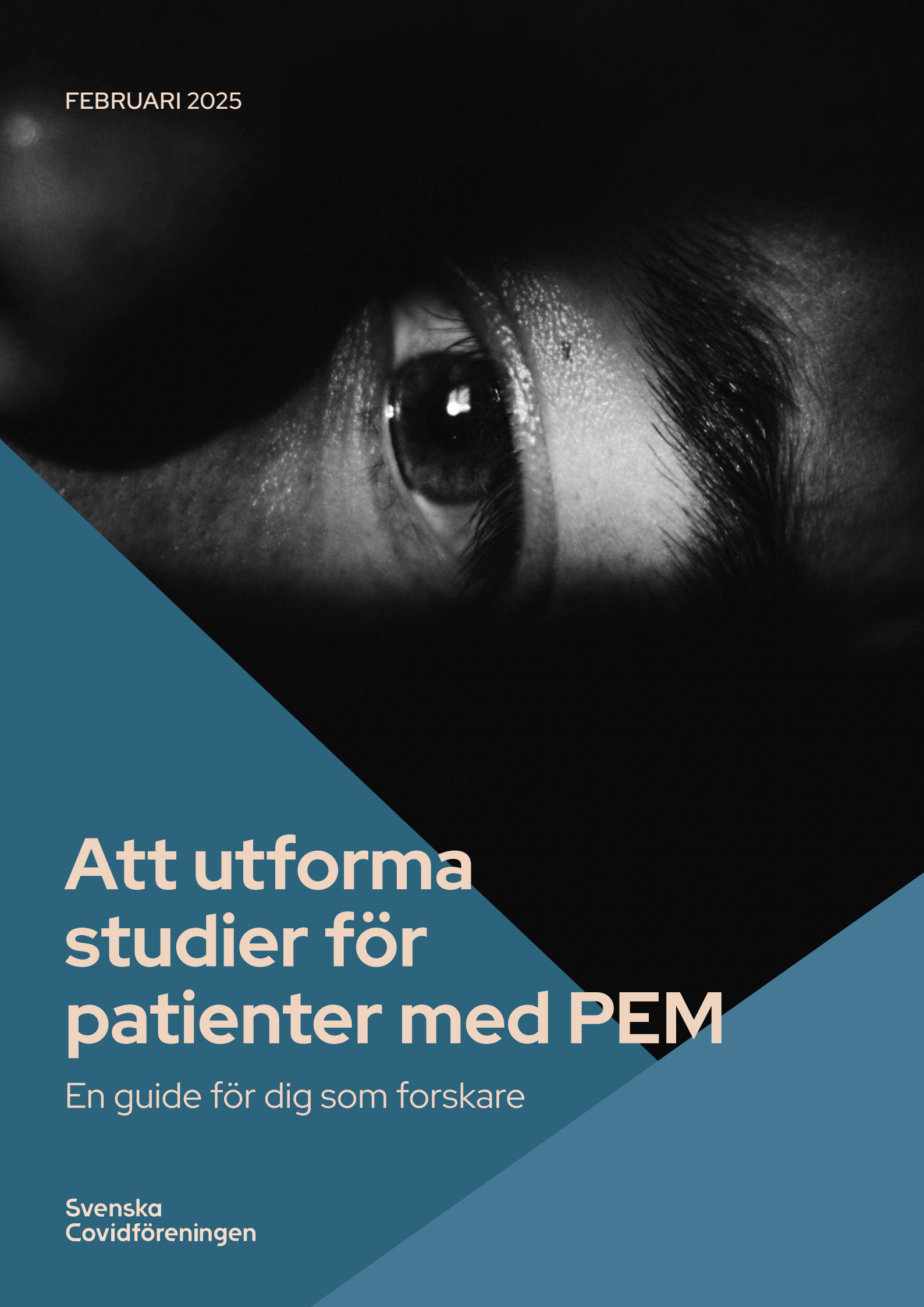


FEBRUARI 2025



Att utforma studier för patienter med PEM

En guide för dig som forskare

Svenska
Covidföreningen

Syftet med guiden

God kännedom om PEM/PESE är avgörande för att forskning som bedrivs på populationer med belastningsutlöst symtomförsämring ska få en god kvalitet, användbara resultat och minska riskerna för de som deltar i studien. Därför har vi sammanställt best practices och tips gällande studieutformning i den här guiden som riktar sig till dig som är forskare. Den innehåller också en kort introduktion till PEM/PESE.

Guiden är faktagranskad av Marianne Hartford, docent och läkare.

Copyright © Svenska Covidföreningen 2024.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

1. Korta checklistan	2
2. PEM/PESE i korthet.....	3
2.1 Förekommer hos ca 50 procent av patienterna	3
2.2 En medicinsk funktionsnedsättning	3
2.3 WHO:s beskrivning av PEM/PESE	4
2.4 Symtomförsämring i fokus	4
2.5 Vad beror PEM/PESE på enligt forskningen?	5
3. Hänsyn till PEM/PESE ger vinster för forskare	5
4. Val av studiepopulation & inklusionskriterier	6
Postcovid	6
ME	6
5. Val av utfallsmått.....	6
<i>TIPS: PEM/PESE kan behandlas som en biverkan</i>	<i>8</i>
6. Resultatredovisning.....	8
7. En etisk hantering av risker kopplat till PEM/PESE (anpassningar).....	8
<i>TIPS: Fler tips om anpassat studieupplägg</i>	<i>9</i>
8. Risken för PEM/PESE måste lyftas i etikansökan.....	9
9. Patientmedverkan	10
<i>TIPS - NIHR:s Briefing notes for researchers</i>	<i>10</i>
10. Upprepa inte dåliga exempel - hur metodologiskt bristfällig forskning kan se ut..	11
10.1 Grundantagandet att PEM/PESE beror på felaktiga tankemönster	11
10.2 Grundantagandet påverkar val av inklusionskriterier	11
10.3 Grundantagandet påverkar val av utfallsmått	12
10.4 Uppfattningar om studiens resultat och applicerbarhet	13
10.5 Sammanfattningsvis om studiens validitet	13

Korta checklistan

- ☒ Har patientrepresentanter inkluderats i ett tidigt skede?
- ☒ Beskrivs risker kopplade till PEM i etikansökan och forskningspersons-information?
- ☒ Används kriterier som kan identifiera och särskilja patienter med PEM?
- ☒ Används utfallsmått som kan fånga in förvärrad eller förbättrad PEM under studietiden?
- ☒ Mäts PEM vid rätt tidpunkter?
- ☒ Är studien strukturerad så att patienter som avbryter studiemedverkan på grund av förvärrad PEM kan rapportera det?
- ☒ Har en risk/nyttö-bedomning gjorts gällande de olika studiemomenten?
Hur kan studien anpassas för att minska risken för PEM?
- ☒ Kan studien fånga upp förändrad generell aktivitetsnivå hos patienten?
(För att kompensera för belastningen som studiemedverkan innebär kan patienten, i syfte att undvika PEM, kompensera genom att minska övriga aktiviteter.)

2. PEM/PESE i korthet

2.1 Förekommer hos ca 50 procent av patienterna

Belastningsutlöst symtomförsämring är vanligt vid postcovid och förekommer hos cirka 50 procent av patienterna.¹ Det är också ett obligatoriskt diagnoskriterium vid ME - en sjukdom som även den kan uppstå efter en virusinfektion.² På engelska kallas belastningsutlöst symtomförsämring för post-exertional malaise (PEM) eller post-exertional symptom exacerbation (PESE). Förkortningarna PEM/PESE används även på svenska.

2.2 En medicinsk funktionsnedsättning

PEM/PESE är en medicinsk funktionsnedsättning som kan sorteras in under kategorin *energy impairment* - det vill säga funktionsnedsättningar som har med kroppens energiproduktion att göra.³ Till skillnad från vid andra tillstånd kan träning eller annan energikrävande aktivitet vara nedbrytande för kroppen och sänka funktionsförmågan på sikt för personer med PEM/PESE. Forskning har visat att PEM/PESE är fysiologiskt skilt från dekontionering.⁴ Det betyder att det inte är samma sak som dålig kondition.

Graden av funktionsnedsättning vid PEM/PESE kan variera både från person till person, men den kan också variera för samma person över tid. Det senare kallas för episodisk funktionsnedsättning (episodic disability). En person kan ha både **permanenta och episodiska funktionsnedsättningar** samtidigt, men det finns ändå tydliga skillnader mellan dem. En episodisk funktionsnedsättning kännetecknas av att den drabbade kan ha bättre

¹ Se exempelvis 2024 NASEM-definitionen, Wesley, E., Brown, M., Fineberg, H., Long Covid Defined, New England Journal of Medicine, 2024/08/01, DOI: [10.1056/NEJMs2408466](https://doi.org/10.1056/NEJMs2408466); Pagen DME, Van Herck M, van Bilsen CJA, Brinkhues S, Konings K, den Heijer CDJ, et al. High proportions of post-exertional malaise and orthostatic intolerance in people living with post-COVID-19 condition: the PRIME post- COVID study. Frontiers in Medicine Available from: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1292446>, citerad i SBU:s rapport, Insatser vid postcovid och andra närliggande tillstånd och syndrom, 2024, s. 12 fotnot 28, <https://www.sbu.se/sv/publikationer/sbu-bereder/insatser-vid-postcovid-och-andra-narliggande-tillstand-och-syndrom--en-kartlaggning/> samt Davis, H.E., McCorkell, L., Vogel, J.M. et al. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. Nat Rev Microbiol 21, 133–146 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2> med hänvisningar (fotnot 10, 11, 29 100).

² Se [Kanadakriterierna](#) och [ICC-kriterierna](#).

³ Chronic Illness Inclusion, What are energy impairment and ELCI?, 2021, <https://chronicillnessinclusion.org.uk/2021/04/28/what-are-energy-impairment-and-elci/> samt Energy Limiting Conditions and Disability, <https://chronicillnessinclusion.org.uk/our-work/elci-energy-impairment-disability/>. Se även Ed Yong, Fatigue can Shatter a Person, The Atlantic, 27 juli 2023, <https://www.theatlantic.com/health/archive/2023/07/chronic-fatigue-long-covid-symptoms/674834/>

⁴ Joseph P, Singh I, Oliveira R, et al. Exercise Pathophysiology in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome and Postacute Sequelae of SARS-CoV-2: More in Common Than Not?. Chest. 2023;164(3):717-726. doi:10.1016/j.chest.2023.03.049

och sämre perioder (makrocykling) och bättre och sämre dagar (mikrocykling) - det vill säga graden av välbefinnande och funktionsnedsättning kan fluktuera över tid.

2.3 WHO:s beskrivning av PEM/PESE

WHO beskriver PEM/PESE som en försämring av symtom som kan följa på minimal kognitiv, fysisk, emotionell eller social aktivitet, eller aktivitet som tidigare kunde tolereras. Symtomen förvärras vanligen 12-72 timmar efter aktivitet och kan pågå i dagar eller till och med veckor, vilket ibland leder till en långvarig försämring. PEM/PESE kan bidra till den episodiska karaktären av funktionsnedsättning efter covid-19, ofta i form av oförutsägbara fluktuationer (variationer) i symtom och funktion.⁵

2.4 Symtomförsämring i fokus

Den kliniska bilden av PEM/PESE *särskiljer sig* från det som personer med fatigue kan uppleva om de går över sin energigräns. Dels genom att själva *symtomförsämringen är mer framträdande*, dels eftersom den *omfattar flera typer av symtom*.

Exempelvis kan följande symtom uppstå eller förvärras: Feber, smärta, huvudvärk, sömnsvårigheter, influensaliknande symtom, kognitiv nedsättning, fatigue, dimsyn, svullna lymfkörtlar, andningssvårigheter/dysfunktionellt andningsmönster, ortostatisk intolerans och hög puls (symtom från det autonoma nervsystemet, som onormalt hög puls i upprätt läge och ortostatisk intolerans, är vanligt förekommande vid POTS).

PEM/PESE skiljer sig också från fatigue, utmattning och deconditionering (dålig kondition) på en patofysiologisk nivå (se [avsnitt 2.5, Vad beror PEM/PESE på enligt forskningen?](#) samt fotnot 4).

Symtomförsämringen kan komma direkt under en aktivitet eller med *viss fördröjning*. Ibland uppstår försämringen först efter att den drabbade har gått över sin energigräns upprepade gånger under en längre tid - vilket kan kallas för **ackumulerad PEM/PESE**. En viss aktivitet kanske går att utföra tre dagar på raken utan att det leder till försämring, men när den upprepas även dag fyra och fem framkallar den PEM/PESE. För patienter med en högre funktionsnivå kanske det går att arbeta deltid i två månader innan kraschen kommer. Hur länge försämringen består beror på hur mycket och hur länge energikontot har "övertrasserats".

⁵ WHO, Clinical Management of COVID-19, Living Guideline, augusti 2023, s. 115, <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.2>

Denna fördröjda feedback-loop kan göra det extra svårt att se kopplingen mellan belastningsnivå och symtomnivå - särskilt för nyinsjuknade patienter som ännu inte har identifierat mönstret. Kanske gör patienten inte alls kopplingen, utan tror att hen drabbas av infektioner med jämna mellanrum (eftersom vanliga symtom vid PEM/PESE är feber, halsont, förkylningssymtom och svullna lymfkörtlar).

2.5 Vad beror PEM/PESE på enligt forskningen?

I september 2024 publicerades en översiktsartikel i den vetenskapliga tidskriften *Infection*, som kan fördjupa förståelsen för PEM/PESE vid postcovid och ME. Författarna beskriver att vid fysisk aktivitet uppvisar drabbade patienter en reducerad systemisk syreextraktion och störd syremetabolism. Allt fler studier tyder på att detta medieras av dysfunktion hos mitokondrierna (cellernas energibildande organ) och en på flera plan rubbad mikrocirkulation, störningar som upprätthålls av en latent immunaktivering. Ackumulering av molekyler som laktat och reaktiva syreföreningar (ROS), som påvisats i studier, kan sedan ytterligare trigga lokala och systemiska immunologiska effekter. Den störda perifera energimetabolismen kan på så vis enligt sammanlagd evidens teoretiskt förklara den långvariga försämringen av symtom och nedsatt återhämtningsförmåga som patienter med PEM/PESE uppvisar.⁶

3. Hänsyn till PEM/PESE ger vinster för forskare

Att hänsyn tas till PEM/PESE är inte bara en metodologisk och etisk fråga - det medför också flera vinster för forskare:

- Ett anpassat studieupplägg gör det mycket lättare att rekrytera patienter till studien. Som patientförening vet vi att många vill medverka i studier men måste avstå eftersom studieprotokollen är alltför belastande, vilket kan vara ett skäl till att studierekrytering drar ut på tiden eller inte är möjlig.
- Det är också genom ett anpassat studieupplägg som studier på de svårast sjuka (med uttalade funktionsnedsättande symtom) blir möjliga - något som vi vet att flera forskare är intresserade av.

⁶ Haunhorst S, Dudziak D, Scheibenbogen C, et al. Towards an understanding of physical activity-induced post-exertional malaise: Insights into microvascular alterations and immunometabolic interactions in post-COVID condition and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Infection*. Published online September 6, 2024. [doi:10.1007/s15010-024-02386-8](https://doi.org/10.1007/s15010-024-02386-8)

- Ett anpassat studieupplägg minskar också risken för att eventuella positiva resultat av interventionen mitigeras av den ökade belastningsgraden som studiemedverkan i sig innebär för patienten.

4. Val av studiepopulation & inklusionskriterier

Postcovid

Det bör alltid vara möjligt att dela upp studiepopulationen utifrån förekomst av belastningsutlöst symtomförsämring. För att det ska bli möjligt behöver instrument som kan identifiera PEM/PESE inkluderas, exempelvis:

- DSQ-PEM⁷
- SEID-kriterierna⁸

ME

Då PEM/PESE är det patognomona symtomet vid ME bör inklusionskriterier som kräver förekomst av PEM/PESE väljas:

- Kanadakriterierna (CCC)⁹
- De internationella konsensuskriterierna för ME (ICC)¹⁰ eller
- SEID-kriterierna¹¹

Fukuda-kriterierna och Oxford-kriterierna bör undvikas eftersom de inte listar PEM/PESE som ett obligatoriskt symptom.¹²

⁷ Officiell översättning till svenska tillgänglig via Svenska Covidföreningens hemsida, <https://covidforeningen.se/wp-content/uploads/dsq-pem-officiell-oversattning-svenska.pdf>

⁸ Institute of Medicine of the National Academies, Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome, Report Guide for Clinicians, <https://nap.nationalacademies.org/resource/19012/MECFScliniciansguide.pdf>

⁹ Tillgängliga på svenska via viss.nu, Kunsskapsstöd, Vårdprogram ME/CFS, under rubriken Utredning, Diagnoskriterier, <https://viss.nu/kunskapsstod/varldprogram/me-cfs#Kriterier>

¹⁰ ME Research UK, International Consensus Criteria, <https://www.mereseach.org.uk/research/international-criteria/>

¹¹ Institute of Medicine of the National Academies, Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome, Report Guide for Clinicians, <https://nap.nationalacademies.org/resource/19012/MECFScliniciansguide.pdf>

¹² MEPEDIA, Fukuda criteria, https://me-pedia.org/wiki/Fukuda_criteria samt Oxford criteria, https://me-pedia.org/wiki/Oxford_criteria

5. Val av utfallsmått

Utfallsmått som kan mäta graden av PEM/PESE och fånga upp försämringar som är typiska för PEM/PESE bör väljas, exempelvis:

- DSQ-PEM¹³
- FUNCAP (Assesing Functional Capacity in Patients with PEM) är ett relativt nytt formulär som har tagits fram tillsammans med patienter.¹⁴ Det syftar till att bedöma funktionsförmåga hos patienter med PEM/PESE. Istället för att fråga om patienten "kan" genomföra en aktivitet ställs frågor om vilka konsekvenserna blir av att utföra aktiviteten. På så sätt belyser FUNCAP den belastningsutlösta symtomförsämringen som är central vid postcovid och ME. Formuläret finns i två versioner, en längre med 55 frågor och en kortare med 27 frågor. FUNCAP kan med fördel användas parallellt med mer etablerade PEM/PESE-instrument.
- Formulär där patienten får uppskatta förekomst och grad av olika symtom som är vanliga vid PEM/PESE.
- MAPS: Malmö POTS-Score.¹⁵
- Mental Fatigue Scale.¹⁶
- Formulär för att mäta dysfunktionellt andningsmönster, exempelvis Nijmegen.¹⁷

Olika skattningsskalor för symtom kompletterar varandra. Används endast formulär som ställer allmänna frågor om fatigue eller trötthet riskerar patienter med PEM/PESE att ligga nära maxpoängen redan inledningsvis. Det innebär att de inte längre kan ange en försämring av sin fatigue (ceiling effekt). Dessutom omfattar försämringen vid PEM/PESE fler symtom än fatigue.

Beträffande mättillfälle bör hänsyn tas till att PEM/PESE kan uppstå med viss fördröjning efter belastande aktivitet (vanligtvis 24-72 timmar). Hänsyn bör också tas till så kallad ackumulerad PEM/PESE - det vill säga att belastning över energigräns kan fungera under en tid men sedan leda till att patienten kraschar. Mätperioden bör därför inte vara alltför kort och mättillfällena bör vara flera. Patienten kan också kompensera för de belastningar som

¹³ Officiell översättning till svenska tillgänglig via Svenska Covidföreningens hemsida, <https://covidforeningen.se/wp-content/uploads/dsq-pem-officiell-oversattning-svenska.pdf>

¹⁴ FUNCAP, <https://www.funcap.no/funcap-in-swedish/>

¹⁵ Tillgänglig på svenska via <https://www.standinguptopots.org/sites/default/files/MAPS22-11%20Svenska.pdf>

¹⁶ Tillgängligt på svenska via <https://brainfatigue.se/wp-content/uploads/2020/06/MFS-Svenska.pdf>

¹⁷ Tillgängligt på svenska via region Dalarnas riktlinjer för postcovid, se bilaga 3, <https://www.regiondalarna.se/contentassets/b5d0627b13b9432d95d24ca7980c340e/fysioterapeutiska-riktlinjer-for-patienter-med-dysfunktionell-andning.pdf>

studiemedverkan medför genom att dra ner på andra aktiviteter för att undvika PEM/PESE. Därför bör det finnas verktyg för att mäta patientens hela aktivitetsnivå över tid. Detta kan exempelvis göras med hjälp av aktivitetsregistrering, formulär samt hälsodata från bärbara tekniska verktyg som registrerar mönster över tid gällande exempelvis sömn, puls, hjärtfrekvensvariabilitet (HRV) och antal steg.

TIPS: PEM/PESE kan behandlas som en biverkan

PEM/PESE kan ses som en biverkan där vissa patienter får allvarliga biverkningar av behandling eller rehabilitering. På samma sätt som att vissa patienter klarar av doshöjning av läkemedel, och andra inte, så klarar vissa patienter med PEM/PESE av en viss nivå av belastning - andra inte.

I kliniska prövningar registreras biverkningar i form av så kallade adverse events (AE). Om man i en interventionsstudie kan registrera PEM/PESE i form av noggrann uppföljning av AE:s vid rätt tidpunkt skulle det vara värdefullt. Detta kan exempelvis göras genom att titta på symtom som vanligen förvärras eller uppstår vid PEM/PESE och följa upp dessa hos patienten. Även FUNCAP skulle kunna användas.

Även vid mätning av biverkningar är det viktigt att komma ihåg att PEM/PESE som regel uppstår 24-72 timmar efter belastning, samt att ackumulerad PEM/PESE förekommer. Patienterna behöver därför följas upp flera gånger och över tid.

6. Resultatredovisning

Om studiekohorten är blandad bör det *alltid* vara möjligt att redovisa resultaten utifrån förekomst av PEM/PESE.

Resultat från studerade interventioner på patienter med exempelvis fatigue eller utmattningskan inte automatiskt överföras på patienter med PEM/PESE.¹⁸ Ett sådant tillvägagångssätt riskerar att leda till patientsäkerhetsrisker.

¹⁸ Se avsnitt 10 och särskilt fotnot 24.

7. En etisk hantering av risker kopplat till PEM/PESE (anpassningar)

Innan studieprotokollet finaliseras bör studieupplägget, gärna med hjälp av patientrepresentanter, granskas utifrån en medvetenhet om att all form av energikrävande belastning kan leda till PEM/PESE hos forskningspersonerna. Upplägget bör därför anpassas i syfte att minimera risken för såväl kortvarig som långvarig försämring. Det innebär att deltagare bör screenas för svårighetsgrad och att anpassningar erbjuds därefter.¹⁹ Detta kan vara nödvändigt för att personer med måttlig till svår postcovid och ME ska kunna delta i studierna - överhuvudtaget eller på ett etiskt sätt.

Anpassningarna kan exempelvis bestå av:

- Att den nödvändiga datainsamlingen begränsas till de viktigaste datapunkterna. Fysiska tester bör hållas till ett minimum.
- Att erbjuda deltagande från hemmet kan vara nödvändigt för att inkludera patienter med måttlig till svår postcovid eller ME. Studiedesign i hemmet kan exempelvis innebära symtomspårning via appar, att studiepersonal besöker deltagarna i hemmet för att genomföra provtagning eller annan testning samt biologiska provtagningssatser som orala svabbar eller blodprovstagning-utrustning i hemmet som deltagarna själva kan skicka in.
- Att erbjuda information på ett sätt som passar den enskilda patienten, till exempel på papper, via skärm och muntligt.
- Att tillåta att en närstående hjälper deltagarna att svara på frågeformulär samt att ifyllande av frågeformulär kan delas upp i etapper.
- Studiepersonalen kan också proaktivt fråga deltagarna om de har några behov av anpassning som studien inte har tillgodosett (sådan information kan vara av värde även om studieprotokollet inte tillåter att en ändring görs under pågående studie).

Inspiration kan hämtas från forskningsprojektet Hjärtbussen, där bland annat bild- och funktionsdiagnostiska metoder kan tillämpas i patientens närområde.²⁰

¹⁹ Anpassningarna ska såklart inte vara av sådan karaktär att studieresultaten kan påverkas.

²⁰ Västra Götalandsregionen, Forskningsstudien Hjärtbussen, https://www.sahlgrenska.se/forskning-utbildning-innovation/forskning/delta-i-forskning/hjartbussen/?fbclid=IwZXh0bgNhZW0CMTEAAR3lARtVv6V-y4LxICWkT-utTY0oEjo7y2RHyuytZLjrY25Jzx8ax1YkYpM_aem_c9iRvrIoellmONNgQvAztw

TIPS: Fler tips om anpassat studieupplägg

För fler råd om hur studieupplägget kan anpassas, se *Designing and optimizing clinical trials for long COVID*.²¹

8. Risken för PEM/PESE måste lyftas i etikansökan

Risken för PEM/PESE måste också lyftas i ansökan till Etikprövningsmyndigheten. Det utgör en sådan risk som ska framgå av forskningspersonsinformation - för att möjliggöra informerat samtycke. Särskilt viktigt är detta om studien avser att framkalla PEM/PESE för att undersöka dess fysiologiska avvikelser, eller om studiemedverkan innebär någon form av fysisk träning eller testning.

9. Patientmedverkan

Patientsamverkan är en hörnsten i modern forskning och något som bland annat rekommenderas av Vetenskapsrådets kommitté för klinisk behandlingsforskning.²² Patienters kunskap kan exempelvis tas tillvara vid identifiering av kunskapsluckor och prioriteringar av forskningsfrågor och i framtagande av relevanta hälsoutfall. Patienter kan också bidra till att studieupplägg anpassas efter patientgruppens funktionsnedsättningar (exempelvis PEM//PESE) vilket i sin tur kan underlätta rekrytering av forskningspersoner.

- Ta tid till att planera och budgetera för delaktighet.
- Inkludera patientrepresentanter, med för projektet relevant kunskap och erfarenhet, tidigt i processen.
- Erbjud patientrepresentanter ekonomisk ersättning för sitt arbete.
- Behövs tillgänglighetsanpassningar för att patientrepresentanter ska kunna medverka (lättillgänglig information, mötesplatser, mötestider etc)?
- Var öppen, ärlig och transparent med ditt arbetssätt. Var tydlig med resursbegränsningar och andra begränsningar.

²¹ Julia Moore Vogel, Beth Pollack, Ezra Spier, Lisa McCorkell, Toni Wall Jaudon, Megan Fitzgerald, Hannah Davis, Alison K. Cohen, *Designing and optimizing clinical trials for long COVID*, Life Sciences, Volume 355, 2024, <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122970>.

²² Vetenskapsrådet, *Forskningsöversikt 2019 - Klinisk behandlingsforskning*, https://www.vr.se/download/18.5511f9a7168876f741cb0/1552382761773/Forskningsoversikt-klinisk-behandlingsforskning_VR_2019.pdf

- Värdesätt patienters erfarenheter. Identifiera, dokumentera och uppmuntra människors bidrag. Återkoppla kring resultaten av deras involvering och visa dem hur uppskattade de är.
- Undvik symboliska åtgärder.

TIPS - NIHR:s Briefing notes for researchers

Storbritannien har kommit långt i arbetet med att involvera patienter i sjukvård och forskning. National Institute for Health and Care Research (NIHR) har tagit fram ett antal [Briefing notes for researchers](#), där det i detalj anges vad forskare bör tänka på när patienter involveras i forskning.

10. Upprepa inte dåliga exempel - hur metodologiskt bristfällig forskning kan se ut

10.1 Grundantagandet att PEM/PESE beror på felaktiga tankemönster

Trots att forskningen om PEM/PESE och dess bakomliggande mekanismer går framåt finns det fortfarande forskare som utgår från antagandet att PEM/PESE handlar om felaktiga tankemönster och obefogad rädsla för aktivitet.

En förutsättning för att kunna hålla fast vid att denna hypotes stämmer för alla personer som visar tecken på PEM/PESE är inte sällan att man bortser från den forskning som finns om patofysiologiska mekanismer, som teoretiskt kan förklara PEM/PESE och särskilja detta från andra former av fatigue eller utmattning och från ren dekontonering (se [avsnitt 2. PEM/PESE i korthet](#), särskilt fotnot 4).

10.2 Grundantagandet påverkar val av inklusionskriterier

När vissa forskargrupper gör antagandet att PEM/PESE inte är ett särskilt patofysiologiskt fenomen, utan handlar om felaktiga tankemönster, blir inställningen i selektionsprocessen av studiens deltagare att PEM/PESE inte behöver särskiljas från andra typer av energibegränsningar. Detta tenderar att påverka valet av inklusions- och exklusionskriterier.

Det finns exempel på pågående studier, även i Sverige, där patientgrupper med olika former av energibegränsningar blandas i en och samma studie, inte sällan under paraplykriteriet

“personer med fatigue/utmattning/trötthet”. Inte sällan anges att kardinalsymtomet vid ME är fatigue, när det är PEM/PESE som särskiljer patientgruppen (patognomont symptom).²³

När en del av en studiepopulation, med olika orsaker till fatigue, utgörs av patienter som har respektive inte har PEM/PESE kan studiens resultat bli snedvridet. Vissa patienter med fatigue, men utan PEM/PESE, rapporterar nämligen förbättring efter behandling som KBT och GET.²⁴ Om sådana patienter inkluderats i en studie tillsammans med patienter med PEM/PESE, vilka inte förbättras eller till och med försämras av interventionen, kan det leda till att resultaten misstolkas. Slutsatsen kan bli att KBT eller GET kan rekommenderas på grupp-nivå trots att effekten av interventionen inte kan generaliseras för hela populationen, från vilken studiekohorten är selekterad.

10.3 Grundantagandet påverkar val av utfallsmått

Grundantagandet att PEM/PESE inte behöver särskiljas från andra former av fatigue och handlar om “felaktiga tankemönster” kan också inverka på studiedesignen genom val av mätinstrument och utfallsmått i studier. I en pågående studie i Sverige är det primära utfallsmåttet förändring i självskattingsformuläret Checklist Individual Strength, CIS-F, vilket är ett av flera använda skattningsformulär för symtombörda vid ME.²⁵ Det har dock beskrivits som problematiskt att enbart använda CIS-F för att bedöma förändringar i funktionsförmågan vid ME. Eftersom formuläret innehåller mycket allmänna frågor om trötthet, såsom “jag känner mig trött”/“jag känner mig svag”, hamnar många ME-patienter ofta nära maxpoängen på skalan för mätinstrumentet redan inledningsvis. Som ett resultat av detta kan en stor andel ME-patienter med hjälp av CIS-F inte längre ange en ytterligare försämring av sin trötthet, och ett statistiskt fenomen som kallas “ceiling effekt” eller takeffekt uppstår.²⁶ Studien kan med hjälp av detta instrument inte upptäcka skillnader ovan taket för testets övre numeriska begränsning, och en eventuell försämring fångas alltså inte upp i resultaten.

I vissa studier saknas också utfallsmått som kan fånga in andra typer av symtomförsämring som är typiska för PEM/PESE, exempelvis att följande symptom uppstår eller förvärras: feber,

²³ Se exempelvis etikansökan med dnr 2024-05857-01, som godkänts av Etikprövningsmyndigheten genom beslut den 9 oktober 2024.

²⁴ Wold, B. K. G., Tveito, K., Angelsen, A., Bringsli, G., Berglund, F., Gustavsen, M., and Strand, E. B, Symptom-based survey diagnoses may serve to identify more homogenous sub-groups of fatigue and postviral diseases, *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*, 2024, <https://doi.org/10.1080/21641846.2024.2370209>

²⁵ Etikansökan med dnr 2024-05857-01, som godkänts av Etikprövningsmyndigheten genom beslut den 9 oktober 2024 (omnämnt i fotnot 23) samt MEPEDIA, Questionnaires and tools to assess ME/CFS symptoms or severity, https://me-pedia.org/wiki/Questionnaires_and_tools_to_assess_ME/CFS_symptoms_or_severity

²⁶ MEPEDIA, Checklist individual strength, https://me-pedia.org/wiki/Checklist_Individual_Strength

smärta, andningssvårigheter, influensaliknande symtom och svullna lymfkörtlar, och symtom från det autonoma nervsystemet (exempelvis ökad puls i upprätt läge). När dessa PEM/PESE-relaterade symtom inte anses relevanta av forskare, eller antas bero på felaktiga tankemönster eller somatisering av psykiska orsaker, kan en del av behandlingen bestå av att patienten ska lära sig att ignorera dem eller uthärda trots ökade funktionsnedsättande symtom. Försämring vid PEM/PESE kan då felaktigt tolkas som att patienten inte vill förbättras och bli friska eller anstränger sig tillräckligt att ändra sitt tankemönster. I en pågående studie i Sverige används exempelvis endast Negative Effects Questionnaire (NEQ) för att mäta eventuella negativa effekter av behandlingen (potential adverse effects of treatment).²⁷ Formuläret innehåller dock enbart frågor relaterat till psykiskt mående och kan således inte heller fånga in relevant symtomökning relaterat till PEM/PESE.

Patienter med PEM/PESE som inte blir bättre (utan rentav sämre) av en intervention såsom till exempel gradvis ökad träning, GET, kan behöva avbryta studiemedverkan eller behandlingen, utan att orsaken till detta framgår. Om studieledningen antar att undvikande av obehag är orsaken till att personen avbryter, utan att förstå de långsiktiga riskerna med symtomförvärringen vid PEM/PESE, kan det innebära att allvarliga sideeffekter av en behandling inte uppmärksammas. En avbruten studiemedverkan riskerar därmed att inte inkluderas i studiens resultat som en biverkan eller så kallad "adverse event" utan kan felaktigt registreras som att studien avbrutits "av patientens vilja" vilket i all klinisk forskning kan ske utan närmare förklaring eller registrering av orsak. Försämring av symtomen som ett resultat av interventionen blir således inte ett skäl att ifrågasätta eller förkasta hypotesen att behandlingen hjälper när det gäller personer med PEM/PESE, utan kan istället i analysen ses som en bekräftelse på motsatsen, och stärka grundantagandet att PEM bottnar i tankemönster som underhåller en rädsla för obehag. Detta leder till en typ av snedvridning av resultat på grund av bortfallsfel (eng. "attrition bias") som kan uppstå när det finns en systematisk skillnad mellan patienter som lämnar studien i förtid jämfört med de som är kvar i studien. Denna typ av resonemang får därmed också till följd att studiens hypotes (att behandlingen är effektiv) inte blir falsifierbar - grundantagandet som analysen och slutsatsen vilar på äventyrar ett strikt vetenskapligt förhållningssätt.

Val av mätmetod och utfallsmått kan alltså också leda till att studiens resultat blir snedvridet, om PEM/PESE inte mäts.

²⁷ Study protocol, Characterization, treatment, and long-term follow-up of patients in primary care, Etikprövningsmyndighetens dnr 2024-05857-01-632156 (ansökan omnämnd i fotnot 23).

10.4 Uppfattningar om studiens resultat och applicerbarhet

Resultatredovisningen i studier som vilar på ovan beskrivna grundantagande sker sällan uppdelat utifrån förekomst av PEM/PESE. Trots det, och trots att relevanta utfallsmått för att mäta eller upptäcka effekter av PEM/PESE inte har använts, uppfattas resultaten vara applicerbara även på patienter med PEM/PESE - även om stöd för detta egentligen saknas.

10.5 Sammanfattningsvis om studiens validitet

Grundantagandet om vad som orsakar PEM/PESE påverkar således val av studiepopulation och utfallsmått, vilket i sin tur systematiskt påverkar studieresultat och uppfattningar om resultatens generaliserbarhet, det vill säga studiens validitet. På detta sätt, det vill säga genom metodologiskt undermålig forskning, underhålls den ifrågasättande och minimerande inställning som finns av diagnoserna ME, postcovid och den belastningsutlösta symtomförsämringen PEM/PESE.

Vill du veta mer?

Läs om vilka frågor föreningen driver på
covidforeningen.se

Ge ditt stöd

Engagera dig

En förening är ingenting utan sina engagerade medlemmar!
Vill du bidra till föreningens arbete? Läs mer om hur du kan
gå tillväga på ***covidforeningen.se/engagera-dig***

Bli medlem

Oavsett om du själv är patient, anhörig eller har andra skäl till
ditt engagemang så hoppas vi att du vill bli medlem och stötta
föreningens arbete för en bättre vård och mer forskning. Läs mer
om hur du går tillväga på ***covidforeningen.se/bli-medlem***

Skänk en gåva

Gåvor går oavkortat till föreningens verksamhet, vilket innebär att
du bidrar direkt till vårt ideella arbete för de som drabbats
av covid-19 och postcovid.

Du är varmt välkommen att ***swisha valfri gåva*** till:

123 217 81 35

Följ oss i sociala medier



**Svenska
Covidföreningen**