstellung des Vorberichts begründet festgelegt. Für weitere Ausführungen hinsichtlich der Bewertung der Interventionen Prüf- und Vergleichsintervention siehe Abschnitt 4.2.1.2</p> <p>Ebenfalls eingeschlossen werden alle Studien und andere Veröffentlichungen, die über unerwünschte Ereignisse von Behandlungen berichten.</p> <p>Alle RCTs, die einen Nutzen aus einer Behandlung berichten, werden daraufhin überprüft, ob sie das Kriterium erfüllen, entweder vollständig verblindet zu sein oder, im Falle von Interventionen in denen keine Verblindung möglich ist, ob sie als primäre Endpunkte robuste objektive Endpunkte mit aufgenommen haben.</p> <p>Die Evidenz aus Studien, die diese Kriterien nicht erfüllen, wird als sehr gering eingestuft. Reanalysen und Kommentare von Studien werden ebenfalls herangezogen.</p> <p>Protokolländerungen, insbesondere in Bezug auf die primären Endpunkte, werden zusätzlich in der Bewertung berücksichtigt.</p>	<p>Zur Anzahl der Nutzenbewertungen siehe Indizes 2 und 28</p> <p>Der für die Nutzenbewertungen festgelegte Studientyp beschränkt sich auf RCTs, weil bei Non-RCTs, in denen ggf. Ergebnisse zu UEs berichtet sind, von vorneherein mit einem hohen Verzerrungspotenzial zu rechnen ist.</p>
Seyboth, Corinna (Privatperson)		
33	<p>Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten Kritik an der Methodik: ME/CFS Experten wurden durch einen Allgemeinmediziner sowie einen Psychiater ersetzt. Der finale Bericht soll die Basis für die Entscheidung für zukünftige staatliche Förderungsprogramme und</p>	<p>Zur Einbindung von Externen Sachverständigen siehe Index 10</p>

Tabelle 67: Würdigung der Argumente aus Stellungnahmen zum Berichtsplan, die keine Konsequenzen für den Vorbericht hatten (mehrseitige Tabelle)

Index	Wortlaut der Stellungnahme	Würdigung der Stellungnahme
	Gelder werden. Durch die geänderte Methodik besteht die Gefahr, dass in Zukunft keine weitere biochemische Forschung mehr unterstützt wird, sondern nur noch psychosomatische, was gerade angesichts der steigenden Zahl von Long Covid Fällen ein Schritt zurück anstatt vorwärts wäre.	

A5.2 Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Insgesamt wurden 56 Stellungnahmen zum Vorbericht frist- und formgerecht eingereicht.

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente überprüft. Neben projektspezifischen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zu den Allgemeinen Methoden des Instituts oder zu der Auswahl der externen Sachverständigen, angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

Zahlreiche Argumente aus Stellungnahmen zum Vorbericht wurden im Abschlussbericht adressiert bzw. umgesetzt. Die Auflistung der diesbezüglichen Änderungen ist in Abschnitt A1.2.2 zu Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf dargestellt. Bezüglich den vielfachen Hinweisen aus der Anhörung, dass die GET nicht sicher sei und eine permanente Verschlechterung auftreten könne sowie den Forderungen einer Berücksichtigung von Schadensberichten wird auf den Abschnitt 5.7 verwiesen.

Argumente bzw. vorgeschlagene Änderungen aus den Stellungnahmen, welche keine Konsequenzen für den Abschlussbericht hatten, sind zusammen mit einer Begründung nachfolgend aufgeführt. Literaturzitate aus dem Wortlaut der Stellungnahmen finden sich im separaten Dokument „Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht“.

- In einigen Stellungnahmen wird behauptet, die Festlegung, dass es für das Einschlusskriterium E1 (Population) ausreicht, wenn mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten einer Studie das Kriterium erfüllen, sei für den vorliegenden Bericht willkürlich getroffen worden. Bei dieser Festlegung handelt es sich um eine etablierte und in den Allgemeinen Methoden des IQWiG dargelegte Methodik (siehe Abschnitt 9.1.1 in [88]). Diese Methodik gilt indikationsübergreifend und wird regelhaft bei allen Nutzenbewertungen angewendet. Sie wurde zudem im Berichtsplan präspezifiziert (siehe Abschnitte A2.2.1.7 und A2.3.1.9).
- In mehreren Stellungnahmen wurde kritisiert, dass im Berichtskapitel zur Prävalenz Schätzungen zur Dunkelziffer keine Berücksichtigung fanden: Aufgrund einer

geschätzten Dunkelziffer von 84 % bis 91 % (gemäß [2]) seien eindeutige Angaben zur Prävalenz nicht möglich. Auch würden Studien auf Basis von primärärztlichen Stichproben bzw. Krankenkassendaten wie die im Bericht herangezogene Studie Nacul 2011 die tatsächliche Prävalenz unterschätzen und seien daher für Schätzungen der Prävalenz nicht geeignet.

Den Stellungnehmenden kann soweit recht gegeben werden, dass Studien auf Basis von Daten der Primärversorgung mit dem Risiko einer Unterschätzung der Prävalenz einhergehen. So zeigt bspw. Jason 2020 [61], dass sehr viele Patientinnen und Patienten aktuell nicht diagnostiziert bzw. fehldiagnostiziert werden, was u. a. mit der bestehenden diagnostischen Unschärfe der Kriterienkataloge wie auch mit einer Unkenntnis vonseiten von Ärztinnen und Ärzten zusammenhängen kann. Vor diesem Hintergrund identifizierte die Studie Nacul 2011 nicht nur bereits diagnostizierte ME/CFS-Patientinnen und -Patienten, sondern wählte auch Patientinnen und Patienten mit ungeklärter Erschöpfungssymptomatik sowie solche mit einer Vielzahl von weiteren Diagnosen (bspw. Fibromyalgie), die auf eine ME/CFS-Erkrankung hinweisen, für anschließende weitere Diagnostik aus. Dafür waren Hausarztpraxen mit Erfahrung in der Diagnose von ME/CFS gewählt worden. Insgesamt beschreibt die Autorengruppe die in der Studie angewendete Methodik als robust zur Identifikation von ME/CFS-Fällen und bewertet ihre Ergebnisse als „Mindestprävalenz in der Primärversorgung“.

Die Ergebnisse der weiteren im Bericht herangezogenen Prävalenzstudien Crawley 2011, Jason 1999 und Jason 2020 beruhen nicht auf Daten der Primärversorgung, sondern auf einer zufälligen Auswahl von Haushalten aus dem Großraum Chicago bzw. auf einer Schulerhebung. Somit sind diese nicht von dem aufgeführten Risiko der Unterschätzung der Prävalenz bei Primärversorgungsdaten betroffen. Allerdings konnten für alle herangezogenen Studien weitere Bias-Arten wie Verzerrung durch *Selection* und *Attrition* nicht ausgeschlossen werden, sodass die im Bericht getätigten Aussagen zur Prävalenz nur orientierend und unter dem Vorbehalt der in Abschnitt 4.2.2.5 geäußerten Schwierigkeiten zu sehen sind.

- In einigen Stellungnahmen wird angeregt, weitere Therapiestudien (z. B. zu BC007, Nahrungsergänzung oder Gupta Gehirn Retraining Programm) zusätzlich zu den in NICE 2021 eingeschlossenen RCTs in die Evidenzkartierung aufzunehmen. Beispielsweise wird die RCT Joseph 2022 benannt [239]. In dieser Studie zu neurovaskulärer Dysregulation wurde bei 39 ME/CFS-Patientinnen (Diagnose nach den IoM-Kriterien) untersucht, ob eine Stimulation mit dem Acetylcholinesterase-Inhibitor Pyridostigmin die Belastungsfähigkeit bei ME/CFS verbessern kann. Mittels serieller invasiver CPETs wurde in der Interventionsgruppe u. a. eine statistisch signifikant höhere maximale Sauerstoffaufnahme (peak VO₂) gemessen als in der Placebogruppe, die jedoch klinisch nicht relevant war. Die vorgebrachten Argumente zur Berücksichtigung weiterer Studien

fürten zu keiner Änderung des Berichts, da die Evidenzkartierung nicht auf Basis von Primärstudien, sondern auf der übergeordneten Ebene von systematischen Übersichten erstellt wurde. Das Einschlusskriterium für den Studientyp wurde im Berichtsplan präspezifiziert, siehe A2.2.1.4.

- In einigen Stellungnahmen wird kritisiert, dass die Ergebnisse des vorliegenden Berichts im Widerspruch zu den Empfehlungen von Institutionen wie der WHO, den CDC und dem NICE stünden. Das Argument wird berücksichtigt, indem die Positionen eines Teils dieser Institutionen in den Abschnitten 6.4 und 6.5 des vorliegenden Berichts ausführlicher beschrieben und übergreifend diskutiert werden.
 - Neben den bereits im Vorbericht dargestellten Empfehlungen der NICE 2021-Leitlinie zu GET und CBT sind nun auch die Ergebnisse der Nutzenbewertung (benefit assessment) beider Interventionen durch das NICE dargestellt.
 - Auch sind die Ergebnisse anderer HTA-Berichte (bspw. AHRQ), die Empfehlungen der aktuellen Version der S3-Leitlinie Müdigkeit für ME/CFS und die Ausführungen der CDC zur Behandlung von ME/CFS beschrieben.
 - Die bezüglich der WHO in den Stellungnahmen angeführte Quelle ist die Living Guideline „Clinical Management of COVID-19“, die Population dieser Guideline entspricht demnach nicht der Zielpopulation der Fragestellung des vorliegenden Berichts. Es konnte kein von der WHO veröffentlichtes Dokument mit Empfehlungen spezifisch für ME/CFS identifiziert werden.
- In einigen Stellungnahmen wurde angemerkt, dass die Krankheitsmodelle von GET und CBT im Widerspruch zu den Symptomen und den Vermutungen zum Pathomechanismus von ME/CFS steht: Bei den Nutzenbewertungen des IQWiG werden zugrundeliegende Hypothesen über Wirkungsmechanismen bei der Bewertung von Nutzen und Schaden regelhaft nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 6.7).
- Es wurde argumentiert, dass die Belastungsintoleranz bei ME/CFS nach einem „2-day-CPET“ verdeutlicht, dass jegliche körperliche Aktivierung kontraindiziert sei. Daher sei eine GET auf jeden Fall nicht wirksam. Dieser Argumentation kann nicht zugestimmt werden, da es sich bei CPET um eine bewusste Maximalbelastung handelt, die erwartbar eine PEM erzeugt und eher der physiologischen Erforschung der Krankheit dient. CPET kann daher nicht als Beweis für eine Kontraindikation der GET herangezogen werden.
- Einige Stellungnahmen diskutieren die Wirksamkeit der CBT bei ME/CFS. So wird erstens die These diskutiert, dass der Nutzen der CBT bei ME/CFS sich primär bei Patientinnen und Patienten mit einer komorbiden psychischen Störung zeigt (und weniger bei Patientinnen und Patienten ohne eine derartige Komorbidität). Zweitens wurde „Verhaltenstherapie in ihrer klassischen Form“ kritisch gesehen, weil diese kognitiv und emotional zu intensiv und fordernd sei, Patientinnen und Patienten würden eher von

psychologischen Gesprächen (bspw. zur Unterstützung der Krankheitsbewältigung) profitieren.

Gemäß den aktuellen Kriterienkatalogen wie NICE 2021 oder IoM 2015 stellen psychische Erkrankungen kein Ausschlussgrund für eine ME/CFS-Diagnose dar. Tatsächlich haben Patientinnen und Patienten mit ME/CFS häufig eine psychische Komorbidität (siehe auch Abschnitt 4.2.2.2). Entsprechend erfüllen die Patientinnen und Patienten der im Bericht eingeschlossenen Studien das Populations-Einschlusskriterium und die Studien sind geeignet, Aussagen zum Nutzen oder Schaden der CBT bei ME/CFS zu bieten.

Die in den Stellungnahmen vorgebrachte These einer höheren Wirksamkeit der CBT bei Patientinnen und Patienten mit einer komorbiden psychischen Störung kann für die meisten Endpunkte nicht beurteilt werden, da die vorliegenden Studien keine Subgruppenanalyse für diese spezifische Population bieten. Lediglich in der Studie PACE wurde für die Endpunkte Fatigue und körperliche Funktion das Vorliegen einer depressiven Störung als potenzieller Effektmodifikator getestet. Der Test auf Interaktion zeigte jeweils kein statistisch signifikantes Ergebnis. Zu dem zweiten Argument der Stellungnehmenden, welcher Wirkfaktor einer psychotherapeutischen Behandlung bei ME/CFS wirksam, unwirksam oder schädlich ist, gibt es zum aktuellen Stand keine Kenntnisse. Es kann daher nicht beurteilt werden, ob und inwieweit es Unterschiede in der Wirksamkeit psychotherapeutischer Verfahren (wie CBT oder tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie) oder spezifischer Techniken (wie Exposition oder Aufbau einer therapeutischen Beziehung) gibt.

- In der Anhörung wurde sowohl die Verwendung von subjektiven Endpunkten als auch die Nichtberücksichtigung objektiver Endpunkte der Studie PACE im vorliegenden Bericht kritisiert:

Prinzipiell erfolgt die Nutzen- und Schadensbewertung einer Intervention über Ergebnisse aus wissenschaftlichen Untersuchungen zur Beeinflussung patienten-relevanter Endpunkte. Hierrunter versteht das IQWiG gemäß der Allgemeinen Methoden [88], wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt. Die in einer Stellungnahme konkret genannten und als objektiv bezeichneten Endpunkte „Anzahl verlorener Arbeitstage“ und „Zahlung von Sozialleistungen“ werden folglich als nicht patientenrelevant eingestuft und stellen vielmehr eine ökonomische Maßzahl dar.

Zur Bewertung des Nutzens und Schadens einer Intervention können auch patienten-berichtete Endpunkte herangezogen werden. Der Stellungnahme wird dahin gehend recht gegeben, dass solche subjektiven Endpunkte aufgrund ihrer Natur in nicht verblindeten Studien nur von eingeschränkter Validität sind. Entsprechend wurden im

vorliegenden Bericht die Ergebnisse solcher Endpunkte auch mit einem hohen Verzerrungspotenzial bewertet.

Prinzipiell werden für Nutzenbewertungen solche Instrumente gefordert, die für den Einsatz in klinischen Studien und für die entsprechende Population geeignet sind. Die in einer Vielzahl von Stellungnahmen kritisierten Instrumente wie dem Chalder Fatigue Questionnaire oder dem Short Form-36 Physical Function sind bewährte, häufig eingesetzte und auch für Patientinnen und Patienten mit ME/CFS empfohlene Instrumente. An dieser Stelle sei bspw. auf die Ausführungen zu diversen Instrumenten in den Kriterienkatalogen des IoM (IoM 2015), der CCC (Jason 2010) und der CDC (Reeves 2003) verwiesen.

- Zu dem in vielen Stellungnahmen angebrachten Argument, dass sich keine Effekte in objektiven Endpunkten zeigen würden, ist zu bemerken, dass dies im Umkehrschluss kein Beleg dafür sein kann, dass eine Therapie überhaupt keinen Effekt hat.
- Kritik an der Studie Janse 2018:
 - In einer Stellungnahme wird angemerkt, dass es nur kurzfristige und keine langfristigen Effekte gäbe: Der Stellungnahme kann dahingehend zugestimmt werden, dass sich auf Basis der eingeschlossenen Studien kein Anhaltspunkt für einen längerfristigen Nutzen der CBT zeigt. Die Einschätzung eines Anhaltspunkts für einen Nutzen der CBT beruht hingegen – wie im Vorbericht dargestellt – auf der positiven Beeinflussung von patientenrelevanten EP in den kurz- und mittelfristigen Ergebnissen durch die CBT. Daher erfolgte im Vorbericht die Darlegung, dass bei einer endpunktübergreifenden Abwägung aller Ergebnisse sich kurz- und mittelfristig ein Anhaltspunkt für einen Nutzen der CBT im Vergleich zur SMC ergibt. Das „Fehlen“ eines Anhaltspunkts für einen längerfristigen Nutzen ändert nicht die Einschätzung eines kurz- und mittelfristigen Nutzens der CBT.
 - Darüber hinaus wurde angemerkt, dass ein Ko-Interventionsbias vorhanden sei: Die Stellungnahme gibt zur Studie Janse 2018 korrekt an, dass 25 Personen zusätzliche Therapien zu den Studieninterventionen in Anspruch nahmen. Das Problem wird dadurch abgeschwächt, dass zumindest die Anteile von Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern mit einer zusätzlichen Intervention über die Studienarme hinweg annähernd gleich sind. Dieser Kritikpunkt wurde bereits für die Bewertung des Verzerrungspotenzials im Vorbericht berücksichtigt, siehe Fußnote a in Tabelle 23.
 - Auch wurde darauf hingewiesen, dass die Kontrollgruppe keine (fach)ärztliche Standardversorgung abbilde: Im Vorbericht ist beschrieben, dass die in Janse 2018 als Warteliste beschriebene Kontrollgruppe in der Bewertung mit der SMC gleichgesetzt wurde. Dies geschah unter der Annahme, dass auch hier eine (fach)ärztliche Versorgung zur Verfügung stand. Der in der Stellungnahme geäußerten Vermutung,

dass Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe lediglich Zugang zu ihrer Hausärztin oder ihrem Hausarzt hatten, aber keine spezifische (fach)ärztliche ME/CFS-Versorgung bekamen, kann zugestimmt werden. Es wurde aber als plausibel angesehen, dass die Betreuung bei der Hausärztin oder beim Hausarzt unter anderem die Verschreibung von oder Beratung zu Medikamenten bei Symptomen bzw. bei Begleiterkrankungen umfasst. Derartige Behandlungen wurden im vorliegenden Bericht als SMC verstanden.

- Dem Argument einer Stellungnahme, dass die Patientinnen und Patienten der Komparatorgruppe nicht dieselbe Anzahl an therapeutischen Sitzungen erhielten wie die der Interventionsgruppe, wird zugestimmt. Die Komparatoren spiegeln aber den (in vielen Stellungnahmen geäußerten und im Bericht auch adressierten) niedrigen Versorgungsstandard für ME/CFS wieder und sind daher als zweckmäßiger Komparator anzusehen.
- Kritik an der Studie PACE
 - Der Forderung in einigen Stellungnahmen, die Studie PACE aus den Nutzenbewertungen herauszunehmen, kann nicht gefolgt werden, da die Studie die Einschlusskriterien erfüllt und methodische Schwächen im Rahmen der Bewertung des Verzerrungspotenzials berücksichtigt wurden.
 - Viele Stellungnahmen weisen auf nachträgliche Änderungen des Studienprotokolls der PACE-Studie (bspw. zur Operationalisierung von Endpunkten und den verwendeten Cut-Offs) hin. Die diesbezüglichen Bedenken werden geteilt und wurden im Vor- und Abschlussbericht adressiert (siehe Abschnitt 5.5.1). Dort ist aufgeführt, dass in der Studie PACE Zweifel an der ergebnisunabhängigen Berichterstattung besteht, da die im Studienprotokoll genannten Responsekriterien für die beiden primären Endpunkte für die finale Analyse nachträglich und ohne Begründung angepasst wurde. Für die beiden Endpunkte wurden ohnehin die Daten im stetigen Messniveau verwendet, denn keine der Responseschwellen (Cut-offs) bzw. binarisierenden Operationalisierungen entsprach den Methoden des IQWiG. Zusammen mit der fehlenden Verblindung der Patientinnen und Patienten sowie der behandelnden Personen ergab sich ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der PACE-Studie. Auch wurden die Ergebnisse von Endpunkten, bei denen es wegen der nachträglichen Änderungen Zweifel an der Validität gab, in den vorliegenden Nutzenbewertungen nicht herangezogen (bspw. kombinierter Endpunkt Recovery, dessen Teilkomponente nicht den Einschlusskriterien der Nutzenbewertung entspricht).
 - Die in vielen Stellungnahmen geäußerte Kritik an einer möglichen Beeinflussung der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer durch Therapeutinnen und Therapeuten sowie durch Newsletter wird insoweit geteilt, dass diese spezifische Erwartungen bei

den Teilnehmerinnen und Teilnehmern fördern und somit die Bewertung subjektiver oder subjektiv erhobener Endpunkte beeinflussen kann. Im vorliegenden Bericht werden diese Bedenken in der Bewertung des Verzerrungspotenzials zum Punkt Verblindung berücksichtigt. Unter anderem auf Basis der angeführten Erwartungshaltung wurde für alle 3 eingeschlossenen Studien durch die fehlende Verblindung von Patientinnen und Patienten sowie den behandelnden Personen ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt.

- Der in den Stellungnahmen vorgebrachte Vorwurf eines wissenschaftlichen Fehlverhaltens der PACE-Studiengruppe (u. a. aufgrund einer Verletzung ethischer Prinzipien) lässt sich nicht verifizieren. Die PACE-Studie ist eine nach umfangreicher Begutachtung hochrangig (in „Lancet“) publizierte Studie und wurde weder von den Herausgebern noch von den Sponsoren der Studie (u. a. das Medical Research Council und britische Gesundheitsministerium) zurückgezogen. Im Rahmen der Berichterstellung wurde die Qualität der Ergebnisse der PACE-Studie anhand der im Berichtsplan präspezifizierten Kriterien bewertet. Wie dem Vorbericht zu entnehmen ist, wurden die Ergebnisse aller Endpunkte der PACE-Studie mit einem hohen Verzerrungspotenzial eingestuft. Dies führt aber nicht zu einem Ausschluss aus der Nutzenbewertung, sondern beeinflusst die Sicherheit der Aussage des Effekts.
- Bezüglich der Behauptung, es lägen prätherapeutische Unterschiede zwischen den Studienarmen vor, kann den Stellungnahmen nicht zugestimmt werden. Da die Gruppenzuteilung erstens randomisiert erfolgte, wären Unterschiede in unbekanntem Faktoren zwischen den Studienarmen sehr unwahrscheinlich. Zweitens zeigen die in Tabelle 21 des Vorberichts dargestellten Baselinecharakteristika keine bedeutsamen Unterschiede bei ME/CFS-Symptomen (wie Fatigue, körperliche Funktion oder PEM-Anteile) zwischen den Studienarmen und insofern gibt es keinen Hinweis auf eine diesbezügliche relevante Verzerrung.
- In einer Stellungnahme wird die Vermutung geäußert, dass die Eingangsdiagnostik der PEM über das zur Erfassung des Endpunkts PEM nach 52 Wochen verwendete Einzelitem „feeling ill after exertion“ erfolgte. Da dieses Item nicht das Symptom PEM erfasse, erfülle die PACE Studie nicht die Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts. Der Stellungnahme ist dahin gehend zuzustimmen, dass anhand der PACE-Unterlagen nicht ersichtlich ist, wie die Diagnostik der PEM zur Selektion der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer erfolgte. Die in den Stellungnahmen geäußerte Vermutung kann daher weder falsifiziert noch verifiziert werden und somit keinen Studienausschluss begründen. Das Fehlen diesbezüglicher Angaben ist auch bei den anderen eingeschlossenen Studien kritisch anzumerken.
- Es gibt sowohl Forderungen danach, Sensitivitätsanalysen wie in Abschnitt 5.6.15 für die vollständige Reihe der Endpunkte darzustellen als auch danach, diese

Sensitivitätsanalysen gar nicht darzustellen. Es wird gefordert, solche Analysen nicht auf der ursprünglichen Skala, sondern mit standardisierten Werten durchzuführen oder auch, dass die mögliche Verzerrung durch die fehlende Verblindung der Studie PACE in dieser Sensitivitätsanalyse eingepreist werden solle.

Der Anlass für diese Sensitivitätsanalysen war, dass im Raum stand, alle beobachteten relevanten Unterschiede zugunsten der untersuchten Interventionen CBT oder GET seien allein durch die Patientinnen und Patienten ohne PEM erst statistisch signifikant geworden (oder Patientinnen und Patienten ohne PEM hätten einen negativen Effekt bei Patientinnen und Patienten mit PEM überdeckt). Es sollte daher exemplarisch die Robustheit eines vorhandenen Effekts überprüft werden, für den sich in der zuerst vorgenommenen Analyse mindestens ein statistisch signifikanter und relevanter Unterschied gezeigt hatte. Endpunkte ohne (metaanalytisch) statistisch signifikant und relevant geschätzte Unterschiede – wie unter anderem bei der Metaanalyse für Fatigue im Vergleich von GET vs. SMC zu 12 Monaten – waren daher für diesen Ansatz einer Sensitivitätsanalyse nicht in der engeren Wahl. Durch die Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Fatigue (erhoben mittels CFQ) nach 52 Wochen im Vergleich von CBT vs. SMC wurde, beispielhaft an einem wichtigen Endpunkt, bei dem ein statistisch signifikanter und relevanter Unterschied vorlag, der mögliche Einfluss der Patientinnen und Patienten ohne PEM untersucht. Die Sensitivitätsanalyse zeigt, dass es unrealistisch ist, dass der beobachtete (relevante) Effekt aus einer Situation heraus zustande kam, in der bei der PEM-Population ein statistisch signifikanter Nachteil bestand. Der Umstand, dass durch die Patientinnen und Patienten ohne PEM der Effekt in der PEM-Population aus einer gerade noch nicht relevanten Situation heraus über die Relevanzgrenze gehoben werden kann, wird nicht angezweifelt. Dies war jedoch nicht die Fragestellung dieser Sensitivitätsanalyse, weswegen die Berechnungen auch nicht auf der Skala der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) stattfanden. Auch sollten keine anderen Verzerrungsmechanismen als der Einfluss der Patientinnen und Patienten ohne PEM durch diese Sensitivitätsanalyse untersucht werden. Bei Bestehen eines hohen Verzerrungspotentials ist die Größe der Verzerrung nicht vorhersehbar [240]. Dem offenen Design der Studie wurde jedoch durch die Herabstufung der Aussagesicherheit von Hinweis auf Anhaltspunkt, bzw. in der Metaanalyse von Beleg auf Hinweis, Rechnung getragen.

- Der Forderung nach einer Berücksichtigung von Ergebnissen des EQ-5D der Studie PACE kann nicht entsprochen werden. In der genannten Publikation lassen sich keine verwertbaren Ergebnisse dazu identifizieren. Es wurde weder Daten zur visuellen Analogskala noch zu Nutzwerten berichtet. Es werden lediglich aus den Nutzwerten berechnete QALYs angegeben.

- Kritik an der Studie GETSET
 - Die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer in GETSET wurden über die NICE-2007-Kriterien rekrutiert und wurden zusätzlich nach den Fukuda-Kriterien und den Oxford-Kriterien bewertet. Mehrere Stellungnahmen kritisieren die Studie dahingehend, dass die Studienpopulation nicht ausreichend ME/CFS-Patientinnen und -Patienten insbesondere mit PEM umfasst, da erstens bei der Anwendung der NICE-2007-Kriterien nicht sicher von einer korrekten Operationalisierung der Diagnosekriterien PEM und Fatigue ausgegangen werden kann und zweitens bei den Fukuda-Kriterien die Erfassung der PEM nur optional ist. Der Stellungnahme kann dahingehend zugestimmt werden, dass es in der Studie keine Angaben zur Operationalisierung der Fatigue und PEM gibt und das Symptom PEM bei den Fukuda-Kriterien kein verpflichtendes Kernmerkmal ist. Jedoch sind Angaben zur Operationalisierung der Kriterienkataloge für den Studieneinschluss nicht maßgeblich. Für den Studieneinschluss ist die Angabe ausreichend, dass die Patientinnen und Patienten eine ME/CFS-Diagnose gemäß der NICE-2007-Kriterien haben. Dieser Kriterienkatalog umfasst sowohl PEM als auch Fatigue als obligatorische Symptome und erfüllt daher die Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts.
 - In 1 Stellungnahme wird angegeben, dass die Patientinnen und Patienten der eingeschlossenen Studien nur sehr leicht betroffen waren, worauf bspw. die Angaben zum körperlichen Funktionsniveau hinweisen. Inhaltlich wird diesem Sachverhalt zwar zugestimmt. Jedoch sei an dieser Stelle erstens darauf verwiesen, dass auch Patientinnen und Patienten mit einem leichten Schweregrad Symptome mit Krankheitswert, Einbußen im täglichen Leben und ein geringeres Funktionsniveau haben und daher therapiebedürftig sind. Zweitens wurde im Vorbericht angemerkt, dass die Baseline-Daten darauf hindeuten, dass bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vorrangig leichte bis maximal mittlere Einschränkungen in der körperlichen Funktion vorlagen. Vor diesem Hintergrund wurden die Aussagen zu den Effekten jeweils auf Patientinnen und Patienten mit leichtem bis moderatem ME/CFS-Schweregrad eingeschränkt. Aussagen zu bei Patientinnen und Patienten mit höherem ME/CFS-Schweregrad sind aufgrund fehlender Daten nicht möglich.

A6 Literatur

1. Europäisches Parlament. Entschließung des Europäischen Parlaments vom 18. Juni 2020 zu zusätzlichen Finanzmitteln für die biomedizinische Forschung zu der Krankheit Myalgische Enzephalomyelitis (2020/2580(RSP)) [online]. 2020 [Zugriff: 07.05.2021]. URL: https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-9-2020-0140_DE.html.
2. Institute of Medicine. Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness [online]. 2015 [Zugriff: 07.06.2021]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/nap19012/pdf/>.
3. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. ICD-10-GM Version 2022; Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; 10. Revision; German Modification; Version 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 02.08.2022]. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2022/index.htm>.
4. World Health Organization. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics; 8E49 Postviral fatigue syndrome [online]. 2022 [Zugriff: 23.08.2022].
5. National Institute for Health and Care Excellence. Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy) / chronic fatigue syndrome: diagnosis and management [online]. 2021 [Zugriff: 02.08.2022]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/resources/myalgic-encephalomyelitis-or-encephalopathychronic-fatigue-syndrome-diagnosis-and-management-pdf-66143718094021>.
6. Fukuda K, Straus SE, Hickie I et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994; 121(12): 953-959. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009>.
7. Twomey R, Yeung ST, Wrightson JG et al. Post-exertional Malaise in People With Chronic Cancer-Related Fatigue. *J Pain Symptom Manage* 2020; 60(2): 407-416. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2020.02.012>.
8. Maksoud R, Eaton-Fitch N, Matula M et al. Systematic Review of Sleep Characteristics in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Healthcare* 2021; 9(5). <https://dx.doi.org/10.3390/healthcare9050568>.
9. Nelson MJ, Bahl JS, Buckley JD et al. Evidence of altered cardiac autonomic regulation in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2019; 98(43): e17600. <https://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000017600>.

10. Wong TL, Weitzer DJ. Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)-A Systemic Review and Comparison of Clinical Presentation and Symptomatology. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57(5).
<https://dx.doi.org/10.3390/medicina57050418>.
11. Koczilla AR, Ankermann T, Behrends U et al. AWMF S1-Leitlinie Long/ Post-COVID [online]. 2022 [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-027I_S1_Post_COVID_Long_COVID_2022-08.pdf.
12. Wildwing T, Holt N. The neurological symptoms of COVID-19: a systematic overview of systematic reviews, comparison with other neurological conditions and implications for healthcare services. *Ther Adv Chronic Dis* 2021; 12.
<https://dx.doi.org/10.1177/2040622320976979>.
13. Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med* 2011; 270(4): 327-338.
<https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x>.
14. Montoya JG, Dowell TG, Mooney AE et al. Caring for the Patient with Severe or Very Severe Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Healthcare (Basel, Switzerland)* 2021; 9(10): 1331. <https://dx.doi.org/10.3390/healthcare9101331>.
15. Pendergrast T, Brown A, Sunnquist M et al. Housebound versus nonhousebound patients with myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome. *Chronic Illn* 2016; 12(4): 292-307. <https://dx.doi.org/10.1177/1742395316644770>.
16. Rowe KS. Long Term Follow up of Young People With Chronic Fatigue Syndrome Attending a Pediatric Outpatient Service. *Front Pediatr* 2019; 7: 21.
<https://dx.doi.org/10.3389/fped.2019.00021>.
17. Castro-Marrero J, Faro M, Zaragozá MC et al. Unemployment and work disability in individuals with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a community-based cross-sectional study from Spain. *BMC Public Health* 2019; 19(1): 840.
<https://dx.doi.org/10.1186/s12889-019-7225-z>.
18. Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 2003; 11(1): 7-115. https://dx.doi.org/10.1300/J092v11n01_02.
19. Chu L, Valencia IJ, Garvert DW et al. Onset Patterns and Course of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Front Pediatr* 2019; 7: 12.
<https://dx.doi.org/10.3389/fped.2019.00012>.
20. Moore Y, Serafimova T, Anderson N et al. Recovery from chronic fatigue syndrome: a systematic review—heterogeneity of definition limits study comparison. *Arch Dis Child* 2021; 106(11): 1087. <https://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2020-320196>.

21. National Institute for Health and Care Excellence. Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy) / chronic fatigue syndrome: diagnosis and management; [D] Identifying and diagnosing ME/CFS; NICE guideline NG206 [online]. 2021 [Zugriff: 31.05.2022]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/evidence/d-identifying-and-diagnosing-mecfs-pdf-9265183025>.
22. Renz-Polster H, Scheibenbogen C. Post-COVID-Syndrom mit Fatigue und Belastungsintoleranz: Myalgische Enzephalomyelitis bzw. Chronisches Fatigue-Syndrom *Inn Med (Heidelb)* 2022; 63(8): 830-839. <https://dx.doi.org/10.1007/s00108-022-01369-x>.
23. Reeves WC, Lloyd A, Vernon SD et al. Identification of ambiguities in the 1994 chronic fatigue syndrome research case definition and recommendations for resolution. *BMC Health Serv Res* 2003; 3(1): 25. <https://dx.doi.org/10.1186/1472-6963-3-25>.
24. Jason LA, Evans M, Porter N et al. The Development of a Revised Canadian Myalgic Encephalomyelitis Chronic Fatigue Syndrome Case Definition. *American Journal of Biochemistry and Biotechnology* 2010; 6(2): 120-135. <https://dx.doi.org/10.3844/ajbbsp.2010.120.135>.
25. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): diagnosis and management; Clinical guideline [online]. 2007 [Zugriff: 07.06.2021]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg53/resources/chronic-fatigue-syndromemyalgic-encephalomyelitis-or-encephalopathy-diagnosis-and-management-pdf-975505810885>.
26. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM et al. Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med* 1988; 108(3): 387-389. <https://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-108-3-387>.
27. Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE et al. A report--chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *J R Soc Med* 1991; 84(2): 118-121.
28. Smith MEB, Nelson HD, Haney E et al. Diagnosis and Treatment of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome [online]. 2016 [Zugriff: 08.08.2022]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK379582/>.
29. Jason LA, Jordan K, Miike T et al. A Pediatric Case Definition for Myalgic Encephalomyelitis and Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 2006; 13(2-3): 1-44. https://dx.doi.org/10.1300/J092v13n02_01.

30. Royal College of Paediatrics and Child Health. Evidence Based Guideline for the Management of CFS/ME (Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalopathy) in Children and Young People [online]. 2004 [Zugriff: 31.05.2022]. URL: <http://rcpch.adlibhosting.com/files/Evidence%20Based%20Guideline%20for%20the%20Management%20of%20CFS%20and%20ME%20in%20Children%20and%20Young%20People%20004-12.pdf>.
31. Jason LA, Sunnquist M, Brown A et al. Are Myalgic Encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome different illnesses? A preliminary analysis. *J Health Psychol* 2016; 21(1): 3-15. <https://dx.doi.org/10.1177/1359105313520335>.
32. Nacul LC, Lacerda EM, Pheby D et al. Prevalence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) in three regions of England: a repeated cross-sectional study in primary care. *BMC Med* 2011; 9(1): 91. <https://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-9-91>.
33. Ramirez-Morales R, Bermudez-Benitez E, Martinez-Martinez LA et al. Clinical overlap between fibromyalgia and myalgic encephalomyelitis. A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2022; 21(8): 103129. <https://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103129>.
34. Strand EB, Nacul L, Mengshoel AM et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue Syndrome (ME/CFS): Investigating care practices pointed out to disparities in diagnosis and treatment across European Union. *PLoS One* 2019; 14(12): e0225995. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0225995>.
35. Nacul L, Authier FJ, Scheibenbogen C et al. European Network on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (EUROMENE): Expert Consensus on the Diagnosis, Service Provision, and Care of People with ME/CFS in Europe. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57(5): 510. <https://dx.doi.org/10.3390/medicina57050510>.
36. Cotler J, Holtzman C, Dudun C et al. A Brief Questionnaire to Assess Post-Exertional Malaise. *Diagnostics (Basel)* 2018; 8(3). <https://dx.doi.org/10.3390/diagnostics8030066>.
37. Jason LA, Evans M, So S et al. Problems in defining post-exertional malaise. *J Prev Interv Community* 2015; 43(1): 20-31. <https://dx.doi.org/10.1080/10852352.2014.973239>.
38. Jäkel B, Kedor C, Grabowski P et al. Hand grip strength and fatigability: correlation with clinical parameters and diagnostic suitability in ME/CFS. *J Transl Med* 2021; 19(1): 159. <https://dx.doi.org/10.1186/s12967-021-02774-w>.
39. Lim EJ, Kang EB, Jang ES et al. The prospects of the two-day cardiopulmonary exercise test (CPET) in ME/CFS patients: A meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine* 2020; 9(12): 4040. <https://dx.doi.org/10.3390/jcm9124040>.

40. Franklin JD, Graham M. Repeated maximal exercise tests of peak oxygen consumption in people with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fatigue: Biomedicine, Health and Behavior* 2022; 10(3): 119-135. <https://dx.doi.org/10.1080/21641846.2022.2108628>.
41. Nijs J, Van Oosterwijck J, Meeus M et al. Unravelling the nature of postexertional malaise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: the role of elastase, complement C4a and interleukin-1beta. *J Intern Med* 2010; 267(4): 418-435. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2796.2009.02178.x>.
42. Vollert J, Pasqualicchio C, Papenhoff M et al. Grip strength feigning is hard to detect: an exploratory study. *J Hand Surg Eur Vol* 2018; 43(2): 193-198. <https://dx.doi.org/10.1177/1753193417728409>.
43. Lim EJ, Son CG. Review of case definitions for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med* 2020; 18(1): 289. <https://dx.doi.org/10.1186/s12967-020-02455-0>.
44. Scheibenbogen C, Wittke K, Hanitsch L et al. Chronisches Fatigue-Syndrom / CFS; Praktische Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie. *Ärzteblatt Sachsen* 2019; 9: 26-30.
45. Huth TK, Eaton-Fitch N, Staines D et al. A systematic review of metabolomic dysregulation in Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis/Systemic Exertion Intolerance Disease (CFS/ME/SEID). *J Transl Med* 2020; 18(1): 198. <https://dx.doi.org/10.1186/s12967-020-02356-2>.
46. Holden S, Maksoud R, Eaton-Fitch N et al. A systematic review of mitochondrial abnormalities in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome/systemic exertion intolerance disease. *J Transl Med* 2020; 18(1): 290. <https://dx.doi.org/10.1186/s12967-020-02452-3>.
47. Holden S, Maksoud R, Eaton-Fitch N et al. Correction to: A systematic review of mitochondrial abnormalities in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome/systemic exertion intolerance disease. *J Transl Med* 2020; 18(1): 407. <https://dx.doi.org/10.1186/s12967-020-02575-7>.
48. Corbitt M, Eaton-Fitch N, Staines D et al. A systematic review of cytokines in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis/systemic exertion intolerance disease (CFS/ME/SEID). *BMC Neurol* 2019; 19(1): 207. <https://dx.doi.org/10.1186/s12883-019-1433-0>.
49. Eaton-Fitch N, du Preez S, Cabanas H et al. A systematic review of natural killer cells profile and cytotoxic function in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Systematic Reviews* 2019; 8(1): 279. <https://dx.doi.org/10.1186/s13643-019-1202-6>.

50. Maksoud R, du Preez S, Eaton-Fitch N et al. A systematic review of neurological impairments in myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome using neuroimaging techniques. *PLoS One* 2020; 15(4): e0232475. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0232475>.
51. Scheibenbogen C, Freitag H, Blanco J et al. The European ME/CFS Biomarker Landscape project: an initiative of the European network EUROMENE. *J Transl Med* 2017; 15(1): 162. <https://dx.doi.org/10.1186/s12967-017-1263-z>.
52. Muller AE, Tveito K, Bakken IJ et al. Potential causal factors of CFS/ME: a concise and systematic scoping review of factors researched. *J Transl Med* 2020; 18(1): 484. <https://dx.doi.org/10.1186/s12967-020-02665-6>.
53. Ludwig B, Olbert E, Trimmel K et al. Myalgische Enzephalomyelitis/chronisches Fatigue-Syndrom: eine Übersicht zur aktuellen Evidenz. *Nervenarzt* 2023. <https://dx.doi.org/10.1007/s00115-022-01431-x>.
54. Fluge Ø, Tronstad KJ, Mella O. Pathomechanisms and possible interventions in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Clin Invest* 2021; 131(14). <https://dx.doi.org/10.1172/JCI150377>.
55. Toogood PL, Clauw DJ, Phadke S et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): Where will the drugs come from? *Pharmacol Res* 2021: 105465. <https://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105465>.
56. Estévez-López F, Mudie K, Wang-Stevers X et al. Systematic Review of the Epidemiological Burden of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Across Europe: Current Evidence and EUROMENE Research Recommendations for Epidemiology. *J Clin Med* 2020; 9(5). <https://dx.doi.org/10.3390/jcm9051557>.
57. Johnston S, Brenu EW, Staines D et al. The prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a meta-analysis. *Clin Epidemiol* 2013; 5: 105-110. <https://dx.doi.org/10.2147/clep.S39876>.
58. Lim EJ, Ahn YC, Jang ES et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *J Transl Med* 2020; 18(1): 100. <https://dx.doi.org/10.1186/s12967-020-02269-0>.
59. Jason LA, Richman JA, Rademaker AW et al. A community-based study of chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 1999; 159(18): 2129-2137. <https://dx.doi.org/10.1001/archinte.159.18.2129>.
60. Crawley EM, Emond AM, Sterne JA. Unidentified Chronic Fatigue Syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) is a major cause of school absence: surveillance outcomes from school-based clinics. *BMJ Open* 2011; 1(2): e000252. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000252>.

61. Jason LA, Katz BZ, Sunnquist M et al. The Prevalence of Pediatric Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome in a Community-Based Sample. *Child Youth Care Forum* 2020; 49(4): 563-579. <https://dx.doi.org/10.1007/s10566-019-09543-3>.
62. Pheby DFH, Araja D, Berkis U et al. The Development of a Consistent Europe-Wide Approach to Investigating the Economic Impact of Myalgic Encephalomyelitis (ME/CFS): A Report from the European Network on ME/CFS (EUROMENE). *Healthcare (Basel, Switzerland)* 2020; 8(2): 88. <https://dx.doi.org/10.3390/healthcare8020088>.
63. National Institute for Health and Care Excellence. Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy) / chronic fatigue syndrome: diagnosis and management; [B] Information, education and support for health and social care professionals; NICE guideline NG206 [online]. 2021 [Zugriff: 02.08.2022]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/evidence/b-information-education-and-support-for-health-and-social-care-professionals-pdf-9265183023>.
64. National Institute for Health and Care Excellence. Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy) / chronic fatigue syndrome: diagnosis and management; [C] Accessing health and social care services; NICE guideline NG206 [online]. 2021 [Zugriff: 02.08.2022]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/evidence/c-accessing-health-and-social-care-services-pdf-9265183024>.
65. Fröhlich L, Hattesohtl DBR, Jason LA et al. Medical Care Situation of People with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome in Germany. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57(7): 646. <https://dx.doi.org/10.3390/medicina57070646>.
66. Charité Fatigue Centrum. Allgemeine Informationen für Patienten [online]. 2022 [Zugriff: 31.05.2022]. URL: https://cfc.charite.de/fuer_patienten/.
67. Kinderpoliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München. Chronische Fatigue Centrum für junge Menschen (MCFC) [online]. [Zugriff: 31.05.2022]. URL: <https://www.mri.tum.de/chronische-fatigue-centrum-fuer-junge-menschen-mcfc>.
68. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. Müdigkeit; S3-Leitlinie [online]. 2022 [Zugriff: 05.01.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-002l_S3_Muedigkeit_2023-01_01.pdf.
69. Deutsche Gesellschaft für ME/CFS, Long COVID Deutschland. Nationaler Aktionsplan für ME/CFS und das Post-COVID-Syndrom; Zentrale Koordination, Forschungsförderung zu Krankheitsmechanismen und Therapieentwicklung, Schaffung eines nationalen Kompetenznetzwerkes mit flächendeckender Versorgung und Aufklärung [online]. 2022 [Zugriff: 13.03.2023]. URL: <https://www.mecfs.de/wp-content/uploads/2022/02/Aktionsplan.pdf>.

70. Deutsche Gesellschaft für ME/CFS, Long COVID Deutschland. Leitfaden für Vorhaben zur Erforschung und Versorgung von ME/CFS und Post-COVID-Syndrom [online]. 2023 [Zugriff: 01.03.2023]. URL: https://www.mecfs.de/wp-content/uploads/2023/02/230222_mecfs_lcd_Leitfaden_digital.pdf.

71. Gemeinsamer Bundesausschuss. CFS_CARE – Versorgungskonzept für Patienten mit Chronischem Fatigue Syndrom/Myalgischer Enzephalomyelitis (CFS/ME) [online]. [Zugriff: 31.05.2022]. URL: <https://innovationsfonds.g-ba.de/projekte/neue-versorgungsformen/cfs-care-versorgungskonzept-fuer-patienten-mit-chronischem-fatigue-syndrom-myalgischer-enzephalomyelitis-cfs-me.427>.

72. Charité - Universitätsmedizin Berlin. Komplikation nach Infektionskrankheiten: Was steckt hinter ME/CFS? Ein Verbund unter Charité-Leitung erforscht Ursachen und Krankheitsmechanismen [online]. 2022 [Zugriff: 29.08.2022]. URL: https://www.charite.de/service/pressemitteilung/artikel/detail/komplikation_nach_infektionskrankheiten_was_steckt_hinter_mecfs/.

73. Bundesministerium für Gesundheit. Aufbau eines multizentrischen, altersübergreifenden, klinischen ME/CFS-Registers (MECFS-R) sowie einer multizentrischen, altersübergreifenden ME/CFS-Biobank (MECFS-Bio) mit Auswertung der epidemiologischen, klinischen Versorgungsdaten aus dem MECFS-R [online]. 2022 [Zugriff: 31.05.2022]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/ressortforschung-1/handlungsfelder/gesundheitsversorgung/mecfs.html>.

74. Deutsche Bundesregierung. Mehr Fortschritt wagen; Bündnis für Freiheit, Gerechtigkeit und Nachhaltigkeit; Koalitionsvertrag 2021 – 2025 zwischen der Sozialdemokratischen Partei Deutschlands (SPD), BÜNDNIS 90 / DIE GRÜNEN und den Freien Demokraten (FDP) [online]. 2021 [Zugriff: 02.08.2022]. URL: <https://www.bundesregierung.de/resource/blob/974430/1990812/04221173eef9a6720059cc353d759a2b/2021-12-10-koav2021-data.pdf>.

75. Rücker M. Von der Ampel im Stich gelassen [online]. 2023 [Zugriff: 13.03.2023]. URL: <https://www.fr.de/politik/von-der-ampel-im-stich-gelassen-92035596.html>.

76. National Institute for Health and Care Excellence. Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy) / chronic fatigue syndrome: diagnosis and management; [H] Appendices for the management of ME/CFS; NICE guideline NG206 [online]. 2021 [Zugriff: 02.08.2022]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/evidence/h-management-of-mecfs-pdf-9265183029>.

77. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Report of the NANDS Council Working Group for ME/CFS Research [online]. 2019 [Zugriff: 16.02.2023]. URL: https://www.ninds.nih.gov/sites/default/files/migrate-documents/report_of_nands_council_working_group_for_mecfs_research_508c_0.pdf.

78. Ascough C, King H, Serafimova T et al. Interventions to treat pain in paediatric CFS/ME: A systematic review. *BMJ Paediatrics Open* 2020; 4(1): e000617. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjpo-2019-000617>.
79. Kim TH, Kim DH, Kang JW. Medicinal herbs for managing fatigue symptoms in patients with idiopathic chronic fatigue: A PRISMA compliant updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials based on the GRADE approach. *European Journal of Integrative Medicine* 2020; 35: 101069. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eujim.2020.101069>.
80. Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J et al. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 10: CD003200. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003200.pub8>.
81. Leaviss J, Davis S, Ren S et al. Behavioural modification interventions for medically unexplained symptoms in primary care: Systematic reviews and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2020; 24(46): 1-489. <https://dx.doi.org/10.3310/hta24460>.
82. Maksoud R, Balinas C, Holden S et al. A systematic review of nutraceutical interventions for mitochondrial dysfunctions in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Transl Med* 2021; 19(1): 81. <https://dx.doi.org/10.1186/s12967-021-02742-4>.
83. National Institute for Health and Care Excellence. Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy) / chronic fatigue syndrome: diagnosis and management; [F] Pharmacological interventions; NICE guideline NG206 [online]. 2021 [Zugriff: 02.08.2022]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/evidence/f-pharmacological-interventions-pdf-9265183027>.
84. National Institute for Health and Care Excellence. Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy) / chronic fatigue syndrome: diagnosis and management; [G] Evidence reviews for the nonpharmacological management of ME/CFS; NICE guideline NG206 [online]. 2021 [Zugriff: 02.08.2022]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/evidence/g-nonpharmacological-management-of-mecfs-pdf-9265183028>.
85. Roman P, Carrillo-Trabalón F, Sanchez-Labraca N et al. Are probiotic treatments useful on fibromyalgia syndrome or chronic fatigue syndrome patients? A systematic review. *Beneficial Microbes* 2018; 9(4): 603-611. <https://dx.doi.org/10.3920/bm2017.0125>.
86. Zhang Q, Gong J, Dong H et al. Acupuncture for chronic fatigue syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Acupunct Med* 2019; 37(4): 211-222. <https://dx.doi.org/10.1136/acupmed-2017-011582>.
87. National Institute for Health and Care Excellence. Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy) / chronic fatigue syndrome: diagnosis and management; NICE guideline: methods; NICE guideline NG206 [online]. 2021 [Zugriff: 02.08.2022]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/evidence/methods-pdf-333546588761>.

88. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 24.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
89. Clark LV, McCrone P, Ridge D et al. Graded Exercise Therapy Guided Self-Help Trial for Patients with Chronic Fatigue Syndrome (GETSET): Protocol for a Randomized Controlled Trial and Interview Study. *JMIR Res Protoc* 2016; 5(2): e70. <https://dx.doi.org/10.2196/resprot.5395>.
90. Clark LV, Pesola F, Thomas JM et al. Guided graded exercise self-help plus specialist medical care versus specialist medical care alone for chronic fatigue syndrome (GETSET): a pragmatic randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 390(10092): 363-373. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32589-2](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32589-2).
91. Janse A, Worm-Smeitink M, Bleijenberg G et al. Efficacy of web-based cognitive-behavioural therapy for chronic fatigue syndrome: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2018; 212(2): 112-118. <https://dx.doi.org/10.1192/bjp.2017.22>.
92. Janse A, Worm-Smeitink M, Bussel-Lagarde J et al. Testing the efficacy of web-based cognitive behavioural therapy for adult patients with chronic fatigue syndrome (CBIT): study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Neurol* 2015; 15: 137. <https://dx.doi.org/10.1186/s12883-015-0392-3>.
93. Bourke JH, Johnson AL, Sharpe M et al. Pain in chronic fatigue syndrome: response to rehabilitative treatments in the PACE trial. *Psychol Med* 2014; 44(7): 1545-1552. <https://dx.doi.org/10.1017/s0033291713002201>.
94. Dougall D, Johnson A, Goldsmith K et al. Adverse events and deterioration reported by participants in the PACE trial of therapies for chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 2014; 77(1): 20-26. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.04.002>.
95. Sharpe M, Goldsmith KA, Johnson AL et al. Rehabilitative treatments for chronic fatigue syndrome: long-term follow-up from the PACE trial. *Lancet Psychiatry* 2015; 2(12): 1067-1074. [https://dx.doi.org/10.1016/s2215-0366\(15\)00317-x](https://dx.doi.org/10.1016/s2215-0366(15)00317-x).
96. Walwyn R, Potts L, McCrone P et al. A randomised trial of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): statistical analysis plan. *Trials* 2013; 14: 386. <https://dx.doi.org/10.1186/1745-6215-14-386>.
97. White PD, Goldsmith KA, Johnson AL et al. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *Lancet* 2011; 377(9768): 823-836. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)60096-2](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60096-2).

98. White PD, Sharpe MC, Chalder T et al. Protocol for the PACE trial: a randomised controlled trial of adaptive pacing, cognitive behaviour therapy, and graded exercise, as supplements to standardised specialist medical care versus standardised specialist medical care alone for patients with the chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis or encephalopathy. *BMC Neurol* 2007; 7: 6. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2377-7-6>.
99. Pinxsterhuis I, Sandvik L, Strand EB et al. Effectiveness of a group-based self-management program for people with chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2017; 31(1): 93-103. <https://dx.doi.org/10.1177/0269215515621362>.
100. Notice of correction and clarification: Clinical and cost-effectiveness of the Lightning Process in addition to specialist medical care for paediatric chronic fatigue syndrome: randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2019; 104(10): e4. <https://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2017-313375corr1>.
101. Crawley E, Mills N, Hollingworth W et al. Comparing specialist medical care with specialist medical care plus the Lightning Process for chronic fatigue syndrome or myalgic encephalomyelitis (CFS/ME): study protocol for a randomised controlled trial (SMILE Trial). *Trials* 2013; 14: 444. <https://dx.doi.org/10.1186/1745-6215-14-444>.
102. Crawley EM, Gaunt DM, Garfield K et al. Clinical and cost-effectiveness of the Lightning Process in addition to specialist medical care for paediatric chronic fatigue syndrome: randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2018; 103(2): 155-164. <https://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2017-313375>.
103. Witham MD, Adams F, McSwiggan S et al. Effect of intermittent vitamin D3 on vascular function and symptoms in chronic fatigue syndrome--a randomised controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015; 25(3): 287-294. <https://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2014.10.007>.
104. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Durchführung der Psychotherapie (Psychotherapie-Richtlinie) [online]. 2020 [Zugriff: 28.04.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2400/PT-RL_2020-11-20_iK-2021-02-18.pdf.
105. Margraf J, Schneider S. *Lehrbuch der Verhaltenstherapie*. Berlin: Springer; 2009.
106. Hawkes N. Training for children with chronic fatigue works better than medical care alone, finds study. *BMJ* 2017; 358: j4372. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.j4372>.
107. Parker P, Aston J, Finch F. Understanding the Lightning Process Approach to CFS/ME; a Review of the Disease Process and the Approach. *Journal of Experiential Psychotherapy* 2018; 21(82): 21-28.

108. Montoya JG, Kogelnik AM, Bhangoo M et al. Randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of valganciclovir in a subset of patients with chronic fatigue syndrome. *J Med Virol* 2013; 85(12): 2101-2109. <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.23713>.
109. Fluge Ø, Rekeland IG, Lien K et al. B-Lymphocyte Depletion in Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Ann Intern Med* 2019; 170(9): 585-593. <https://dx.doi.org/10.7326/m18-1451>.
110. Kesler B. Quality of life among entrepreneurs with chronic fatigue syndrome. Walden University; 2018.
111. Strassheim V, Newton JL, Collins T. Experiences of Living with Severe Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis. *Healthcare (Basel)* 2021; 9(2): 168. <https://dx.doi.org/10.3390/healthcare9020168>.
112. Devendorf AR, Rown AA, Jason LA. Patients' hopes for recovery from myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome: Toward a "recovery in" framework. *Chronic Illn* 2020; 16(4): 307-321. <https://dx.doi.org/10.1177/1742395318815965>.
113. Stussman B, Williams A, Snow J et al. Characterization of Post-exertional Malaise in Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Front Neurol* 2020; 11: 1025. <https://dx.doi.org/10.3389/fneur.2020.01025>.
114. Cullinan J, Ní Chomhraí O, Kindlon T et al. Understanding the economic impact of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome in Ireland: a qualitative study. *HRB Open Res* 2020; 3: 88. <https://dx.doi.org/10.12688/hrbopenres.13181.1>.
115. Barcroft R. Chronic Fatigue Syndrome/ Myalgic Encephalomyelitis and Fibromyalgia: a Social Model of Disability Perspective [online]. 2016 [Zugriff: 27.07.2022]. URL: <https://eprints.lancs.ac.uk/id/eprint/87165/>.
116. Haig-Ferguson A, Loades M, Whittle C et al. "It's not one size fits all"; the use of videoconferencing for delivering therapy in a Specialist Paediatric Chronic Fatigue Service. *Internet Interv* 2019; 15: 43-51. <https://dx.doi.org/10.1016/j.invent.2018.12.003>.
117. Catchpole S, Garip G. Acceptance and identity change: An interpretative phenomenological analysis of carers' experiences in myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome. *J Health Psychol* 2021; 26(5): 672-687. <https://dx.doi.org/10.1177/1359105319834678>.
118. Parslow RM, Anderson N, Byrne D et al. Adolescent's descriptions of fatigue, fluctuation and payback in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalopathy (CFS/ME): interviews with adolescents and parents. *BMJ Paediatr Open* 2018; 2(1): e000281. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjpo-2018-000281>.

119. Parslow RM, Anderson N, Byrne D et al. Development of a conceptual framework to underpin a health-related quality of life outcome measure in paediatric chronic fatigue syndrome/myalgic encephalopathy (CFS/ME): prioritisation through card ranking. *Qual Life Res* 2020; 29(5): 1169-1181. <https://dx.doi.org/10.1007/s11136-019-02399-z>.
120. Brigden A, Shaw A, Anderson E et al. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis in children aged 5 to 11 years: A qualitative study. *Clin Child Psychol Psychiatry* 2021; 26(1): 18-32. <https://dx.doi.org/10.1177/1359104520964528>.
121. Brigden A, Barnett J, Parslow RM et al. Using the internet to cope with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis in adolescence: a qualitative study. *BMJ Paediatr Open* 2018; 2(1): e000299. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjpo-2018-000299>.
122. Harland MR, Parslow RM, Anderson N et al. Paediatric chronic fatigue syndrome patients' and parents' perceptions of recovery. *BMJ Paediatrics Open* 2019; 3(1): e000525. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjpo-2019-000525>.
123. Brigden A, Shaw A, Crawley E. "It's a medical condition ... you need to support as much as possible": a qualitative analysis of teachers' experiences of chronic fatigue syndrome / myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *BMC Pediatr* 2021; 21(1): 6. <https://dx.doi.org/10.1186/s12887-020-02461-7>.
124. Radboud University Nijmegen Medical Centre. The efficacy of Cognitive Behavioural Internet Therapy for adult patients with Chronic Fatigue Syndrome: a randomised controlled trial [online]. [Zugriff: 07.04.2022]. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR4013>.
125. Cheshire A, Ridge D, Clark L et al. Guided graded Exercise Self-help for chronic fatigue syndrome: patient experiences and perceptions. *Disabil Rehabil* 2020; 42(3): 368-377. <https://dx.doi.org/10.1080/09638288.2018.1499822>.
126. Clark LV, McCrone P, Pesola F et al. Corrigendum to "Guided graded exercise self-help for chronic fatigue syndrome: Long term follow up and cost-effectiveness following the GETSET trial"[*Journal of Psychosomatic Research* 146 (2021) 110484]. *J Psychosom Res* 2021; 148: 110542. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110542>.
127. Clark LV, McCrone P, Pesola F et al. Guided graded exercise self-help for chronic fatigue syndrome: Long term follow up and cost-effectiveness following the GETSET trial. *J Psychosom Res* 2021; 146: 110484. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110484>.
128. Queen Mary University of London. Graded Exercise Therapy guided SELF-help Treatment (GETSET) for patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a randomised controlled trial in secondary care [online]. 2017 [Zugriff: 07.04.2022]. URL: <https://www.isrctn.com/ISRCTN22975026>.

129. Carr E, Vitoratou S, Chalder T et al. Discernment of mediator and outcome measurement in the PACE trial. *J Psychosom Res* 2021; 149: 110595. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ipsychores.2021.110595>.
130. King E, Beynon M, Chalder T et al. Patterns of daytime physical activity in patients with chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 2020; 135: 110154. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ipsychores.2020.110154>.
131. Queen Mary University of London. A randomised controlled trial of adaptive pacing, cognitive behaviour therapy, and graded exercise, as supplements to standardised specialist medical care versus standardised specialist medical care alone for patients with the chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis or encephalopathy [online]. 2015 [Zugriff: 07.04.2022]. URL: <https://www.isrctn.com/ISRCTN54285094>.
132. White PD, Chalder T, Sharpe M. Pacing, graded Activity, and Cognitive behaviour therapy; a randomised Evaluation; Final Protocol Version 5.0 [online]. 2006. URL: <https://www.s4me.info/docs/PACEProtocolSearchable.pdf>.
133. Duke University. Behavioral Insomnia Therapy With Chronic Fatigue Syndrome [online]. 2013 [Zugriff: 07.04.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00540254>.
134. Donders Institute for Neuroimaging, Radboud University Nijmegen, Expert Centre for Chronic Fatigue, Radboud UMC Nijmegen. Neural correlates of chronic fatigue syndrome [online]. [Zugriff: 07.04.2022]. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR4311>.
135. The London criteria; Report on chronic fatigue syndrome (CFS), post viral fatigue syndrome (PVFS) and myalgic encephalomyelitis (ME). Westcare: The National Task Force; 1994.
136. Hoyer J, Krämer LV. *Verhaltensaufbau und -aktivierung*. Göttingen: Hogrefe; 2021.
137. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
138. van der Werf SP, Prins JB, Vercoulen JH et al. Identifying physical activity patterns in chronic fatigue syndrome using actigraphic assessment. *J Psychosom Res* 2000; 49(5): 373-379. [https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3999\(00\)00197-5](https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3999(00)00197-5).
139. Mathai SC, Puhan MA, Lam D et al. The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(5): 428-433. <https://dx.doi.org/10.1164/rccm.201203-0480OC>.
140. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Verfahren zur Lungenvolumenreduktion beim schweren Lungenemphysem; Abschlussbericht [online]. 2017 [Zugriff: 12.05.2017]. URL: https://www.iqwig.de/download/N14-04_Abschlussbericht_LVR-beim-schweren-Lungenemphysem.pdf.

141. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)* 2007; 4(7): 28-37.
142. Kedor C, Freitag H, Meyer-Arndt L et al. A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity. *Nature Communications* 2022; 13: 5104. <https://dx.doi.org/10.1101/2021.02.06.21249256>.
143. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Das AWMF-Regelwerk Leitlinien [online]. 2020 [Zugriff: 23.02.2023]. URL: https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/dateien/downloads_regelwerk/20210215_AWMF-Regelwerk_2020_V2.0.pdf.
144. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. Müdigkeit; S3-Leitlinie; Leitlinienreport [online]. 2022 [Zugriff: 05.01.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-002m_S3_Muedigkeit_2023-01_01.pdf.
145. Deutscher Bundestag. Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patientinnen und Patienten [online]. 2013 [Zugriff: 27.02.2023]. URL: https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&bk=Bundesanzeiger_BGBl&start=//*%5B@attr_id=%27bgbl113s0277.pdf%27%5D#_bgbl_%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl113s0277.pdf%27%5D_1677500768382.
146. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of ME/CFS [online]. 2021 [Zugriff: 19.12.2022]. URL: <https://www.cdc.gov/me-cfs/treatment/index.html>.
147. Torjesen I. Exclusive: Four members of NICE's guideline committee on ME/CFS stand down. *BMJ* 2021; 374: n1937. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.n1937>.
148. Royal College of Physicians. Medical leaders sign joint statement in response to NICE guidance on ME/CFS [online]. 2021 [Zugriff: 17.11.2022]. URL: <https://www.rcplondon.ac.uk/news/medical-leaders-sign-joint-statement-response-nice-guidance-mecfs>.
149. Turner-Stokes L, Wade DT. Updated NICE guidance on chronic fatigue syndrome. *BMJ* 2020; 371: m4774. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.m4774>.
150. Flottorp SA, Brurberg KG, Fink P et al. New NICE guideline on chronic fatigue syndrome: more ideology than science? *Lancet* 2022; 399(10325): 611-613. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00183-0](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00183-0).
151. Friedberg F, Sunnquist M, Nacul L. Rethinking the Standard of Care for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *J Gen Intern Med* 2020; 35(3): 906-909. <https://dx.doi.org/10.1007/s11606-019-05375-y>.

152. Kindlon T. Reporting of Harms Associated with Graded Exercise Therapy and Cognitive Behavioural Therapy in Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome [online]. 2011 [Zugriff: 30.08.2022]. URL: <https://www.iacfsme.org/bulletins/>.
153. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Welche Studienarten gibt es? [online]. 2020 [Zugriff: 24.09.2022]. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/welche-studienarten-gibt-es.html>.
154. Geraghty K, Hann M, Kurtev S. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients' reports of symptom changes following cognitive behavioural therapy, graded exercise therapy and pacing treatments: Analysis of a primary survey compared with secondary surveys. *J Health Psychol* 2019; 24(10): 1318-1333. <https://dx.doi.org/10.1177/1359105317726152>.
155. Oxford Clinical Allied Technology and Trials Services Unit (OxCATTS), Oxford Brookes University. Evaluation of a survey exploring the experiences of adults and children with ME/CFS who have participated in CBT and GET interventional programmes. Final Report [online]. 2019 [Zugriff: 07.03.2023]. URL: <https://www.meassociation.org.uk/wp-content/uploads/NICE-Patient-Survey-Outcomes-CBT-and-GET-Oxford-Brookes-Full-Report-03.04.19.pdf>.
156. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007; 7: 10. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2288-7-10>.
157. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
158. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 25.11.2020]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
159. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869>.
160. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
161. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (Suppl 1): 25-27.

162. Kuss O. Statistical methods for meta-analyses including information from studies without any events-add nothing to nothing and succeed nevertheless. *Stat Med* 2015; 34(7): 1097-1116. <https://dx.doi.org/10.1002/sim.6383>.
163. Critical Appraisal Skills Programme. 10 questions to help you make sense of qualitative research [online]. 2013 [Zugriff: 20.11.2019]. URL: http://media.wix.com/ugd/dded87_29c5b002d99342f788c6ac670e49f274.pdf.
164. Chen G, Olver JS, Kanaan RA. Functional somatic syndromes and joint hypermobility: A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res* 2021; 148: 110556. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110556>.
165. Franklin JD, Atkinson G, Atkinson JM et al. Peak Oxygen Uptake in Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: A Meta-Analysis. *Int J Sports Med* 2019; 40(2): 77-87. <https://dx.doi.org/10.1055/a-0802-9175>.
166. Jørgensen L, Gøtzsche PC, Jefferson T. Benefits and harms of the human papillomavirus (HPV) vaccines: Systematic review with meta-analyses of trial data from clinical study reports. *Systematic Reviews* 2020; 9(1): 43. <https://dx.doi.org/10.1186/s13643-019-0983-y>.
167. Ko C, Lucassen P, van der Linden B et al. Stigma perceived by patients with functional somatic syndromes and its effect on health outcomes - A systematic review. *J Psychosom Res* 2022; 154: 110715. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110715>.
168. Menzies V, Kelly DL, Yang GS et al. A systematic review of the association between fatigue and cognition in chronic noncommunicable diseases. *Chronic Illn* 2021; 17(2): 129-150. <https://dx.doi.org/10.1177/1742395319836472>.
169. Mozhgani SH, Rajabi F, Qurbani M et al. Human Herpesvirus 6 Infection and Risk of Chronic Fatigue Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intervirology* 2022; 65(1): 49-57. <https://dx.doi.org/10.1159/000517930>.
170. Shan ZY, Barnden LR, Kwiatek RA et al. Neuroimaging characteristics of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): a systematic review. *J Transl Med* 2020; 18(1): 335. <https://dx.doi.org/10.1186/s12967-020-02506-6>.
171. Strawbridge R, Sartor ML, Scott F et al. Inflammatory proteins are altered in chronic fatigue syndrome-A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2019; 107: 69-83. <https://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.08.011>.
172. Willame C, Gadroen K, Bramer W et al. Systematic Review and Meta-analysis of Postlicensure Observational Studies on Human Papillomavirus Vaccination and Autoimmune and Other Rare Adverse Events. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39(4): 287-293. <https://dx.doi.org/10.1097/inf.0000000000002569>.

173. Wright A, Fisher PL, Baker N et al. Perfectionism, depression and anxiety in chronic fatigue syndrome: A systematic review. *J Psychosom Res* 2021; 140: 110322. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ipsychores.2020.110322>.
174. Ying-Chih C, Yu-Chen H, Wei-Lieh H. Heart rate variability in patients with somatic symptom disorders and functional somatic syndromes: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2020; 112: 336-344. <https://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.02.007>.
175. Bond J, Nielsen T, Hodges L. Effects of Post-Exertional Malaise on Markers of Arterial Stiffness in Individuals with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18(5). <https://dx.doi.org/10.3390/ijerph18052366>.
176. Bynke A, Julin P, Gottfries CG et al. Autoantibodies to beta-adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in Myalgic Encephalomyelitis (ME) patients - A validation study in plasma and cerebrospinal fluid from two Swedish cohorts. *Brain Behav Immun Health* 2020; 7: 100107. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100107>.
177. Freitag H, Szklarski M, Lorenz S et al. Autoantibodies to Vasoregulative G-Protein-Coupled Receptors Correlate with Symptom Severity, Autonomic Dysfunction and Disability in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *J Clin Med* 2021; 10(16). <https://dx.doi.org/10.3390/jcm10163675>.
178. Hajdarevic R, Lande A, Rekeland I et al. Fine mapping of the major histocompatibility complex (MHC) in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) suggests involvement of both HLA class I and class II loci. *Brain Behav Immun* 2021; 98: 101-109. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2021.08.219>.
179. Hartwig J, Sotzny F, Bauer S et al. IgG stimulated β 2 adrenergic receptor activation is attenuated in patients with ME/CFS. *Brain Behav Immun Health* 2020; 3: 100047. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100047>.
180. Hoel F, Hoel A, Pettersen IK et al. A map of metabolic phenotypes in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *JCI Insight* 2021; 6(16). <https://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.149217>.
181. Lande A, Fluge Ø, Strand EB et al. Human Leukocyte Antigen alleles associated with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *Sci Rep* 2020; 10(1): 5267. <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-62157-x>.
182. Rekeland IG, Fossa A, Lande A et al. Intravenous Cyclophosphamide in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. An Open-Label Phase II Study. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 162. <https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2020.00162>.

183. Sato W, Ono H, Matsutani T et al. Skewing of the B cell receptor repertoire in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Brain Behav Immun* 2021; 95: 245-255. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2021.03.023>.
184. Scheibenbogen C, Sotzny F, Hartwig J et al. Tolerability and Efficacy of s.c. IgG Self-Treatment in ME/CFS Patients with IgG/IgG Subclass Deficiency: A Proof-of-Concept Study. *J Clin Med* 2021; 10(11). <https://dx.doi.org/10.3390/jcm10112420>.
185. Scherbakov N, Szklarski M, Hartwig J et al. Peripheral endothelial dysfunction in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *ESC Heart Fail* 2020; 7(3): 1064-1071. <https://dx.doi.org/10.1002/ehf2.12633>.
186. Sørland K, Sandvik MK, Rekeland IG et al. Reduced Endothelial Function in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome-Results From Open-Label Cyclophosphamide Intervention Study. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 642710. <https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.642710>.
187. Steiner S, Becker SC, Hartwig J et al. Autoimmunity-Related Risk Variants in PTPN22 and CTLA4 Are Associated With ME/CFS With Infectious Onset. *Front Immunol* 2020; 11: 578. <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.00578>.
188. Szklarski M, Freitag H, Lorenz S et al. Delineating the Association Between Soluble CD26 and Autoantibodies Against G-Protein Coupled Receptors, Immunological and Cardiovascular Parameters Identifies Distinct Patterns in Post-Infectious vs. Non-Infection-Triggered Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Front Immunol* 2021; 12: 644548. <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.644548>.
189. Tölle M, Freitag H, Antelmann M et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Efficacy of Repeat Immunoabsorption. *J Clin Med* 2020; 9(8). <https://dx.doi.org/10.3390/jcm9082443>.
190. van Campen C, Rowe PC, Visser FC. Cerebral blood flow remains reduced after tilt testing in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients. *Clin Neurophysiol Pract* 2021; 6: 245-255. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cnp.2021.09.001>.
191. Esfandyarpour R, Kashi A, Nemat-Gorgani M et al. A nanoelectronics-blood-based diagnostic biomarker for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019; 116(21): 10250-10257. <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.1901274116>.
192. González-Hermosillo JA, Martínez-López JP, Carrillo-Lampón SA et al. Post-Acute COVID-19 Symptoms, a Potential Link with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A 6-Month Survey in a Mexican Cohort. *Brain Sci* 2021; 11(6). <https://dx.doi.org/10.3390/brainsci11060760>.

193. Jason LA, Cotler J, Islam MF et al. Risks for Developing Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome in College Students Following Infectious Mononucleosis: A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2021; 73(11): e3740-e3746. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1886>.
194. Mueller C, Lin JC, Sheriff S et al. Evidence of widespread metabolite abnormalities in Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: assessment with whole-brain magnetic resonance spectroscopy. *Brain Imaging Behav* 2019; 14(2): 562-572. <https://dx.doi.org/10.1007/s11682-018-0029-4>.
195. Pedersen M, Asprusten TT, Godang K et al. Predictors of chronic fatigue in adolescents six months after acute Epstein-Barr virus infection: A prospective cohort study. *Brain Behav Immun* 2019; 75: 94-100. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2018.09.023>.
196. Petter E, Scheibenbogen C, Linz P et al. Muscle sodium content in patients with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *J Transl Med* 2022; 20(1): 580. <https://dx.doi.org/10.1186/s12967-022-03616-z>.
197. Roessler M, Tesch F, Batram M et al. Post-COVID-19-associated morbidity in children, adolescents, and adults: A matched cohort study including more than 157,000 individuals with COVID-19 in Germany. *PLoS Med* 2022; 19(11): e1004122. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1004122>.
198. Saha AK, Schmidt BR, Wilhelmy J et al. Red blood cell deformability is diminished in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc* 2019; 71(1): 113-116. <https://dx.doi.org/10.3233/CH-180469>.
199. Schreiner P, Harrer T, Scheibenbogen C et al. Human Herpesvirus-6 Reactivation, Mitochondrial Fragmentation, and the Coordination of Antiviral and Metabolic Phenotypes in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Immunohorizons* 2020; 4(4): 201-215. <https://dx.doi.org/10.4049/immunohorizons.2000006>.
200. Sepúlveda N, Malato J, Sotzny F et al. Revisiting IgG Antibody Reactivity to Epstein-Barr Virus in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome and Its Potential Application to Disease Diagnosis. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 921101. <https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.921101>.
201. Sotzny F, Blanco J, Capelli E et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome - Evidence for an autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2018; 17(6): 601-609. <https://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2018.01.009>.
202. Sotzny F, Filgueiras IS, Kedor C et al. Dysregulated autoantibodies targeting vaso- and immunoregulatory receptors in Post COVID Syndrome correlate with symptom severity. *Front Immunol* 2022; 13: 981532. <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.981532>.

203. Thapaliya K, Marshall-Gradisnik S, Staines D et al. Diffusion tensor imaging reveals neuronal microstructural changes in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Eur J Neurosci* 2021. <https://dx.doi.org/10.1111/ejn.15413>.
204. Tokumasu K, Honda H, Sunada N et al. Clinical Characteristics of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) Diagnosed in Patients with Long COVID. *Medicina (Kaunas)* 2022; 58(7). <https://dx.doi.org/10.3390/medicina58070850>.
205. Wirth KJ, Scheibenbogen C. Pathophysiology of skeletal muscle disturbances in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *J Transl Med* 2021; 19(1): 162. <https://dx.doi.org/10.1186/s12967-021-02833-2>.
206. Bertinat R, Villalobos-Labra R, Hofmann L et al. Decreased NO production in endothelial cells exposed to plasma from ME/CFS patients. *Vascul Pharmacol* 2022; 143: 106953. <https://dx.doi.org/10.1016/j.vph.2022.106953>.
207. Devereux-Cooke A, Leary S, McGrath SJ et al. DecodeME: community recruitment for a large genetics study of myalgic encephalomyelitis / chronic fatigue syndrome. *BMC Neurol* 2022; 22(1): 269. <https://dx.doi.org/10.1186/s12883-022-02763-6>.
208. Dibble JJ, McGrath SJ, Ponting CP. Genetic risk factors of ME/CFS: a critical review. *Hum Mol Genet* 2020; 29(R1): R117-r124. <https://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddaa169>.
209. Eaton-Fitch N, Du Preez S, Cabanas H et al. Impaired TRPM3-dependent calcium influx and restoration using Naltrexone in natural killer cells of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients. *J Transl Med* 2022; 20(1): 94. <https://dx.doi.org/10.1186/s12967-022-03297-8>.
210. Gandasegui IM, Laka LA, Gargiulo PA et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Neurological Entity? *Medicina (Kaunas)* 2021; 57(10). <https://dx.doi.org/10.3390/medicina57101030>.
211. Günther OP, Gardy JL, Stafford P et al. Immunosignature Analysis of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *Mol Neurobiol* 2019; 56(6): 4249-4257. <https://dx.doi.org/10.1007/s12035-018-1354-8>.
212. Hajdarevic R, Lande A, Mehlsen J et al. Genetic association study in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) identifies several potential risk loci. *Brain Behav Immun* 2022; 102: 362-369. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2022.03.010>.
213. Jason LA, Yoo S, Bhatia S. Patient perceptions of infectious illnesses preceding Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Chronic Illn* 2021: 17423953211043106. <https://dx.doi.org/10.1177/17423953211043106>.
214. Missailidis D, Annesley SJ, Fisher PR. Pathological mechanisms underlying myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Diagnostics* 2019; 9(3): 80. <https://dx.doi.org/10.3390/diagnostics9030080>.

215. Missailidis D, Sanislav O, Allan CY et al. Cell-Based Blood Biomarkers for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Int J Mol Sci* 2020; 21(3).
<https://dx.doi.org/10.3390/ijms21031142>.
216. Charité University. Randomized-controlled Trial of Immunoabsorption (IA) in Patients With Chronic Fatigue Syndrome (CFS) Including Patients With Post-COVID-19 CFS (PACS-CFS) [online]. 2023 [Zugriff: 15.02.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05710770>.
217. O'Neal AJ, Hanson MR. The Enterovirus Theory of Disease Etiology in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Critical Review. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 688486. <https://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.688486>.
218. Ruiz-Pablos M, Paiva B, Montero-Mateo R et al. Epstein-Barr Virus and the Origin of Myalgic Encephalomyelitis or Chronic Fatigue Syndrome. *Front Immunol* 2021; 12: 656797. <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.656797>.
219. Sandvik MK, Sorland K, Leirgul E et al. Endothelial dysfunction in ME/CFS patients. *PLoS One* 2023; 18(2): e0280942. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0280942>.
220. Sorg AL, Becht S, Jank M et al. Association of SARS-CoV-2 Seropositivity With Myalgic Encephalomyelitis and/or Chronic Fatigue Syndrome Among Children and Adolescents in Germany. *JAMA Netw Open* 2022; 5(9): e2233454. <https://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.33454>.
221. Thapaliya K, Marshall-Gradisnik S, Staines D et al. Alteration of Cortical Volume and Thickness in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Front Neurosci* 2022; 16: 848730. <https://dx.doi.org/10.3389/fnins.2022.848730>.
222. Thapaliya K, Staines D, Marshall-Gradisnik S et al. Volumetric differences in hippocampal subfields and associations with clinical measures in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Neurosci Res* 2022; 100(7): 1476-1486. <https://dx.doi.org/10.1002/jnr.25048>.
223. VanElzakker MB, Brumfield SA, Lara Mejia PS. Neuroinflammation and Cytokines in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): A Critical Review of Research Methods. *Front Neurol* 2018; 9: 1033. <https://dx.doi.org/10.3389/fneur.2018.01033>.
224. Varesi A, Deumer US, Ananth S et al. The Emerging Role of Gut Microbiota in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): Current Evidence and Potential Therapeutic Applications. *J Clin Med* 2021; 10(21). <https://dx.doi.org/10.3390/jcm10215077>.
225. Wirth KJ, Scheibenbogen C, Paul F. An attempt to explain the neurological symptoms of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *J Transl Med* 2021; 19(1): 471. <https://dx.doi.org/10.1186/s12967-021-03143-3>.

226. Blauensteiner J, Bertinat R, León LE et al. Altered endothelial dysfunction-related miRs in plasma from ME/CFS patients. *Sci Rep* 2021; 11(1): 10604.
<https://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-89834-9>.
227. Bonilla H, Quach TC, Tiwari A et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) is common in post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC): Results from a post-COVID-19 multidisciplinary clinic. *medRxiv* 2022.
<https://dx.doi.org/10.1101/2022.08.03.22278363>.
228. Haffke M, Freitag H, Rudolf G et al. Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med* 2022; 20(1): 138. <https://dx.doi.org/10.1186/s12967-022-03346-2>.
229. König RS, Albrich WC, Kahlert CR et al. The Gut Microbiome in Myalgic Encephalomyelitis (ME)/Chronic Fatigue Syndrome (CFS). *Front Immunol* 2021; 12: 628741.
<https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.628741>.
230. Rasa S, Nora-Krukle Z, Henning N et al. Chronic viral infections in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med* 2018; 16(1): 268.
<https://dx.doi.org/10.1186/s12967-018-1644-y>.
231. Wirth K, Scheibenbogen C. A Unifying Hypothesis of the Pathophysiology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): Recognitions from the finding of autoantibodies against β 2-adrenergic receptors. *Autoimmun Rev* 2020; 19(6): 102527.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102527>.
232. Oxman AD, Guyatt GH. Guidelines for reading literature reviews. *CMAJ* 1988; 138(8): 697-703.
233. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(11): 1271-1278.
234. Oxman AD, Guyatt GH, Singer J et al. Agreement among reviewers of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991; 44(1): 91-98.
235. National Institute for Health and Care Excellence. Developing NICE guidelines: the manual [online]. 2022 [Zugriff: 13.03.2023]. URL:
<https://www.nice.org.uk/process/pmg20/chapter/introduction>.
236. GPCR-Autoantikörper [online]. 2020 [Zugriff: 01.08.2022]. URL:
<https://flexikon.doccheck.com/de/GPCR-Autoantikörper>.
237. Endotheliale Dysfunktion [online]. 2013 [Zugriff: 01.08.2022]. URL:
https://flexikon.doccheck.com/de/Endotheliale_Dysfunktion.

238. Gough SC, Simmonds MJ. The HLA Region and Autoimmune Disease: Associations and Mechanisms of Action. *Curr Genomics* 2007; 8(7): 453-465.
<https://dx.doi.org/10.2174/138920207783591690>.
239. Joseph P, Pari R, Miller S et al. Neurovascular Dysregulation and Acute Exercise Intolerance in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pyridostigmine. *Chest* 2022; 162(5): 1116-1126.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2022.04.146>.
240. Wood L, Egger M, Gluud LL et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *BMJ* 2008; 336(7644): 601-605.
<https://dx.doi.org/10.1136/bmj.39465.451748.AD>.
241. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
242. Eady AM, Wilczynski NL, Haynes RB et al. PsycINFO search strategies identified methodologically sound therapy studies and review articles for use by clinicians and researchers. *J Clin Epidemiol* 2008; 61(1): 34-40.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.09.016>.
243. UTHHealth School of Public Health. Search Filters for Various Databases; Ovid Medline [online]. 2020 [Zugriff: 06.07.2021]. URL:
https://libguides.sph.uth.tmc.edu/search_filters/ovid_medline_filters.
244. McKibbin KA, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for retrieving qualitative studies in PsycINFO. *Eval Health Prof* 2006; 29(4): 440-454.
<https://dx.doi.org/10.1177/0163278706293400>.
245. Wilczynski NL, Marks S, Haynes RB. Search strategies for identifying qualitative studies in CINAHL. *Qual Health Res* 2007; 17(5): 705-710.
<https://dx.doi.org/10.1177/1049732306294515>.
246. Rosumeck S, Wagner M, Wallraf S et al. A validation study revealed differences in design and performance of search filters for qualitative research in PsycINFO and CINAHL. *J Clin Epidemiol* 2020; 128: 101-108. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.09.031>.
247. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.2; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2021 [Zugriff: 27.05.2021]. URL:
<https://training.cochrane.org/handbook/version-6.1/chapter-4-tech-suppl>.

A7 Studienlisten

A7.1 Liste der gesichteten systematischen Übersichten für die Nutzenbewertungen

1. Ahmed S, Mewes J, Vrijhoef H. Assessment of the scientific rigour of randomized controlled trials on the effectiveness of cognitive behavioural therapy and graded exercise therapy for patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A systematic review. *J Health Psychol* 2020; 25(2): 240-255.
<https://dx.doi.org/10.1177/1359105319847261>.
2. Ascough C, King H, Serafimova T et al. Interventions to treat pain in paediatric CFS/ME: A systematic review. *BMJ Paediatrics Open* 2020; 4(1): e000617.
<https://dx.doi.org/10.1136/bmjpo-2019-000617>.
3. Clery P, Royston A, Driver K et al. What treatments work for anxiety and depression in children and adolescents with chronic fatigue syndrome? An updated systematic review. *BMJ Open* 2022; 12(1): e051358. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2021-051358>.
4. Fowler-Davis S, Platts K, Thelwell M et al. A mixed-methods systematic review of post-viral fatigue interventions: Are there lessons for long Covid? *PLoS One* 2021; 16(11): e0259533.
<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0259533>.

A7.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Recherche für die Nutzenbewertungen

Nicht E1

1. Gotaas ME, Stiles TC, Bjorngaard JH et al. Cognitive Behavioral Therapy Improves Physical Function and Fatigue in Mild and Moderate Chronic Fatigue Syndrome: A Consecutive Randomized Controlled Trial of Standard and Short Interventions. *Front Psychiatry* 2021; 12: 580924. <https://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2021.580924>.
2. Malik S, Asprusten TT, Pedersen M et al. Cognitive-behavioural therapy combined with music therapy for chronic fatigue following Epstein-Barr virus infection in adolescents: a randomised controlled trial. *BMJ Paediatrics Open* 2020; 4(1): e000797.
<https://dx.doi.org/10.1136/bmjpo-2020-000797>.
3. Malik S, Asprusten TT, Pedersen M et al. Cognitive-behavioural therapy combined with music therapy for chronic fatigue following Epstein-Barr virus infection in adolescents: a feasibility study. *BMJ Paediatrics Open* 2020; 4(1): e000620.
<https://dx.doi.org/10.1136/bmjpo-2019-000620>.
4. Muller F, Verdam MGE, Oort FJ et al. Response Shift After Cognitive Behavioral Therapy Targeting Severe Fatigue: Explorative Analysis of Three Randomized Controlled Trials. *Int J Behav Med* 2022. <https://dx.doi.org/10.1007/s12529-022-10111-8>.

5. Zhao S, Chi A, Wan B et al. Differential Metabolites and Metabolic Pathways Involved in Aerobic Exercise Improvement of Chronic Fatigue Symptoms in Adolescents Based on Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19(4): 2377. <https://dx.doi.org/10.3390/ijerph19042377>.

Nicht E5

1. Ingman T, Smakowski A, Goldsmith K et al. A systematic literature review of randomized controlled trials evaluating prognosis following treatment for adults with chronic fatigue syndrome. *Psychol Med* 2022. <https://dx.doi.org/10.1017/s0033291722002471>.

2. Kim DY, Lee JS, Park SY et al. Correction to: Systematic review of randomized controlled trials for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) (*Journal of Translational Medicine*, (2020), 18, 1, (7), 10.1186/s12967-019-02196-9). *J Transl Med* 2020; 18(1): 492. <https://dx.doi.org/10.1186/s12967-020-02603-6>.

3. Kim DY, Lee JS, Park SY et al. Systematic review of randomized controlled trials for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *J Transl Med* 2020; 18(1): 7. <https://dx.doi.org/10.1186/s12967-019-02196-9>.

4. White PD, Etherington J. Adverse outcomes in trials of graded exercise therapy for adult patients with chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 2021; 147: 110533. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110533>.

A8 Suchstrategien

A8.1 Gemeinsame Informationsbeschaffung zum aktuellen Wissensstand, zur Evidenzkartierung von Therapieoptionen und zur Gesundheitsinformation

Suche nach systematischen Übersichten

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to September Week 5, 2022
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update October 07, 2022

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [241] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	Fatigue Syndrome, Chronic/
2	(chronic* adj1 fatigue*).ti.
3	myalgic encephal*.ti.
4	or/1-3
5	meta analysis.mp,pt.
6	search*.tw.
7	review.pt.
8	or/5-7
9	8 not (exp animals/ not humans.sh.)
10	and/4,9
11	10 and (english or german).lg.
12	11 not (comment or editorial).pt.

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations October 07, 2022

#	Searches
1	(chronic* adj1 fatigue*).ti.
2	myalgic encephal*.ti.
3	or/1-2
4	(meta analysis or review or search*).ti,ab.
5	and/3-4
6	5 and (english or german).lg.

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2022 October 07

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [241] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	chronic fatigue syndrome/
2	(chronic* adj1 fatigue*).ti.
3	myalgic encephal*.ti.
4	or/1-3
5	meta analysis*.mp.
6	search*.tw.
7	review.pt.
8	or/5-7
9	and/4,8
10	9 not (exp animal/ not exp human/)
11	10 not medline.cr.
12	11 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
13	12 and (english or german).lg.

3. APA PsycInfo

Suchoberfläche: Ovid

- APA PsycInfo 1806 to October Week 1 2022

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Eady [242] – Combination of terms – small drop in specificity with a substantive gain in sensitivity

#	Searches
1	chronic fatigue syndrome/
2	(chronic* adj1 fatigue*).ti.
3	myalgic encephal*.ti.
4	or/1-3
5	(meta-analysis or effectiveness or search*).tw.
6	and/4-5
7	6 and (english or german).lg.

4. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	"Fatigue Syndrome, Chronic"[mh]
2	"chronic fatigue*"
3	myalgic AND encephal*
4	#3 OR #2 OR #1

Suche nach Literatur zur Versorgungssituation in Deutschland

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to October 07, 2022

#	Searches
1	Fatigue Syndrome, Chronic/
2	(chronic* adj1 fatigue*).ti,ab.
3	myalgic encephal*.ti,ab.
4	or/1-3
5	exp "Delivery of Health Care"/
6	(medical care or health care).ti,ab.
7	or/5-6
8	exp Germany/
9	(deutsch* or german*).ti,ab,ot,la,in.
10	or/8-9
11	4 and 7 and 10

A8.2 Suche nach qualitativer Forschung (Informationsbeschaffung zur Gesundheitsinformation)

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to July 02, 2021

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Qualitative Forschung: UHealth [243] – Qualitative Studies

#	Searches
1	Fatigue Syndrome, Chronic/
2	(chronic* adj1 fatigue*).ti,ab.
3	myalgic encephal*.ti,ab.
4	or/1-3
5	((("semi-structured" or semistructured or unstructured or informal or "in-depth" or indepth or "face-to-face" or structured or guide) adj3 (interview* or discussion* or questionnaire*)) or (focus group* or qualitative or ethnograph* or fieldwork or "field work" or "key informant")).ti,ab. or interviews as topic/ or focus groups/ or narration/ or qualitative research/
6	4 and 5
7	6 and (english or german).lg.
8	limit 7 to yr="2011-Current"

2. APA PsycInfo

Suchoberfläche: Ovid

- APA PsycInfo 1806 to June Week 4 2021

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Qualitative Forschung: McKibbin [244] – Combination of terms – best optimization of sensitivity and specificity, ergänzt um das Schlagwort „Qualitative Methods/“

#	Searches
1	chronic fatigue syndrome/
2	(chronic* adj1 fatigue*).ti,ab.
3	myalgic encephal*.ti,ab.
4	or/1-3
5	Qualitative Methods/
6	(experiences or interview* or qualitative).tw.
7	or/5-6
8	4 and 7
9	8 and (english or german).lg.
10	limit 9 to yr="2011-Current"

3. CINAHL

Suchoberfläche: Ebsco

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Qualitative Forschung: Wilczynski [245] – best optimization of sensitivity and specificity (adaptiert für Ebsco nach Rosumeck [246])

#	Query
1	MH "Fatigue Syndrome, Chronic"
2	TI chronic* N0 fatigue* OR AB chronic* N0 fatigue*
3	TI "myalgic encephal*" OR AB "myalgic encephal*"
4	S1 OR S2 OR S3
5	TI interview OR AB interview OR (MH "Audiorecording") OR AB "qualitative stud*" OR (MH "Qualitative Stud*") OR TI "qualitative stud*"
6	S4 AND S5
7	S6 AND (LA english or LA german)
8	S7 AND (PY 2011-)

A8.3 Suche für die Nutzenbewertungen

Suche nach Primärstudien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to September Week 5, 2022

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [247] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	Fatigue Syndrome, Chronic/
2	(chronic* adj1 fatigue*).ti,ab.
3	myalgic encephal*.ti,ab.
4	or/1-3
5	*Behavior Therapy/
6	exp Cognitive Behavioral Therapy/
7	(cognitive adj1 behavio?r* adj2 (therap* or management)).ti,ab.
8	*Exercise/
9	exp Exercise Therapy/
10	((grad* or physical) adj2 (exercise* or activit*)).ti,ab.
11	or/5-10
12	randomized controlled trial.pt.
13	controlled clinical trial.pt.
14	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
15	drug therapy.fs.
16	or/12-15
17	16 not (exp animals/ not humans.sh.)
18	and/4,11,17
19	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
20	hi.fs. or case report.mp.
21	or/19-20
22	18 not 21
23	22 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
24	limit 23 to yr="2020 -Current"

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations October 07, 2022

#	Searches
1	(chronic* adj1 fatigue*).ti,ab.
2	myalgic encephal*.ti,ab.
3	or/1-2
4	(cognitive adj1 behavio?r* adj2 (therap* or management)).ti,ab.
5	((grad* or physical) adj2 (exercise* or activit*)).ti,ab.
6	or/4-5
7	(clinical trial* or random* or placebo).ti,ab.
8	trial.ti.
9	or/7-8
10	and/3,6,9
11	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
12	hi.fs. or case report.mp.
13	or/11-12
14	10 not 13
15	14 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.
16	limit 15 to yr="2020 -Current"

2. Embase

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2022 October 07

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Wong [241] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Searches
1	chronic fatigue syndrome/
2	(chronic* adj1 fatigue*).ti,ab.
3	myalgic encephal*.ti,ab.
4	or/1-3
5	exp cognitive therapy/
6	exp behavior therapy/
7	exp counseling/
8	exp exercise/
9	(cognitive adj1 behavio?r* adj2 (therap* or management)).ti,ab.
10	((grad* or physical) adj2 (exercise* or activit*)).ti,ab.
11	or/5-10
12	(random* or double-blind*).tw.
13	placebo*.mp.
14	or/12-13
15	and/4,11,14
16	15 not medline.cr.
17	16 not (exp animal/ not exp human/)
18	17 not (Conference Abstract or Conference Review or Editorial).pt.
19	18 not ((afrikaans or albanian or arabic or armenian or azerbaijani or basque or belorussian or bosnian or bulgarian or catalan or chinese or croatian or czech or danish or dutch or english or esperanto or estonian or finnish or french or gallegan or georgian or german or greek or hebrew or hindi or hungarian or icelandic or indonesian or irish gaelic or italian or japanese or korean or latvian or lithuanian or macedonian or malay or norwegian or persian or polish or polyglot or portuguese or pushto or romanian or russian or scottish gaelic or serbian or slovak or slovene or spanish or swedish or thai or turkish or ukrainian or urdu or uzbek or vietnamese) not (english or german)).lg.
20	limit 19 to yr="2020 -Current"

3. APA PsycInfo

Suchoberfläche: Ovid

- APA PsycInfo 1806 to October Week 1 2022

Es wurde folgender Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Eady [242] – Combination of terms – small drop in specificity with a substantive gain in sensitivity

#	Searches
1	chronic fatigue syndrome/
2	(chronic* adj1 fatigue*).ti,ab.
3	myalgic encephal*.ti,ab.
4	or/1-3
5	exp cognitive therapy/
6	exp cognitive behavior therapy/
7	exp exercise/
8	rehabilitation/
9	(cognitive adj1 behavio?r* adj2 (therap* or management)).ti,ab.
10	((grad* or physical) adj2 (exercise* or activit*)).ti,ab.
11	or/5-10
12	(double-blind or randomized or randomly assigned).tw.
13	and/4,11-12
14	13 not ((albanian or arabic or bulgarian or catalan or chinese or croatian or czech or danish or dutch or english or estonian or farsi iranian or finnish or french or georgian or german or greek or hebrew or hindi or hungarian or italian or japanese or korean or lithuanian or malaysian or nonenglish or norwegian or polish or portuguese or romanian or russian or serbian or serbo croatian or slovak or slovene or spanish or swedish or turkish or ukrainian or urdu) not (english or german)).lg.
15	limit 14 to yr="2020 -Current"

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials Issue 2 of 12, February 2022

#	Searches
#1	[mh ^"Fatigue Syndrome, Chronic"]
#2	(chronic* NEAR/1 fatigue*):ti,ab
#3	myalgic encephal*:ti,ab
#4	#1 or #2 or #3
#5	[mh ^"Behavior Therapy"[mj]]
#6	[mh "Cognitive Behavioral Therapy"]
#7	(cognitive NEAR/1 behavio?r* NEAR/2 (therap* or management)):ti,ab
#8	[mh ^"Exercise"[mj]]
#9	[mh "Exercise Therapy"]
#10	((grad* or physical) NEAR/2 (exercise* or activit*)):ti,ab
#11	#5 or #6 or #7 OR #8 or #9 or #10
#12	#4 AND #11
#13	#12 not (*clinicaltrial*gov* or *trialssearch*who* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#14	#13 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown))) with Publication Year from 2020 to 2022, in Trials

Suche in Studienregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
(chronic fatigue syndrome OR myalgic encephalitis) AND (behavior OR exercise)

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialssearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
(chronic fatigue syndrome* OR myalgic encephalitis) AND (behavior* OR behaviour* OR exercise*)

A9 Gesundheitsinformation (finale Version)

Überblick

ME/CFS (Myalgische Enzephalomyelitis / Chronisches Fatigue-Syndrom)

Auf einen Blick

- Symptome von ME/CFS sind unter anderem Erschöpfung, Schmerzen, Kreislaufbeschwerden, Schlaf- und Konzentrationsstörungen.
- Schon leichte Aktivitäten können Beschwerden verstärken - dies wird Post-exertional Malaise (PEM) genannt.
- Die Ursachen der Erkrankung sind nicht geklärt.
- Für die Diagnose sind sorgfältige Untersuchungen nötig.
- Es gibt verschiedene Unterstützungsmöglichkeiten.
- Wichtig ist es, Aktivitäten an die eigene Belastbarkeit anzupassen.

Einleitung

ME/CFS (Myalgische Enzephalomyelitis / Chronisches Fatigue-Syndrom) ist eine chronische Erkrankung mit vielen möglichen Beschwerden. Dazu gehören unter anderem starke Erschöpfung, Schmerzen sowie Schlaf- und Konzentrationsstörungen. Typisch bei ME/CFS ist eine geringe Belastbarkeit. Symptome können sich schon nach leichten körperlichen oder geistigen Aktivitäten verschlimmern. Die Verschlechterung kann dann stunden-, wochen- oder monatelang anhalten. Dies wird Post-exertional Malaise (PEM) oder auch Belastungsintoleranz genannt. ME/CFS schränkt die Lebensqualität oft stark ein. Manche Menschen sind dauerhaft so stark eingeschränkt, dass sie die meiste Zeit im Bett verbringen und viel Hilfe benötigen.

Häufig beginnt die Erkrankung nach einem Infekt. Was die Erkrankung genau auslöst, ist bislang aber ungeklärt. Deshalb beschreibt der Name ME/CFS vor allem die Beschwerden: Der Fachbegriff „ME“ steht eher für Muskelschwäche und Schmerzen, „CFS“ für Erschöpfung.

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, mit ME/CFS umzugehen. Dazu gehört unter anderem, Aktivitäten so anzupassen und über den Tag zu verteilen, dass eine PEM vermieden wird. Zudem können verschiedene Unterstützungsleistungen im Alltag helfen.

Symptome

Die sogenannte Post-exertional Malaise (PEM) ist das leitende Merkmal einer ME/CFS. Das bedeutet: nach körperlichen und geistigen Aktivitäten können Beschwerden zunehmen. Häufig reichen dafür leichte Aktivitäten aus. Je nach Schweregrad können das ein kurzer Spaziergang, Duschen oder ein Gespräch sein. Eine PEM tritt manchmal erst 1 bis 2 Tage nach der Anstrengung auf und kann Tage, Wochen oder auch länger andauern.

Zu den Beschwerden bei ME/CFS gehören:

- Eine starke, vorher nicht gekannte Erschöpfung (Fatigue), die durch Ruhe und Erholung kaum besser wird. Zur Arbeit, in die Schule zu gehen, oder sich mit Freunden und Familien zu treffen, kostet viel Kraft oder ist nicht mehr möglich.
- Ein gestörter oder nicht erholsamer Schlaf. Dazu gehören Einschlafprobleme, häufiges Aufwachen oder das Gefühl, morgens genauso erschöpft zu sein wie vor dem Zubettgehen.
- Konzentrationsstörungen, stark verlangsamtes Denken und ein schlechtes Kurzzeitgedächtnis. Außerdem kann es Störungen der Wortfindung und Wahrnehmung kommen. Betroffene haben das Gefühl, ihr Gehirn sei wie vernebelt.
- Kreislaufbeschwerden, wie Schwindel, Übelkeit, erhöhter Puls oder Herzrasen. Diese treten vor allem im Sitzen oder Stehen auf und bessern sich im Liegen (orthostatische Intoleranz).
- Schmerzen (betroffen sind etwa Kopf, Gelenke, Muskeln oder Lymphknoten)

Mögliche weitere Symptome sind zum Beispiel grippeähnliche Beschwerden, eine erhöhte Reizempfindlichkeit oder Verdauungsbeschwerden.

ME/CFS lässt sich je nach Art und Stärke der Beschwerden in unterschiedliche Schweregrade einteilen, von leicht bis sehr schwer.

Es ist möglich, dass Patientinnen und Patienten Phasen haben, in denen sie eine für sie wichtige Aktivität ohne eine erkennbare Einschränkung wahrnehmen können und man ihnen die Erkrankung nicht anmerkt. Solche Aktivitäten können dann aber einige Tage später eine PEM auslösen.

Ursachen

Warum es zu ME/CFS kommt, ist nicht geklärt. Fachleute vermuten, dass verschiedene Organsysteme wie das Immun- und das Nervensystem gleichzeitig fehlgesteuert sind.

Häufig beginnt die Erkrankung nach einer viralen Infektion, wie Pfeifferschem Drüsenfieber (Mononukleose), Grippe oder einer Covid-19-Erkrankung. Es wird vermutet, dass Fehlfunktionen des Immunsystems und der Blutgefäße sowie hormonelle und genetische Einflüsse eine Rolle spielen können. Auch körperliche Verletzungen (zum Beispiel infolge eines Unfalls) und Umweltschadstoffe werden als Auslöser diskutiert.

Häufigkeit und Verlauf

Schätzungen auf Basis von internationalen Studien zufolge sind etwa 2 bis 4 von 1000 Menschen in Deutschland an ME/CFS erkrankt. Da Untersuchungen hierzulande fehlen, ist die Zahl der Erkrankten nicht genau bekannt. Frauen sind häufiger von ME/CFS betroffen als Männer.

Meist beginnt die Erkrankung plötzlich, wie aus dem Nichts. Seltener entwickelt sie sich schleichend. Viele Menschen sind beim Auftreten erster Symptome ratlos, woher die Beschwerden kommen.

Die Krankheit kann sich sehr unterschiedlich entwickeln. Die Beschwerden können sich nach einigen Jahren bessern oder ganz legen, besonders bei Kindern und Jugendlichen. Bei Erwachsenen bleiben sie jedoch meist dauerhaft bestehen und können sich mit der Zeit auch verschlechtern.

Folgen

ME/CFS kann die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen. Je nach Schweregrad der Erkrankung ist der gewohnte Alltag nur noch eingeschränkt oder gar nicht mehr möglich:

- Bei einer leichten Form gelingt es weitgehend, für sich selbst zu sorgen. Allerdings fallen viele Aktivitäten deutlich schwerer als früher.
- Bei der moderaten Form fällt es schwer, die Wohnung zu verlassen. Aktivitäten werden sehr mühsam, zwischendurch sind lange Erholungspausen nötig. Zu Arbeiten ist meist nicht mehr möglich.
- Bei stärkerer Erkrankung werden einfache Alltagstätigkeiten wie Anziehen, Duschen oder Kochen zur starken Belastung. Viele Erkrankte können dann das Haus nicht mehr verlassen, manche verbringen Tage oder Wochen vorwiegend im Bett.
- Eine sehr schwere ME/CFS führt zu Pflegebedürftigkeit. Es ist viel Unterstützung nötig.

Drei Viertel der Menschen mit ME/CFS haben eine leichte oder moderate Erkrankung. Etwa ein Viertel der Menschen mit ME/CFS kann das Haus kaum noch oder gar nicht mehr verlassen oder ist sogar bettlägerig.

Zudem erhöht die Belastung durch ME/CFS das Risiko für psychische Erkrankungen wie eine Depression oder Angststörung.

Diagnose

Es gibt keine Untersuchung, die eine ME/CFS direkt feststellen kann. Beschwerden wie eine anhaltende Erschöpfung oder Schmerzen können sehr unterschiedliche Ursachen haben und eine ME/CFS ist eher selten der Grund. Deshalb können verschiedene Untersuchungen bei Ärztinnen und Ärzten unterschiedlicher Fachrichtungen nötig sein, um andere Erkrankungen zu finden oder auszuschließen.

Zu den Standarduntersuchungen gehören:

- Anamnese: Die Ärztin oder der Arzt fragt nach früheren und bestehenden Erkrankungen, der Stärke der Beschwerden sowie ihren Auslösern und Auswirkungen auf das alltägliche Leben. Dabei ist insbesondere wichtig, ob eine Post-exertional Malaise (PEM) vorliegt.
- körperliche Untersuchung
- Test auf Kreislaufbeschwerden beim Aufstehen (Schellong-Test)
- Blutuntersuchung, eventuell auch Urin

Auch die Messung der Handkraft kann sinnvoll sein. Manchmal kommen auch ein EKG, Röntgen oder eine Computertomografie infrage, um andere Erkrankungen zu erkennen oder auszuschließen.

Erste Anlaufstelle ist meist die Hausärztin oder der Hausarzt. Sind weiterführende Untersuchungen nötig, überweist sie oder er an Fachärztinnen und -ärzte, zum Beispiel für Neurologie, Innere Medizin oder Psychosomatik.

Bislang gibt es in Deutschland nur wenige Einrichtungen, die auf die Diagnose und Behandlung von Menschen mit ME/CFS spezialisiert sind.

Kinder und Jugendliche werden in der kinderärztlichen Praxis betreut.

>MW: Wie wird ME/CFS festgestellt?<

Behandlung

ME/CFS kann bislang nicht geheilt werden. Es gibt auch keine Medikamente, mit denen die Krankheit behandelt werden kann. Es werden zwar einzelne Medikamente getestet, die Forschung ist jedoch nicht soweit um beurteilen zu können, wie gut diese helfen. Bestimmte Beschwerden lassen sich aber gezielt behandeln, beispielsweise Schmerzen, Schlafstörungen oder Kreislaufprobleme.

Es wurden in Studien verschiedene Möglichkeiten untersucht, sich an die Einschränkungen so gut es geht anzupassen. Diese Studien lassen aber viele Fragen offen, sodass sich die Vor- und Nachteile der verschiedenen Ansätze nicht gut beurteilen lassen. Besonders bei Menschen mit schwerer ME/CFS sind sie kaum erforscht:

- Das sogenannte Energiemanagement (Pacing; englisch für „Geschwindigkeit anpassen“) soll helfen, Belastungen so zu dosieren, dass sich die Beschwerden möglichst nicht verstärken. Aktivitäten werden bewusst angepasst und über den Tag verteilt, damit sich die Anstrengung in bestimmten Grenzen hält.
- Je nach persönlicher Situation kann es möglich sein, Aktivitäten schrittweise und langsam zu steigern. Dabei ist es wichtig, die Belastungen so anzupassen, dass sich die Beschwerden nicht verschlechtern und eine PEM auslösen. Deshalb sollte eine Aktivierung unter ärztlicher und physiotherapeutischer Betreuung erfolgen. Zu den Grenzen von aktivierenden Programmen wie der Graded Exercise Therapy (GET) sind jedoch viele Fragen ungeklärt.
- kognitive Verhaltenstherapie (KVT): Diese Therapie soll dabei helfen, mit den seelischen Belastungen durch die Erkrankung besser umzugehen. So sollen Strategien erlernt werden, die im Umgang mit den Beschwerden und mit Folgen wie depressiven Gedanken und Ängsten helfen. Dazu kann auch gehören, die Erkrankung besser einzuschätzen und zu lernen, Aktivitäten richtig zu dosieren.

Darüber hinaus gibt es weitere unterstützende Behandlungen, wie zum Beispiel Achtsamkeitstraining, Physiotherapie oder Ergotherapie. Zur Wirkung dieser Behandlungen bei ME/CFS gibt es bisher allerdings kaum Studien.

Möglicherweise hat ME/CFS bei verschiedenen Personen unterschiedliche Ursachen. Zudem ist die Art und Schwere der Beschwerden sehr unterschiedlich. Deshalb ist es normal, dass Patientinnen und Patienten unterschiedliche Erfahrungen machen, welche Behandlungen ihnen helfen und welche nicht.

Menschen, die vorwiegend im Bett liegen, benötigen meist pflegerische Unterstützung zur Körperhygiene und um beispielsweise Gelenksteife oder Druckgeschwüre zu vermeiden und Thrombosen vorzubeugen.

>MW: Behandlung von ME/CFS<

Rehabilitation

Grundsätzlich soll eine Rehabilitationsbehandlung dazu beitragen, den Umgang mit der jeweiligen Erkrankung zu lernen, Symptome zu lindern und die Erkrankung besser zu verstehen. Zudem soll sie dazu beitragen, die Erwerbsfähigkeit zu erhalten.

Auch wer an ME/CFS erkrankt, kann eine Rehabilitation in Anspruch nehmen. Wichtig ist, ein Reha-Angebot zu finden, das zu den eigenen Bedürfnissen passt und auf die Erkrankung ME/CFS zugeschnitten ist. Bisher gibt es keinen Überblick, wer in Deutschland solch eine Reha anbietet. Ungeeignete Reha-Maßnahmen können die Beschwerden noch verstärken.

Leben und Alltag

An ME/CFS-Erkrankte haben oft eine jahrelange Krankheitsgeschichte hinter sich und bereits verschiedene Fehldiagnosen bekommen. Einige fühlen sich von Ärztinnen und Ärzten nicht verstanden. Sie haben den Eindruck, dass ihre Beschwerden nicht ernst genommen oder als rein psychisch eingestuft werden. Ein Teil der Betroffenen macht auch Erfahrungen mit Fehlbehandlungen.

ME/CFS bedeutet, dass Aktivitäten schwerer fallen oder unmöglich sein und zudem eine Verstärkung der Symptome (von vielen Betroffenen auch als „Crash“ bezeichnet) auslösen können. Wichtig ist es, die eigenen Belastungsgrenzen zu kennen und zu lernen, wie sich eine PEM vermeiden lässt. Zum Beispiel ist es wichtig, Ruhepausen einzuplanen. Trotz aller Belastungen kann es gelingen, mit der Zeit besser mit der Erkrankung zurechtzukommen.

Mögliche Hilfen im Alltag sind:

- barrierefreie Gestaltung der Wohnung
- Hilfsmittel wie (elektrische) Rollstühle oder Gehhilfen
- Nutzung digitaler Kommunikationsmittel
- ärztliche Hausbesuche oder Krankentransporte
- pflegerische Unterstützung

Ob es möglich ist, berufstätig zu bleiben, hängt neben der Schwere der Erkrankung auch vom Beruf ab. Bei Büroberufen ist eher eine Anpassung der Tätigkeit oder der Arbeitsbedingungen möglich – zum Beispiel über Home Office. Schülerinnen und Schüler können zu Hause unterrichtet werden.

Je nach Situation stehen weitere Versorgungsleistungen zur Verfügung:

- Haushaltshilfen
- Erwerbsminderungsrente
- Unterstützung bei der Kinderbetreuung
- Nachteilsausgleich während Schule, Ausbildung und Studium

Durch einen Antrag auf Schwerbehinderung kann sich der Anspruch auf verschiedene Unterstützungsleistungen ergeben.

Neben einer geeigneten medizinischen und sozialen Versorgung ist die Unterstützung durch Freunde und Familie besonders wichtig. Es kann auch helfen, sich mit anderen Betroffenen zu vernetzen, zum Beispiel in einer Selbsthilfegruppe oder über soziale Netzwerke.

>MW: Unterstützung im Alltag<

Weitere Informationen

Die Hausarztpraxis ist meist die erste Anlaufstelle, wenn man krank ist oder bei einem Gesundheitsproblem ärztlichen Rat braucht. In unserem Thema „Gesundheitsversorgung in

Deutschland“ informieren wir darüber, wie man die richtige Praxis findet – und mithilfe unserer „Frageliste“ möchten wir dabei helfen, sich auf den Arztbesuch vorzubereiten.

(Barcroft 2021; Cullinan, Ní Chomhraí 2020; Froehlich, Hattesoht 2021; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023; Nacul, Authier 2021; National Institute for Health Care and Excellence (NICE) 2021)

Quellen

Barcroft R. Chronic Fatigue Syndrome/ Myalgic Encephalomyelitis and Fibromyalgia: a Social Model of Disability Perspective. Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering 2021; 82(8-B): No Pagination Specified.

<https://eprints.lancs.ac.uk/id/eprint/87165/>

Cullinan J, Ní Chomhraí O, Kindlon T et al. Understanding the economic impact of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome in Ireland: a qualitative study. HRB open res 2020; 3: 88. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33659857>

Froehlich L, Hattesoht DB, Jason LA et al. Medical Care Situation of People with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome in Germany. Medicina (Kaunas) 2021; 57(7): 646. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34201825>

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Myalgische Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): Aktueller Kenntnisstand. Abschlussbericht. Auftrag N21-01. 2023. <https://www.iqwig.de/projekte/n21-01.html>.

Nacul L, Authier FJ, Scheibenbogen C et al. European Network on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (EUROMENE): Expert Consensus on the Diagnosis, Service Provision, and Care of People with ME/CFS in Europe. Medicina (Kaunas) 2021; 57(5): 510. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34069603>

National Institute for Health Care and Excellence (NICE). Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management. (NICE guidelines; No. NG206). 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/resources/myalgic-encephalomyelitis-or-encephalopathychronic-fatigue-syndrome-diagnosis-and-management-pdf-66143718094021>.

Mehr Wissen

Beschwerden und Diagnose bei ME/CFS

Bei einem Verdacht auf ME/CFS (Myalgische Enzephalomyelitis / Chronisches Fatigue-Syndrom) braucht es verschiedene Untersuchungen, um die Erkrankung festzustellen oder auszuschließen. Außerdem muss der Verlauf der Beschwerden gut beobachtet werden.

Wer sich dauernd stark erschöpft und wenig belastbar fühlt, wendet sich am besten zunächst an die hausärztliche Praxis. Dort sind verschiedene Untersuchungen möglich und vielleicht wird schon die Ursache der Beschwerden gefunden. Eventuell sind weitere Untersuchungen nötig. Dann wird je nach Situation an Fachärztinnen und -ärzte überwiesen - zum Beispiel für Neurologie, Innere Medizin oder Psychosomatik. Die Untersuchungen bei verschiedenen Fachrichtungen dienen dazu, unterschiedliche mögliche Ursachen abzuklären. Allerdings gibt es bisher in Deutschland nur wenige Einrichtungen, die auf die Diagnose und Behandlung von Menschen mit ME/CFS spezialisiert sind.

Einige Erkrankte haben bereits verschiedene falsche Diagnosen oder sogar Fehlbehandlungen hinter sich. Sie haben eventuell die Erfahrung gemacht, dass Ärztinnen und Ärzte ihre Beschwerden nicht ernst nehmen oder als rein psychisch einstufen. Oft fällt es Betroffenen auch schwer, von den Beschwerden zu berichten – unter anderem weil die Kraft dazu fehlt. Nach langer Zeit die richtige Diagnose zu erhalten, kann dann entlastend sein. (Cullinan, Ní Chomhraí 2020; Kesler 2018)

Welche Beschwerden treten bei ME/CFS auf?

Die sogenannte Post-exertional Malaise (PEM, auch Belastungsintoleranz genannt), ist das leitende Merkmal einer ME/CFS. Das bedeutet: schon nach leichten körperlichen und geistigen Aktivitäten können Beschwerden zunehmen. Je nach Schweregrad können das ein kurzer Spaziergang, Duschen oder ein anstrengendes Gespräch sein. Eine PEM tritt manchmal erst 1 bis 2 Tage nach der Anstrengung auf und kann Stunden, Wochen oder Monate andauern.

Zu den Beschwerden bei ME/CFS gehören:

- Eine starke, vorher nicht gekannte Erschöpfung (Fatigue), die durch Ruhe und Erholung kaum besser wird. Zur Arbeit, in die Schule zu gehen, oder sich mit Freunden und Familie zu treffen, kostet viel Kraft oder ist nicht mehr möglich.
- Ein gestörter oder nicht erholsamer Schlaf. Dazu gehören Einschlafprobleme, häufiges Aufwachen oder das Gefühl, morgens genauso erschöpft zu sein wie vor dem Zubettgehen.
- Konzentrations- und Wortfindungsstörungen, stark verlangsamtes Denken und ein schlechtes Kurzzeitgedächtnis. Betroffene haben das Gefühl, ihr Gehirn sei wie vernebelt („brain fog“).

- Kreislaufstörungen: Im Sitzen oder Stehen kommt es zu Beschwerden wie Schwindel, Übelkeit, Zittern, erhöhtem Puls oder Herzrasen. Der Fachbegriff lautet „orthostatische Intoleranz“. Sie bessert sich meist erst im Liegen.
- Schmerzen (betroffen sind etwa Kopf, Gelenke, Muskeln oder Lymphknoten).

Weitere Beschwerden, die bei ME/CFS auftreten können, sind zum Beispiel:

- grippeähnliche Symptome, leicht erhöhte Temperatur
- erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Licht, Gerüchen und Geräuschen
- gestörte Steuerung der Körpertemperatur (zum Beispiel schnelles Frieren oder Schwitzen)
- Durchblutungsstörungen mit kalten und blau verfärbten Fingern oder Zehen
- Verdauungsbeschwerden
- Übelkeit
- psychische Folgen, wie Angst, Depression und Verzweiflung

(Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023; Nacul, Authier 2021; National Institute for Health Care and Excellence (NICE) 2021; Strassheim, Newton 2021; Stussman, Williams 2020)

In welche Schweregrade wird ME/CFS eingeteilt?

Bei ME/CFS werden folgende Schweregrade unterschieden:

- **leicht:** Es gelingt weitgehend, für sich selbst zu sorgen. Allerdings fallen viele Aktivitäten deutlich schwerer als früher. Freizeitaktivitäten werden zurückgefahren und bei der Arbeit fällt man häufiger aus. Der Feierabend und das Wochenende werden oft gebraucht, um sich einigermaßen zu erholen.
- **moderat:** Die Wohnung zu verlassen fällt schwerer, Aktivitäten werden sehr mühsam und lösen eher eine Post-exertional Malaise (PEM) aus. Die Beschwerden schwanken stark. Es ist kaum mehr möglich zu arbeiten, zwischendurch sind lange Erholungspausen nötig. Der Schlaf ist gestört.
- **schwer:** Ohne Unterstützung sind Aktivitäten, die über kleinere Tätigkeiten wie Zähneputzen oder Kämmen hinausgehen, kaum noch zu schaffen. Die Konzentrationsfähigkeit ist deutlich eingeschränkt, Licht- und Geräuschempfindlichkeit sowie Schmerzen können zunehmen. Es gelingt kaum noch, das Haus zu verlassen, und es wird viel Zeit im Bett verbracht. Um sich fortzubewegen, kann ein Rollstuhl nötig sein. Es braucht viel Zeit, um sich von kleineren Aktivitäten zu erholen.
- **sehr schwer:** Das Bett kann kaum noch verlassen werden, umfassende pflegerische Hilfe ist nötig. Es gelingt nicht mehr, sich allein zu waschen, zu bewegen oder zu essen. Manchmal fällt sogar das Schlucken schwer, sodass künstliche Ernährung erforderlich wird. Hinzu kommt eine starke Empfindlichkeit gegenüber äußeren Reizen.

Etwa drei Viertel der Betroffenen haben eine leichte oder moderate Erkrankung. Etwa ein Viertel der Menschen mit ME/CFS kann das Haus nicht mehr verlassen oder ist sogar bettlägerig. (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023; National Institute for Health Care and Excellence (NICE) 2021) (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022; National Institute for Health Care and Excellence (NICE) 2021)

Wie zeigt sich die Krankheit bei Kindern und Jugendlichen?

Kinder und Jugendliche haben ähnliche Beschwerden wie Erwachsene: Auch bei ihnen können sich Symptome schon nach leichten Aktivitäten verstärken. Typisch sind auch hier starke Erschöpfung, Schlaf- und Konzentrationsstörungen sowie Schmerzen. Bei Kindern und Jugendlichen heilt ME/CFS eher wieder aus als bei Erwachsenen.

Die Diagnose ist allerdings schwieriger. Vor allem jüngere Kinder beschreiben Beschwerden anders als Erwachsene oder nehmen sie anders wahr. So kann es beispielsweise sein, dass sie ihre Erschöpfung gar nicht als ungewöhnlich erkennen, weil sie sich nicht daran erinnern, wie sie sich vor der Erkrankung gefühlt haben. Zudem kann es Kindern und Jugendlichen schwerer fallen, ihre Aktivitäten so einzuteilen, dass sich die Beschwerden nicht verschlechtern.

Kinder und Jugendliche mit ME/CFS fehlen oft lange in der Schule. Sie haben weniger soziale Kontakte und sind in der Freizeit weniger aktiv als gesunde Gleichaltrige. Oft erleben sie starke Stimmungsschwankungen. Zudem können die Schulnoten schlechter werden, weil die Konzentration schwerer fällt. Viele Jugendliche machen sich Sorgen um ihre Zukunft und entwickeln Ängste, „zurückzubleiben“, keine gute Ausbildung und keinen Beruf zu finden und in Abhängigkeit leben zu müssen. (Brigden, Shaw 2021; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023; Nacul, Authier 2021; Parslow, Anderson 2020; Parslow, Anderson 2018)

Wann wird ME/CFS diagnostiziert?

Fachleute verwenden international verschiedene Diagnose-Instrumente, um ME/CFS festzustellen. Dabei handelt es sich um vorgegebene Listen von Fragen zu Symptomen, die zusammen mit Patientinnen und Patienten beantwortet werden müssen. Allen Diagnose-Instrumenten gemeinsam ist:

- Es bestehen sowohl eine Erschöpfung (Fatigue), die durch Erholung kaum besser wird, als auch eine starke Zunahme der Beschwerden schon nach leichten körperlichen und geistigen Aktivitäten (Post-exertionale Malaise, PEM).
- Es müssen weitere Beschwerden wie zum Beispiel Schlafstörungen, Schmerzen, Konzentrationsstörungen oder orthostatische Intoleranz auftreten. Die verschiedenen Diagnose-Instrumente unterscheiden sich vor allem dadurch, welche weiteren Beschwerden erfasst werden.
- Die Beschwerden bestehen länger als 3 bis 6 Monate.
- Es wurde keine andere Ursache für die Beschwerden gefunden.

Bis die Diagnose feststeht, brauchen alle Beteiligten Geduld. ME/CFS kann einigermaßen zuverlässig erst nach einer gewissen Zeit und sorgfältigen Untersuchungen festgestellt werden. (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023; Nacul, Authier 2021; National Institute for Health Care and Excellence (NICE) 2021)

Welche Untersuchungen finden statt?

Es gibt keinen einzelnen medizinischen Test, mit dem ME/CFS nachgewiesen werden kann. Deshalb werden verschiedene Untersuchungsmethoden eingesetzt, wenn ME/CFS-ähnliche Beschwerden bestehen. Zu den Standarduntersuchungen gehören:

- Anamnese: ärztliches Gespräch mit Fragen zur Krankheitsgeschichte, zu bestehenden Erkrankungen, zur Stärke der Beschwerden und zu ihren

Auswirkungen. Dabei ist insbesondere wichtig, ob eine Post-exertionale Malaise (PEM) vorliegt.

- körperliche Untersuchung
- Test auf Kreislaufbeschwerden beim Aufstehen (Schellong-Test)
- Blutuntersuchung, eventuell auch Urin

Auch die Messung der Handkraft kann sinnvoll sein. Dabei drückt man so stark es geht mit einer Hand eine Feder eines Messgerätes zusammen. Damit wird gemessen, wie die Muskelkraft durch Belastung abnimmt. Manchmal kommen weiterführende Untersuchungen wie ein EKG, Röntgen oder eine Computertomografie infrage – vor allem, um mögliche andere Ursachen für die Beschwerden zu erkennen oder auszuschließen.

Es ist zudem hilfreich, ein Symptomtagebuch zu führen. Darin lassen sich Tätigkeiten festhalten und die Zeiten, wann welche Beschwerden auftreten. (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023; Nacul, Authier 2021; National Institute for Health Care and Excellence (NICE) 2021)

Welche Erkrankungen können ähnliche Symptome wie bei ME/CFS hervorrufen?

Die Beschwerden bei ME/CFS können denen bei anderen Erkrankungen ähneln. Vor allem die folgenden Erkrankungen sollten in Betracht gezogen werden, bevor die Diagnose ME/CFS gestellt wird:

- chronische Infektionen wie Hepatitis oder Lyme-Borreliose
- Schilddrüsenerkrankungen
- Magen-Darm-Erkrankungen wie Zöliakie oder Morbus Crohn
- psychische Erkrankungen wie Depressionen oder Angststörungen
- neurologische Erkrankungen wie multiple Sklerose oder schwere Muskelschwäche
- Autoimmunerkrankungen wie Rheuma oder das Sjögren Syndrom
- Krebs
- Blutarmut (Anämie)
- Nebenwirkungen von Medikamenten wie Antidepressiva
- Schlafstörungen wie eine Schlafapnoe
- chronische Schmerzerkrankungen
- schädlicher Drogen- oder Alkoholkonsum

ME/CFS kann auch gemeinsam mit diesen Erkrankungen auftreten. (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023; Nacul, Authier 2021; National Institute for Health Care and Excellence (NICE) 2021)

Gibt es einen Zusammenhang zwischen ME/CFS und COVID-19?

Nach einer Corona-Infektion kann es zu Beschwerden kommen, die einer ME/CFS ähneln oder sogar gleichen. Manche Betroffene berichten von starker Erschöpfung, mangelnder Belastbarkeit und Konzentrationsstörungen, die auch noch Monate nach Erkrankungsbeginn bestehen. Dauern die Beschwerden mehr als 4 Wochen an, spricht man von Long-COVID. Wenn belastende Beschwerden länger als zwölf Wochen anhalten und sich nicht anders als durch die Corona-Infektion erklären lassen, spricht man nach der Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von Post-COVID.

Bei manchen dieser Betroffenen wird die Diagnose ME/CFS gestellt. Zur Frage, welche Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen ME/CFS und Post-COVID bestehen, ist aber noch einiges offen. Informationen zu Long-COVID und Post-COVID hat die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung zusammengestellt. (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) 2022; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023)

Quellen

- Brigden A, Shaw A, Anderson E et al. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis in children aged 5 to 11 years: A qualitative study. Clin Child Psychol Psychiatry 2021; 26(1): 18-32. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33092395>
- Cullinan J, Ní Chomhraí O, Kindlon T et al. Understanding the economic impact of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome in Ireland: a qualitative study. HRB open res 2020; 3: 88. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33659857>
- Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP). S1-Leitlinie Long/Post-COVID - Living Guideline. 2022. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-027>. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Myalgische Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): Aktueller Kenntnisstand. Abschlussbericht. Auftrag N21-01. 2023. <https://www.iqwig.de/projekte/n21-01.html>. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Myalgische Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): Aktueller Kenntnisstand. Vorbericht. Auftrag N21-01. 2022.
- Kesler B. Quality of life among entrepreneurs with chronic fatigue syndrome. (Walden Dissertations and Doctoral Studies Collection). Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering 2018; 79(10-B(E)). <https://scholarworks.waldenu.edu/dissertations/5362/>
- Nacul L, Authier FJ, Scheibenbogen C et al. European Network on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (EUROMENE): Expert Consensus on the Diagnosis, Service Provision, and Care of People with ME/CFS in Europe. Medicina (Kaunas) 2021; 57(5): 510. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34069603>
- National Institute for Health Care and Excellence (NICE). Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management. (NICE guidelines; No. NG206). 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/resources/myalgic-encephalomyelitis-or-encephalopathychronic-fatigue-syndrome-diagnosis-and-management-pdf-66143718094021>.
- Parslow RM, Anderson N, Byrne D et al. Development of a conceptual framework to underpin a health-related quality of life outcome measure in paediatric chronic fatigue syndrome/myalgic encephalopathy (CFS/ME): prioritisation through card ranking. Qual Life Res 2020; 29(5): 1169-1181. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31907870>
- Parslow RM, Anderson N, Byrne D et al. Adolescent's descriptions of fatigue, fluctuation and payback in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalopathy (CFS/ME): interviews with adolescents and parents. BMJ Paediatr Open 2018; 2(1): e000281. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30613800>
- Strassheim V, Newton JL, Collins T. Experiences of Living with Severe Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis. Healthcare (Basel) 2021; 9(2): 168. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33562474>
- Stussman B, Williams A, Snow J et al. Characterization of Post-exertional Malaise in Patients With Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome. Front Neurol 2020; 11: 1025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33071931>

Mehr Wissen

Behandlung von ME/CFS

ME/CFS kann bislang kaum wirksam behandelt werden. Es werden verschiedene Maßnahmen angeboten, um mit den Beschwerden besser zurechtzukommen. Deren Vor- und Nachteile lassen sich bislang jedoch nicht gut beurteilen.

Bei ME/CFS (Myalgische Enzephalomyelitis / Chronisches Fatigue-Syndrom) kommt es zu verschiedenen Symptomen, die sich schon nach leichten Aktivitäten verstärken können und durch Ruhe und Schlaf kaum lindern lassen. Dazu zählen beispielsweise starke Erschöpfung (Fatigue), Schmerzen sowie Konzentrations-, Kreislauf- und Schlafstörungen. Wenn sich solche Beschwerden nach Aktivitäten stark verschlechtern, wird dies als PEM bezeichnet (Post-exertional Malaise).

Zum Umgang mit der Erkrankung wird häufig das sogenannte „Energiemanagement“ (Pacing) empfohlen. Als weitere Möglichkeiten werden unter anderem eine kognitive Verhaltenstherapie (KVT), körperliche Aktivierung und Schlafhygiene genannt. Zudem gibt es verschiedene Medikamente gegen einzelne Beschwerden wie Schlafstörungen, Kreislaufbeschwerden oder Schmerzen.

Was sind die Ziele der Behandlung?

Es ist keine Behandlung bekannt, mit der ME/CFS geheilt werden kann. Die derzeitigen Behandlungen sollen

- die Symptome lindern, die am stärksten belasten,
- es ermöglichen, eine PEM zu vermeiden und
- dazu ermutigen, den eigenen Erfahrungen zu vertrauen, achtsam mit dem Körper umzugehen und auf Veränderungen richtig zu reagieren.

Entscheidend ist es, Methoden zu finden, die langfristig helfen, mit den Beschwerden zurechtzukommen – und davor schützen, dass sie sich immer wieder verstärken. Dazu gehört beispielsweise, das richtige Maß an Aktivität zu finden, ohne sich zu überanstrengen. Was genau hilft, um Überlastung zu vermeiden, kann individuell sehr verschieden sein.

Wichtig ist es auch, Ärztinnen und Ärzte zu finden, die sich mit ME/CFS auskennen. Dies gilt auch für andere Therapeutinnen oder Therapeuten, die in die Behandlung eingebunden sind.

Was ist über die Vor- und Nachteile der Behandlungen bekannt?

Die Vor- und Nachteile verschiedener Möglichkeiten wurden zwar in mehreren vergleichenden Studien untersucht. Dennoch lassen sie sich nicht gut beurteilen. Dies liegt unter anderem daran, dass vorwiegend Menschen mit leichter oder moderater Erkrankung daran teilgenommen haben. Es ist unklar, ob Schäden durch die Behandlungen ausreichend untersucht wurden. Dies schränkt die Aussagekraft der Studien ein. Wie gut welche Maßnahme bei ME/CFS wirkt, lässt sich deshalb nicht verlässlich beantworten. Es gibt zudem keine Medikamente, die zur Behandlung von ME/CFS zugelassen sind.

Bei einer Behandlung kann es passieren, dass sie gar nicht wirkt oder die Beschwerden sogar verstärkt. Welche Behandlung infrage kommt, hängt zudem von der persönlichen Situation ab. Wichtig ist deshalb, mit der Zeit selbst herauszufinden, was am besten hilft.

Was ist Energiemanagement (Pacing)?

Beim Energiemanagement geht es darum, Belastungen zu vermeiden, durch die sich die Beschwerden verschlechtern. Dabei werden Aktivitäten so angepasst, dass die Anstrengung innerhalb der eigenen Grenzen bleibt – Überlastung also vermieden wird. Das wird auch Pacing genannt (englisch für „Geschwindigkeit anpassen“). Dazu gehört beispielsweise, Aktivitäten über mehrere Tage zu verteilen oder an Angehörige abzugeben – wie zum Beispiel Einkaufen. Manche Tätigkeiten lassen sich auch schonender angehen: Man kann im Sitzen kochen oder im Liegen am PC arbeiten. Wichtig ist auch ausreichend Ruhezeiten einzuplanen.

„Aktivität“ meint nicht nur körperliche, sondern auch geistige Tätigkeiten wie Lesen, Schreiben oder Gespräche. Sie können ebenfalls anstrengend und belastend sein. Das gilt auch für Ereignisse, die starke Gefühle auslösen. Die Belastungsgrenzen sind sehr individuell und hängen unter anderem davon ab, wie schwer die ME/CFS ist.

Es hilft, die täglichen Aktivitäten und ihre Auswirkungen aufzuschreiben - beispielsweise in einem Tagebuch oder einer App. Dadurch lässt sich erkennen, was zur Überlastung führt und was nicht. So kann ein Plan erstellt werden, zum Beispiel mit Vorhaben und Ruhepausen für jeweils eine Woche.

Je nachdem wie man sich fühlt, kann man die geplanten Aktivitäten anpassen – also steigern oder verringern. Beim Pacing wird davon abgeraten, gegen eine spürbare Erschöpfung „anzukämpfen“ oder „die Zähne zusammenzubeißen“. Dies kann die Beschwerden verstärken.

Das Energiemanagement wird von Fachleuten und Betroffenen häufig empfohlen. Die Vor- und Nachteile lassen sich aber nicht gut beurteilen, da es kaum aussagekräftige Studien dazu gibt.

Was ist bei körperlicher Aktivität zu beachten?

Wenn Aktivitäten wie Bewegungsübungen oder Spaziergänge möglich sind, sollten sie immer bewusst im Tagesablauf mit eingeplant sein. Dabei ist es wichtig, die eigenen Grenzen zu beachten. Körperliche Aktivität sollte so geplant sein, dass sich die Beschwerden dadurch nicht verstärken. Bei Menschen mit ME/CFS können sich die Beschwerden durch eine zu starke Steigerung der Aktivität verschlechtern.

Es braucht deshalb Zeit, sich an seine Grenzen heranzutasten. Eine Möglichkeit wird Aktivierung genannt: Dabei werden Aktivitäten schrittweise und in Absprache mit Betroffenen langsam gesteigert. Solch eine Aktivierung plant – und beobachtet – man deshalb am besten in Abstimmung mit ärztlichen oder physiotherapeutischen Fachkräften, die sich mit dem Krankheitsbild ME/CFS auskennen.

Eine gezielte, schrittweise Steigerung von Aktivitäten wurden in einigen vergleichenden Studien untersucht, an denen Menschen mit leichter und moderater Erkrankung teilgenommen haben. Das entsprechende Programm wird „Graded Exercise Therapy“ (GET) genannt.

Die Vor- und Nachteile einer Aktivierung lassen sich aber nicht gut beurteilen. Es gibt eine kontroverse Debatte, wer von einer Aktivierung Vorteile haben kann und bei wem sie sogar schädlich ist.

>Textbox:

Wichtig ist:

Anzeichen für eine Verschlechterung von Beschwerden sollten ernst genommen werden, um rechtzeitig darauf reagieren zu können.

>Textbox Ende

Was soll eine kognitive Verhaltenstherapie bewirken?

Die kognitive Verhaltenstherapie (KVT) soll dabei helfen, mit den Grenzen der Belastungsfähigkeit und den Beschwerden besser umzugehen. So sollen Strategien erlernt werden, die im Umgang mit den seelischen Folgen der Erkrankung und ihren belastenden Auswirkungen helfen. Sie soll auch dazu dienen, depressiven Gedanken entgegenzuwirken und mit Ängsten umzugehen.

Die kognitive Verhaltenstherapie wird bei vielen chronischen oder schweren Erkrankungen angeboten. Auch wenn eine Erkrankung selbst keine seelische Ursache hat, können ihre Folgen psychisch schwer belasten. In der Verhaltenstherapie geht es dann darum, herauszufinden, ob sich im Leben mit einer Erkrankung bestimmte Vorstellungen und Verhaltensweisen entwickelt haben, die einem das Leben unnötig erschweren oder Probleme verstärken. Im zweiten Schritt wird daran gearbeitet, solche Vorstellungen und Verhaltensweisen zu ändern.

Die Forschung deutet darauf hin, dass eine kognitive Verhaltenstherapie auch für Menschen mit ME/CFS Vorteile haben kann. So konnte sie in Studien dazu beitragen, die Erschöpfung bei ME/CFS etwas zu lindern und etwas häufiger Alltagsaktivitäten wie Hausarbeit und Treffen mit anderen Leuten wahrzunehmen. An diesen Studien nahmen vorwiegend Menschen mit leichter bis mittelschwerer ME/CFS teil.

Wann kommen Medikamente infrage?

Es gibt bislang keine Medikamente, die direkt gegen die Krankheit ME/CFS wirken. Bestimmte Beschwerden wie Schlaf- und Kreislaufstörungen, depressive Verstimmung oder Schmerzen lassen sich aber medikamentös behandeln. Werden dauerhaft Arzneimittel eingenommen, ist es wichtig, dies mit einer Ärztin oder einem Arzt abzusprechen.

Welche Möglichkeiten gibt es, Schlafstörungen zu behandeln?

Schlafstörungen sind besonders belastend. Bei Menschen mit ME/CFS ist der Schlaf oft leicht und sie wachen immer wieder auf. Manche liegen nachts lange wach, weil zum Beispiel ihr Tag-Nacht-Rhythmus verschoben ist. Am Tag sind sie dann müde und abgeschlagen. Andere schlafen zwar viel, der Schlaf ist aber nicht erholsam und sie wachen „wie gerädert“ auf. Wie bei anderen Schlafstörungen kann man versuchen, gängige Regeln der Schlafhygiene auszuprobieren – auch wenn sie bei ME/CFS wissenschaftlich noch nicht gut untersucht sind. Dazu gehört beispielsweise, kurz vor dem Schlafengehen keine anregenden Mittel wie Kaffee oder Cola zu sich nehmen, regelmäßig um etwa die gleiche Zeit schlafen zu gehen und Entspannungstechniken anzuwenden. Unter Umständen kommen auch Schlafmittel infrage.

Bestimmte Empfehlungen zur Schlafhygiene sind für viele Menschen mit ME/CFS jedoch nicht passend – zum Beispiel die Empfehlung, tagsüber nicht im Bett zu liegen. Deshalb muss individuell geschaut werden, welche Maßnahmen überhaupt infrage kommen.

Wenn der Schlaf nicht erholsam ist, kann das auch andere Ursachen haben, beispielsweise eine Obstruktive Schlafapnoe. Bei Hinweisen wie Atemaussetzer ist es sinnvoll auch solche Begleiterkrankungen in Betracht zu ziehen und gegebenenfalls abklären zu lassen.

Welche weiteren Behandlungen gibt es?

Bei ME/CFS kommen verschiedene unterstützende Behandlungen infrage, die auch von Patientinnen und Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen genutzt werden. Dazu gehören zum Beispiel Achtsamkeitstraining, Physiotherapie, Ergotherapie oder eine Ernährungsberatung.

Zur Wirkung dieser Behandlungen bei ME/CFS gibt es bisher allerdings kaum Studien. Es lässt sich deshalb nicht beurteilen, ob und wenn ja, wie gut sie helfen.

Für Menschen, die vorwiegend im Bett liegen, sind pflegerische Maßnahmen zur Körperhygiene sowie zur Vermeidung von Gelenksteife, Druckgeschwüren und Thrombosen wichtig. Die Versorgung mit Hilfsmitteln wie (elektrischen) Rollstühlen, elektrisch verstellbaren Betten und Trinkhilfen kann notwendig sein. Durch die Anerkennung einer Pflegestufe und einem Grad der Behinderung ergibt sich der Anspruch auf bestimmte Versorgungsleistungen.

Was ist von „alternativen“ Verfahren zu erwarten?

Manche Menschen versuchen, mit Methoden der sogenannten Alternativ-, Komplementär- oder Naturmedizin ihre Beschwerden zu lindern - wie Akupunktur, Homöopathie oder pflanzlichen Präparaten. Einige bezahlen dafür viel Geld.

Wissenschaftliche Nachweise für den Nutzen dieser Verfahren bei ME/CFS gibt es nicht. Dabei können sie auch unerwünschte Wirkungen haben und zum Beispiel zu einer Überlastung führen.

(Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023; Nacul, Authier 2021; National Institute for Health Care and Excellence (NICE) 2021)

Quellen

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Myalgische Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): Aktueller Kenntnisstand. Abschlussbericht. Auftrag N21-01. 2023. <https://www.iqwig.de/projekte/n21-01.html>.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Myalgische Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): Aktueller Kenntnisstand. Vorbericht. Auftrag N21-01. 2022.

Nacul L, Authier FJ, Scheibenbogen C et al. European Network on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (EUROMENE): Expert Consensus on the Diagnosis, Service Provision, and Care of People with ME/CFS in Europe. *Medicina* (Kaunas) 2021; 57(5): 510. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34069603>

National Institute for Health Care and Excellence (NICE). Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management. (NICE guidelines; No. NG206). 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/resources/myalgic->

[encephalomyelitis-or-encephalopathychronic-fatigue-syndrome-diagnosis-and-management-pdf-66143718094021.](#)

ME/CFS: Unterstützung im Alltag

Menschen mit ME/CFS können verschiedene Angebote zur Unterstützung im Alltag beantragen. Dazu zählen Hilfsmittel, Pflege oder Anpassungen der Arbeitssituation. Was infrage kommt, hängt unter anderem vom Schweregrad der Erkrankung ab. Neben einer geeigneten medizinischen Versorgung ist die Unterstützung im Familien- und Freundeskreis besonders wichtig.

Bei ME/CFS (Myalgische Enzephalomyelitis / Chronisches Fatigue-Syndrom) fällt es manchmal schwer, mit anderen darüber zu sprechen, wie man sich fühlt und welche Bedürfnisse man hat. Das kann daran liegen, dass die Krankheit die Konzentration beeinträchtigt und die starke Erschöpfung längere Gespräche erschwert. Es kann auch unangenehm sein, offen über die eigenen Bedürfnisse zu sprechen.

Hinzu kommt, dass anderen oft grundlegendes Wissen zur Erkrankung und Verständnis für die Belastungen fehlt. Menschen mit ME/CFS bekommen deshalb häufig falsche Ratschläge zum Umgang mit der Erkrankung. Damit Freunde und Familie, aber auch das Personal in Praxen und Kliniken wirklich helfen können, sollten sie die Belastungen durch ME/CFS verstehen – und ein Gefühl dafür bekommen, was man braucht und was nicht. (Barcroft 2021; Kesler 2018; Strassheim, Newton 2021)

Entscheidend ist eine gute medizinische Versorgung, die auf die Bedürfnisse der Betroffenen abgestimmt ist. Und natürlich die Unterstützung durch Partnerin oder Partner, Familie und Freundeskreis. Aber auch Kolleginnen und Kollegen, die Nachbarschaft oder Bekannte können eine wichtige Rolle spielen. Zudem kann der Austausch mit anderen Betroffenen helfen, etwa in einer Selbsthilfegruppe oder über soziale Medien. (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022; Kesler 2018; Strassheim, Newton 2021)

Was kann helfen, wenn die Beschwerden zunehmen?

Menschen mit ME/CFS haben dauerhaft Beschwerden, die ihre Belastbarkeit stark einschränken. Hinzu kommt, dass es Phasen gibt, in denen die Beschwerden besonders stark sind. Dann können für ein paar Tage oder länger alle Aktivitäten noch schwerer fallen als sonst. Einige schaffen es dann zum Beispiel kaum, sich allein anzuziehen, in der Wohnung zu bewegen oder etwas zu Essen zu machen. Sogar die Mahlzeiten zu sich zu nehmen, kann schon die Kräfte überfordern. Sehr schwer Erkrankte können das Bett kaum noch verlassen. (Strassheim, Newton 2021)

Die verbliebene Energie muss gut eingeteilt werden. Dazu braucht es eine gute Wahrnehmung des eigenen Körpers. Es ist wichtig, die eigenen Grenzen zu kennen, Belastungen anzupassen und Ruhepausen einzuplanen. Während einer Post-exertional Malaise (PEM) sollte es jederzeit möglich sein, sich hinzulegen – wenn möglich in einem ruhigen Raum, der sich abdunkeln lässt.

In Phasen mit starken Beschwerden ist die Unterstützung durch andere besonders wichtig, denn Hilfe wird bei fast allen Alltagstätigkeiten gebraucht. Bei einer sehr schweren ME/CFS ist auch pflegerische Hilfe nötig. (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023; Nacul, Authier 2021; National Institute for Health Care and Excellence (NICE) 2021; Strassheim, Newton 2021)

Welche Unterstützung braucht es im Beruf?

Viele Menschen mit ME/CFS möchten weiter berufstätig sein. Meist gelingt dies jedoch nur leichter Erkrankten mit bestimmten Berufen. Anpassungen können jedoch nötig sein, etwa der Aufgaben, des Arbeitsorts oder der Arbeitszeit. Bei Tätigkeiten, die auch zu Hause möglich sind, ist dies einfacher als in Berufen, die man nur im Betrieb ausüben kann oder die körperlich anstrengend sind. Zudem gibt es die Maßnahmen zur beruflichen Wiedereingliederung (Hamburger Modell). Schwerbehinderte Menschen haben besondere Rechte und Ansprüche, zum Beispiel einen verbesserten Kündigungsschutz und den Anspruch auf einen behindertengerechten Arbeitsplatz.

Menschen mit ME/CFS müssen sich öfter krankmelden, manchmal für mehrere Wochen. Der Umgang damit sollte mit dem Arbeitgeber besprochen werden. Es kann hilfreich sein, Vorgesetzten, Kolleginnen und Kollegen die Erkrankung und die damit verbundenen Einschränkungen zu erklären.

Viele Betroffene können aber nur noch sehr eingeschränkt oder gar nicht mehr arbeiten. Sie müssen ihre bisherigen Berufspläne aufgeben, und es stellt sich die Frage nach Berufsunfähigkeit.

Wer aus gesundheitlichen Gründen nicht mehr oder nur noch eingeschränkt arbeitet, kann eine Erwerbsminderungsrente beantragen. Dies geht meist mit deutlichen finanziellen Einbußen einher. Es ist sinnvoll, sich darauf vorzubereiten und zu Unterstützungsmöglichkeiten beraten zu lassen.

Manchmal gelingt auch ein Wechsel in eine Tätigkeit, die sich mit der Erkrankung besser vereinbaren lässt. Wichtig sind eine flexible Tagesgestaltung und die Möglichkeit, zu Hause zu arbeiten und Pausen nach Bedarf zu machen. Es gibt Menschen mit ME/CFS, die sich selbstständig machen, um Beruf und gesundheitliche Bedürfnisse besser zu vereinbaren – auch wenn dies andere Herausforderungen mit sich bringt. Wenn sich solche Fragen stellen, kann eine Beratung zur beruflichen Neuorientierung sinnvoll sein, beispielsweise in einer Arbeitsagentur oder im Rahmen eines Coachings. (Barcroft 2021; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022; Kesler 2018; Strassheim, Newton 2021)

Welche Hilfsmittel gibt es?

Hilfsmittel wie (elektrische) Rollstühle oder Gehhilfen können nötig werden, wenn das Gehen oder Aufstehen schwerfällt. Trinkhilfen können Essen und Trinken erleichtern. Zudem kann es sinnvoll sein, die Wohnung barrierefrei zu gestalten, damit man sich dort so selbstständig wie möglich bewegen kann. Dazu gehören zum Beispiel die Umgestaltung des Badezimmers und die rollstuhlgerechte Anpassung aller Räume. Je nach persönlicher Situation kann ein Pflegebett praktisch sein. Bestimmte Hilfsmittel können von Ärztinnen und Ärzten verordnet werden und werden dann von den Krankenkassen bezahlt.

Hilfreich ist es auch, sich so einzurichten, dass man Alltagstätigkeiten mit möglichst wenig Aufwand erledigen kann – zum Beispiel, indem häufig genutzte Dinge immer in Reichweite sind.

Wenn man das Haus nicht verlassen kann, sind digitale Kommunikationsmöglichkeiten besonders wichtig, um in Kontakt zu nahestehenden Menschen zu bleiben. Das Internet und soziale Medien bieten zudem gute Möglichkeiten, sich mit anderen Betroffenen auszutauschen.

Mittlerweile bieten einige Ärztinnen und Ärzte Sprechstunden per Telefon oder Video über das Internet an. Es ist auch möglich, ärztliche Hausbesuche oder Krankentransporte in Anspruch zu nehmen. (Brigden, Barnett 2018; Haig-Ferguson, Loades 2019)

Was ist bei einer Rehabilitation zu beachten?

Grundsätzlich dient eine Rehabilitationsbehandlung dazu, nach schwerer Krankheit wieder gesund zu werden oder einer Arbeitsunfähigkeit vorzubeugen. Der Reha-Antrag wird bei der Krankenversicherung oder der Rentenversicherung gestellt.

Bisher gibt es allerdings nur wenige Reha-Angebote, die auf Menschen mit ME/CFS zugeschnitten sind. Viele Betroffene haben Bedenken, dass ihnen eine Rehabilitation gar nicht helfen und sogar schaden könnte. Einige berichten, dass sich ihre Beschwerden nach einer Reha verstärkt haben. Umso wichtiger ist es, sich bei Ärztinnen und Ärzten oder der Krankenkasse über geeignete Angebote zu informieren. Zudem sollte wissenschaftlich untersucht werden, wie Reha-Angebote für Menschen mit ME/CFS aussehen sollten.

Welche Versorgungsleistungen gibt es?

Je nach Situation stehen neben Hilfsmitteln verschiedene Versorgungsleistungen zur Verfügung:

- Leistungen durch Pflegedienste
- Haushaltshilfen
- Erwerbsminderungsrente
- Unterstützung bei der Kinderbetreuung, beispielsweise durch Kindertagespflege oder Kita

Zudem kann man einen Grad der Behinderung feststellen lassen und einen Schwerbehindertenausweis beantragen. Dadurch können sich Ansprüche auf bestimmte Leistungen und besondere Rechte ergeben, wie etwa Nachteilsausgleiche, finanzielle Vergünstigungen, zusätzliche Urlaubstage oder ein verbesserter Kündigungsschutz.

Wie können Kinder und Jugendliche unterstützt werden?

Schulkinder und Jugendliche sollten möglichst am Präsenzunterricht teilnehmen können. Wenn sie längere Zeit in der Schule fehlen, muss ein Haus- oder Onlineunterricht organisiert werden. Daneben sind soziale Kontakte und altersgerechte Aktivitäten wichtig.

Über einen Nachteilsausgleich können die Leistungsanforderungen in Schule, Ausbildung und Studium individuell angepasst werden. Dabei werden die Belastungen durch die Erkrankung berücksichtigt - auch bei Prüfungen und der Benotung. Einen Nachteilsausgleich beantragen beispielsweise die Eltern bei der Schule. Dafür muss ein ärztliches Attest vorgelegt werden.

Entscheidend ist, dass Lehrerinnen und Lehrer gut über die Krankheit informiert sind. Nur so können sie die schulischen Anforderungen an die Bedürfnisse und Belastungsfähigkeit des Kindes oder Jugendlichen anpassen. Dazu zählt zum Beispiel die Rücksichtnahme beim Sportunterricht, denn zu starke körperliche Anstrengung kann die Beschwerden verstärken. Manchmal kann es auch sinnvoll sein, das Kind ganz vom Sportunterricht zu befreien, den Stundenplan flexibel zu gestalten und einen Ruheraum anzubieten. (Brigden, Shaw 2021)

Wie bekomme ich Kontakt zu anderen Menschen mit ME/CFS?

In Deutschland gibt es unter anderem folgende Selbsthilfeorganisationen und Patientenverbände:

- [Deutsche Gesellschaft für ME/CFS e.V.](#)
- [Fatigatio e.V. - Bundesverband ME/CFS](#)
- [Lost Voices Stiftung](#)
- [Münchner Elterninitiative ME/CFS kranke Kinder und Jugendliche](#)

Diese Gruppen informieren über die Erkrankung und ermöglichen den Austausch mit anderen Betroffenen. Zudem gibt es verschiedene Personen und Initiativen, die in sozialen Netzwerken aktiv sind.

In Deutschland gibt es darüber hinaus ein breites Angebot zur persönlichen Beratung und Unterstützung im Krankheitsfall. Viele dieser Angebote sind aber vor Ort unterschiedlich organisiert und nicht immer direkt zu finden. Wir haben deshalb eine [Liste von Anlaufstellen](#) zusammengestellt, die helfen, Angebote vor Ort zu finden und zu nutzen.

(Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023; Nacul, Authier 2021; National Institute for Health Care and Excellence (NICE) 2021)

Quellen

Barcroft R. Chronic Fatigue Syndrome/ Myalgic Encephalomyelitis and Fibromyalgia: a Social Model of Disability Perspective. Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering 2021; 82(8-B): No Pagination Specified.

<https://eprints.lancs.ac.uk/id/eprint/87165/>

Brigden A, Barnett J, Parslow RM et al. Using the internet to cope with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis in adolescence: a qualitative study. *BMJ Paediatr Open* 2018; 2(1): e000299. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30167477>

Brigden A, Shaw A, Crawley E. "It's a medical condition ... you need to support as much as possible": a qualitative analysis of teachers' experiences of chronic fatigue syndrome / myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *BMC Pediatr* 2021; 21(1): 6.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33397331>

Haig-Ferguson A, Loades M, Whittle C et al. "It's not one size fits all"; the use of videoconferencing for delivering therapy in a Specialist Paediatric Chronic Fatigue Service. *Internet Interv* 2019; 15: 43-51. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30619719>

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Myalgische Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): Aktueller Kenntnisstand. Abschlussbericht. Auftrag N21-01. 2023. <https://www.iqwig.de/projekte/n21-01.html>.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Myalgische Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): Aktueller Kenntnisstand. Vorbericht. Auftrag N21-01. 2022.

Kesler B. Quality of life among entrepreneurs with chronic fatigue syndrome. (Walden Dissertations and Doctoral Studies Collection). Dissertation Abstracts International: Section

B: The Sciences and Engineering 2018; 79(10-B(E)).

<https://scholarworks.waldenu.edu/dissertations/5362/>

Nacul L, Authier FJ, Scheibenbogen C et al. European Network on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (EUROMENE): Expert Consensus on the Diagnosis, Service Provision, and Care of People with ME/CFS in Europe. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57(5): 510. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34069603>

National Institute for Health Care and Excellence (NICE). Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management. (NICE guidelines; No. NG206). 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/resources/myalgic-encephalomyelitis-or-encephalopathychronic-fatigue-syndrome-diagnosis-and-management-pdf-66143718094021>.

Strassheim V, Newton JL, Collins T. Experiences of Living with Severe Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis. *Healthcare (Basel)* 2021; 9(2): 168.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33562474>

A10 Leitfaden Nutzertesting

Wissen

- Welchen Eindruck haben Sie insgesamt von dem Text?
- Und nun eine erste Frage zu dem Inhalt des Textes: Welche Informationen sind Ihnen persönlich zu diesem Thema wichtig?
- Was haben Sie aus diesem Text Neues gelernt?
- Gibt es wichtige Themen oder Informationen, die Sie in diesem Text vermisst haben?

Verständlichkeit

- Wie gut werden die Inhalte erklärt?
- Welche Sätze oder Formulierungen waren schwer verständlich? Gab es schwierige Sätze (z.B. Schachtelsätze, zu lange Sätze)?
- Gab es in dem Text Wörter, die Sie nicht verstanden haben? Wenn ja, welche waren das?
- Hätten Sie sich Abbildungen/Tabellen gewünscht?
- Wie ist der Text geschrieben (z.B. einfühlsam, neutral/objektiv, bevormundend...)?

Aufbau und Struktur

- Wie schlüssig finden Sie den Aufbau des Textes? Würden Sie ihn anders strukturieren? Wenn ja, wie?
- Weckt die Überschrift Interesse zum Weiterlesen? Entspricht die Überschrift auch den Informationen, die im Text stehen? Wenn nein, hätten Sie eine Idee für eine andere Formulierung?
- Wie beurteilen Sie die Länge des Textes?

Abschließende Bewertungen

- Wenn Sie noch einmal an den gesamten Text denken, welche Gefühle hat der Text bei Ihnen ausgelöst?
- Bereitet der Text Sorgen oder macht Angst? Wenn ja, welche Textstellen sind das?
- Sind die Informationen im Text glaubwürdig? Wenn ja, was genau macht sie glaubwürdig? Wenn nein, was genau macht sie unglaubwürdig?
- Glauben Sie, dass dieser Text helfen kann, in einem Gespräch mit Ärztinnen und Ärzten oder Personen aus anderen Gesundheitsberufen besser reden und gezielte Fragen stellen zu können?

- Glauben Sie, dass dieser Text dabei unterstützen kann, Erklärungen von Ärztinnen und Ärzten oder Angehörigen anderer Gesundheitsberufe besser zu verstehen?
- Wird der Text dabei helfen, mit der Familie und Freunden über die Erkrankung zu sprechen?
- Würden Sie den Text, so wie er jetzt ist, Ihren Familienangehörigen, Freunden und Bekannten weiterempfehlen?

A11 Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die Beziehungen der externen Sachverständigen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“ mit Stand 03/2020. Das aktuelle Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Baum, Erika	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Eich, Wolfgang	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja
Scheibenbogen, Carmen	ja						

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer

Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?