Myalgische Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)

Aktueller Kenntnisstand

DOKUMENTATION DER ANHÖRUNG ZUM VORBERICHT

Projekt: N21-01 Version: 1.0 Stand: 17.04.2023

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 Projektnummer

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

Inhaltsverzeichnis

Seite

Abkürzungsverzeichnis ... iii

1 Dokumentation der Anhörung ... 1

2 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll ... 2

2.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung ... 2

2.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen keine Vertreterin bzw. kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat ... 3

2.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung ... 3

2.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung ... 3

2.4.1 Begrüßung und Einleitung ... 3

2.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Diskrepanzen bei den Kriterien zum Studieneinschluss (ME/CFS-Diagnostik, Studientyp) ... 5

2.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Kritik an der im Bericht genannten Prävalenzschätzung von 70.000 erwachsenen Personen in Deutschland ... 20

2.4.4 Tagesordnungspunkt 3: PEM als ME/CFS-spezifisches Leitsymptom ... 26

2.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Kritik an Sensitivitätsanalysen ... 31

2.4.6 Tagesordnungspunkt 5: Anforderungen an hochwertige Studien zu ME/CFS / PICO hochwertiger Studien ... 50

2.4.7 Tagesordnungspunkt 6: Verschiedenes ... 58

Anhang A Dokumentation der Stellungnahmen ... 61

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CBT	Cognitive behavioral Therapy (kognitive Verhaltenstherapie)
CCC	Canadian Consensus Criteria (kanadische Konsensuskriterien)
CFS	Chronic Fatigue Syndrome
COVID	Coronavirus Disease
CPET	Cardiopulmonary Exercise Testing (Spiroergometrie)
DRV	Deutsche Rentenversicherung
DZIF	Deutsches Zentrum für Infektionsforschung
GET	Graded Exercise Therapy (Aktivierungstherapie)
ICC	International Consensus Criteria (internationale Konsensuskriterien)
IoM	Institute of Medicine
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ME	Myalgische Enzephalomyelitis
ME/CFS	Myalgische Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome
MRC	Medical Research Council
MRT	Magnetresonanztomografie
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PEM	Post-exertional Malaise
SOP	Standard Operating Procedure
TH1	Typ1-T-Helferzelle
VO2max	maximale Sauerstoffaufnahme

1 Dokumentation der Anhörung

Am 13.10.2022 wurde der Vorbericht in der Version 1.0 vom 06.10.2022 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 27.11.2022 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 56 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. 55 dieser Stellungnahmen sind in Anhang A abgebildet.

Höchstpersönliche Informationen benötigen einen besonderen Schutz vor Missbrauch. Dies sind z. B. Gesundheitsdaten und weitere sensible Informationen über sich oder andere. Zur Wahrung der Privatsphäre finden sich in 9 Stellungnahmen Schwärzungen solcher Daten. 1 Stellungnahme, die fast ausschließlich Krankheitserfahrungen einer dritten Person schildert, können wir aus datenschutzrechtlichen Aspekten nicht im Wortlaut veröffentlichen.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 12.12.2022 per Videokonferenz diskutiert. Das Wortprotokoll der wissenschaftlichen Erörterung befindet sich in Kapitel 2.

Alle im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten wesentlichen Aspekte befindet sich im Kapitel „Kommentare“ des Abschlussberichts. Es gab weitere Stellungnahmen, die nicht form-/ fristgerecht eingingen. Diese werden nicht gewürdigt. Alle Stellungnahmen wurden jedoch in der Überarbeitung des Vorberichts berücksichtigt. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

2.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Baum, Erika	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
Behrends, Uta	Technische Universität München
Doni, Katharina	IQWiG
Dreck, Katrin	IQWiG
Ebel, Claudia	Fatigatio Bundesverbands ME/CFS und Lost Voices Stiftung
Eich, Wolfgang	Universität Heidelberg
Fechtelpeter, Dennis	IQWiG
Fleer, Daniel	IQWiG
Flintrop, Jens	IQWiG
Gioia, Anke	ME/CFS-Netzwerk Baden-Württemberg
Grümer, Sebastian	IQWiG
Henningsen, Peter	Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM) und Deutsche Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM)
Hermisson, Joachim	European ME Coalition
Hilgart, Irena	ME/CFS-Netzwerk Baden-Württemberg
Höfel, Lea	Kinderklinik Garmisch-Partenkirchen
Kamphuis, Andrea	IQWiG
Koch, Klaus	IQWiG
Kohl, Matthias	Privat / Vertretung für Mark Vink
Krüger, Nicole	Fatigatio Bundesverbands ME/CFS und Lost Voices Stiftung
Musch, Sebastian	Deutsche Gesellschaft für ME/CFS
Norra, Christine	Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)
Plinke, Gunnar	IQWiG
Renz-Polster, Herbert	privat
Rörtgen, Thilo	Protokoll
Sagelsdorff, Jonas	Schweizerische Gesellschaft für ME & CFS
Scheibenbogen, Carmen	Charité Universitätsmedizin Berlin
Schulz, Anke	IQWiG
Stojanov, Silvia	Technische Universität München
Windeler, Jürgen (Moderator)	IQWiG

2.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen keine Vertreterin bzw. kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat

In der folgenden Tabelle werden Stellungnahmen genannt, zu denen trotz Einladung kein Stellungnehmender oder Vertreter zur wissenschaftlichen Erörterung erschienen ist.

Organisation / Institution / Firma / Privatperson
Peter Kemp (VIRAS)

2.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Diskrepanzen bei den Kriterien zum Studieneinschluss (ME/CFS-Diagnostik, Studientyp)
TOP 2	Kritik an der im Bericht genannten Prävalenzschätzung von 70.000 erwachsenen Personen in Deutschland
TOP 3	PEM als ME/CFS-spezifisches Leitsymptom
TOP 4	Kritik an Sensitivitätsanalysen
TOP 5	Anforderungen an hochwertige Studien zu ME/CFS / PICO hochwertiger Studien
TOP 6	Verschiedenes

2.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 12.12.2022, 13:30 bis 15:02 Uhr und 16:00 bis 17:32 Uhr

Ort: Videokonferenz

Moderation: Jürgen Windeler

2.4.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Jürgen Windeler: Ich begrüße Sie alle sehr herzlich, dass Sie jetzt dabei sind, dass Sie sich die Zeit genommen haben, zu unserem Vorbericht Stellung zu nehmen, dass Sie sich jetzt die Mühe gemacht haben, sich die Zeit zu nehmen für diese Erörterung.

Mein Name ist Jürgen Windeler. Ich bin der Leiter des Instituts. Ich werde diese Erörterung moderieren und jetzt zunächst einige einführende, einleitende Worte sagen.

Die ersten Worte betreffen den Charakter der Erörterung als solche. Wir machen diese Erörterung in fast allen unseren größeren Projekten, in den kleinen Arzneimittelbewertungen aus zeitlichen Gründen nicht. Die dienen im Gegensatz etwa zu Anhörungen, die Sie vielleicht bei Bundestagen oder bei Landtagen oder anderen Veranstaltungen kennen, nicht dazu, noch einmal alles das zu wiederholen, was Sie schon geschrieben haben – das ist weder nötig, kostet auch nur Zeit –, sondern wir nutzen die Erörterung dazu, Fragen oder Unklarheiten, die aus

den Stellungnahmen uns geblieben sind, offene Diskussionspunkte noch einmal anzusprechen, damit wir noch ein bisschen schlauer werden, als wir aus den Stellungnahmen sowieso schon geworden sind. Sie können ansonsten bitte davon ausgehen, dass wir die Stellungnahmen alle sorgfältig gelesen haben, auch der Auffassung sind, dass wir alles verstanden haben. Insofern sollen jetzt hier die Punkte zur Sprache kommen, die unseres Erachtens noch offengeblieben sind.

Es gibt ein Protokoll der Sitzung, ein Wortprotokoll, das auch veröffentlicht wird. Zu diesem Vorgehen haben Sie Ihr Einverständnis gegeben. Ich würde jetzt an anderer Stelle, bei uns im Veranstaltungsraum, sagen müssen, wer jetzt noch sein Einverständnis zurückziehen möchte, müsste den Raum wieder verlassen. Das wäre jetzt hier virtuell genauso, aber ich sehe im Moment niemanden, der entsprechende Anstalten macht.

Wir haben eine größere Zahl von Stellungnahmen bekommen. Der virtuelle Raum ist ziemlich groß und ziemlich voll. Das bedeutet, dass wir eine gewisse Disziplin an den Tag legen müssen, was die Wortmeldungen angeht. Wir machen das bitte so, dass Wortmeldungen ausschließlich im Chat mit einem „x“ – es reicht ein „x“; Sie müssen nicht schreiben: „Ich möchte etwas sagen“, oder „Wortmeldung“, sondern einfach nur ein „x“ in den Chat schreiben – gekennzeichnet werden. Den Chat habe ich hier im Blick, sodass ich die Wortmeldungen jeweils aufrufen kann. Dann habe ich auch die Reihenfolge der Wortmeldungen vor mir und kann gut darauf reagieren und das gut im Ablauf überblicken.

Der Protokollant und die Aufzeichnung brauchen eine Identifizierung. Die ist jetzt in diesem Setting nicht so schwierig wie im Saal. Trotzdem bitte ich Sie, am Anfang jeder Wortmeldung Ihren Namen zu sagen, damit zuverlässig zugeordnet werden kann, wer was sagt.

Das sind alle Punkte, die ich auf meiner Liste habe.

Wir haben Ihnen eine Tagesordnung vorgestellt, wo die Punkte, die wir heute ansprechen wollen, draufstehen. Da gibt es natürlich wie bei jeder vernünftigen Tagesordnung ein Punkt „Verschiedenes“. Da können noch Dinge angesprochen werden, die vorher nicht zur Sprache gekommen sind.

Wir haben insgesamt drei Stunden Zeit. Es sind auch nur drei Stunden, also, wir werden es nicht weiter verlängern können. Wir machen zwischendurch eine Stunde Pause. Das bedeutet auch – ich habe vorhin schon etwas zur Disziplin gesagt –, dass sich bitte alle Beteiligten, soweit es zumutbar und erträglich ist, kurzfassen, damit möglichst alle, die etwas sagen möchten, zu Wort kommen können.

Wir sind uns vermutlich in der Grundsituation einig, dass es über ME/CFS, was die genauen Hintergründe angeht, was Diagnosekriterien angeht, was Therapien angeht, viele Unsicherheiten gibt, die wir ja in unserem Bericht sowohl beschrieben haben, als auch in den

Stellungnahmen noch mal zurückgespiegelt bekommen haben. Das hat uns dazu bewogen, die heutige Veranstaltung, die Erörterung ein bisschen im Sinne eines roten Fadens mit Themen anzureichern, die genau dieser Sortierung von Dingen, die unsicher sind, dienen sollen, die in dem letzten Tagesordnungspunkt, den wir in die Tagesordnung aufgenommen haben, nämlich: „Wie soll denn zukünftig eigentlich …“, „Was muss sozusagen gemacht werden, welche Anforderungen gibt es, welche Herausforderungen gibt es, um die Datenlage zu verbessern?“, um das wirklich hier zu thematisieren. Ich hoffe, dass das in diesen Einzelpunkten, die wir dann ansprechen werden, noch mal gelingt und unterstützt wird und wir da einige Klarheiten hinbekommen.

So viel zum Vorgeplänkel.

Gibt es zum Vorgehen Fragen? – Das scheint nicht so zu sein. Dann werden wir direkt in die Tagesordnung, in die Abfolge der insgesamt fünf Punkte einsteigen.

Ich bitte Frau Dreck, mit dem ersten Punkt anzufangen.

2.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Diskrepanzen bei den Kriterien zum Studieneinschluss (ME/CFS-Diagnostik, Studientyp)

Katrin Dreck: Hallo zusammen. Ich werde in den ersten TOP einleiten. Auf der einen Seite werden in den Stellungnahmen, insbesondere bei Therapiestudien, strenge Einschlusskriterien gefordert, aber auf der anderen Seite werden zum Beispiel bei epidemiologischen Studien zur Ermittlung der Prävalenz, bei Studien zur Untersuchung möglicher Pathomechanismen oder auch bei Patientenbefragungen zu Interventionserfahrungen andere Maßstäbe angelegt. Unsere Frage an die Stellungnehmenden ist: Womit lassen sich solche Widersprüche hinsichtlich der Qualitätsansprüche an die Evidenz begründen?

Moderator Jürgen Windeler: Möchte sich jemand dazu äußern? – Herr Musch.

Sebastian Musch: Sie fragten ja nach den Kriterien zum Studieneinschluss. Und auch wir haben in unseren Stellungnahmen, gerade wenn es um die Prävalenz geht, damit argumentiert, dass man Kriterien nutzen kann, die etwas breit gefächert sind. Das Hauptargument dafür ist, dass ME/CFS in der Ärzteschaft und in der Öffentlichkeit eben fast nicht gut diagnostiziert wird und deswegen sich auf Krankenkassendaten alleine zu stützen, würde dazu führen, dass die extrem hohe Dunkelziffer, die es von den ME/CFS-Betroffenen da draußen gibt, eben nicht abgedeckt wird und dass die damit quasi nicht mit erfasst werden. Andersherum wiederum, wenn man sich die Therapiestudien und auch insbesondere die Berichte von Betroffenen anschaut, so sind das natürlich nicht so strenge Kriterien, die dort verwendet werden. Gleichzeitig kann man aus unserer Sicht diese nicht komplett außen vor lassen. Denn wenn wir zum Beispiel Arzneimittel und auch Nebenwirkungen oder Effekte

anschauen, die die BfArM zu Arzneimitteln erhebt, so sind sehr wohl dort die einzelnen Meldungen von Betroffenen relevant, die dort an die BfArM gemeldet werden. Die müssen berücksichtigt werden. Das ist ein gutes Indiz dafür, ein Risiko für Therapien zu zeigen, die einen Effekt oder einen Schaden auf die Betroffenen auswirken.

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es andere Wortmeldungen, weitere Wortmeldungen? – Frau Ebel.

Claudia Ebel: Natürlich ist es klar, dass man eine gute Diagnose stellen muss, damit man eine homogene Studienpopulation hat, um dann Studien durchführen zu können, die auch ein vernünftiges Ergebnis bringen. Je größer die Durchmischung mit verschiedenen Krankheitsbildern, umso größer ist die Gefahr, dass es zu Effekten kommt, die mit dem eigentlichen Krankheitsbild ME/CFS nichts zu tun haben und deswegen auch die Intervention, die untersucht wird, dann nicht richtig bewerten können. Das ist, denke ich, das Hauptproblem bei allen Studien, die in der Vergangenheit gemacht worden sind, dass eben sehr weit gefasste Einschlusskriterien wie zum Beispiel die Oxford-Kriterien, die eine hohe Durchmischung mit psychiatrischer Komorbidität haben, dann unkritisch eingesetzt werden und damit dann eben ein Therapieeffekt postuliert wird, der aber das eigentliche Krankheitsbild ME/CFS nicht betrifft. Wir alle träumen natürlich davon, dass es einen Biomarker, einen einzigen Laborwert gibt, wo man dann sagen kann, der ist jetzt positiv, dann haben wir das Krankheitsbild und können wir eine tolle Studie machen. Das haben Sie aber nicht. Also muss man schon den Weg gehen, dass man eine vernünftige klinische Diagnostik macht. Dazu ist differenzialdiagnostisch uns abzugrenzen gegenüber anderen Krankheitsbildern mit dem Symptom Fatigue, das ja ein breit gefächertes Symptom ist, die Belastungsintoleranz das entscheidende Kriterium. Das lässt sich sowohl in pathophysiologischen Studien, was Stoffwechselwerte und Ähnliches angeht, nachweisen, dass diese Belastungsintoleranz da ist und messbar ist, und lässt sich damit als Kriterium für eine sichere Diagnose gut verwenden. In der Vergangenheit ist dieses Kriterium aber nicht in dem entsprechenden Maß eingesetzt worden. Dementsprechend sind die älteren Studien, was das angeht, aus unserer Sicht nicht verwertbar.

Moderator Jürgen Windeler: Vielen Dank. – Herr Hermisson.

Joachim Hermisson: Ich möchte zunächst sagen, dass das ein sehr positiver Aspekt dieses Vorberichts ist, dass Sie sich dort auf die modernen Diagnosekriterien fokussieren und das ein bisschen enger fassen im Sinne des gegenwärtigen Standes der Wissenschaft dazu. Das bedeutet dann natürlich zum einen, wenn man Prävalenzen abschätzt, dass damit allgemeinere Diagnosekriterien obere Schranken bekommt und keine Punktschätzer für die in der Tat nach modernen Kriterien von ME/CFS Betroffenen. Das heißt dann aber eben auch, die älteren Studien zumal nach Oxford-Kriterien, wo das Ganze extrem ist, dass man halt eine

ganz große Gefahr von population indirectness hat und dass dann eben dort auch berücksichtigen muss.

Moderator Jürgen Windeler: Vielen Dank. – Ich muss gestehen, so ganz verstanden habe ich das noch nicht. Also, die Einschlusskriterien für die Studien haben wir in verschiedensten Gelegenheiten ausführlich debattiert, nicht nur die Einschlusskriterien für die Studien, sondern auch eine wesentliche Definition von ME/CFS. Da wird PEM hervorgehoben. Bei der Frage, wie häufig das ist, soll es aus Gründen, die sich mir nicht so richtig eingeleuchtet haben, dann nicht mehr so wichtig sein. Wie kann ich denn zu einer Erkrankung, die über eine bestimmte Konstellation, über ein bestimmtes Leitsymptom, kann man das vielleicht im Moment mal nennen, definiert ist oder wesentlich eingegrenzt ist, eine Aussage machen, wie häufig sie ist, wenn ich in der Häufigkeitsfrage dieses Leitsymptom nicht betrachte? Das ist ein Aspekt. Dieser Aspekt hat natürlich … Die Qualität der Studien, die hier angesprochen wurden, sind ja auch andere Aspekte. Auch an Studien, die nicht Therapiestudien sind, muss man natürlich Anforderungen, methodische Anforderungen stellen – das gilt für Diagnostik, das gilt für Prävalenz, für alles andere –, die, wie wir das einschätzen, in vielen Studien, die für die anderen Fragestellungen vorgebracht werden oder herangezogen werden, nicht oder jedenfalls fraglich erfüllt sind. Eigentlich müssten sie dort genauso sorgfältig betrachtet werden. Wir haben den Eindruck, dass das nicht in der Form passiert. Deswegen noch mal die Frage: Wo ist die Begründung dafür, für verschiedene Studien, nicht nur was übrigens die Definition von ME/CFS angeht, sondern auch, was andere methodische Kriterien angeht, dort unterschiedliche Maßstäbe anzulegen? Oder ist das nicht so? Dann ist es ja auch gut. – Herr Sagelsdorff.

Jonas Sagelsdorff: Ich würde sagen, das Hauptproblem bei der Prävalenz ist ja gar nicht, dass die kanadischen Kriterien genommen werden, sondern dass innerhalb der Prävalenzschätzung eine sehr, sehr tiefe Zahl genommen wird, die die ganze Dunkelziffer ausklammert, aber es ist nicht das Problem, dass die kanadischen Kriterien genommen wurden. Und dann wiederum beim Einschluss des PACE-Trials. Die Oxford-Kriterien sind ja nicht einfach Kriterien, die das einzige Problem haben, dass die PEM nicht berücksichtigt wird, sondern sie sind darüber hinaus extrem unspezifisch. Das Verhältnis, die innerhalb der Oxford-Population die kanadischen Konsenskriterien empfiehlt, das sind weniger als 10 %. Das heißt, das ist nicht eine kleine Diskrepanz, die Diskrepanz ist riesig. Bei der Prävalenz die kanadischen Konsenskriterien zu nehmen und dann aber dort eine Schätzung zu nehmen, die innerhalb der kanadischen Konsenskriterien die tiefste Schätzung – das schreiben die Autoren ja auch, dass die Dunkelziffer hier nicht berücksichtigt wurde, sondern das sind die bekannten Fälle … Ich glaube, das ist das Hauptproblem. Das Hauptproblem ist nicht, dass wir sagen würden, man kann Studien problemlos berücksichtigen, die mit sehr unspezifischen Kriterien gemacht wurden. Aber es besteht nochmals ein riesiger Unterschied zum Beispiel zwischen einem Fukuda und Oxford. Fukuda ist doch noch viel, viel, viel spezifischer als Oxford. Ich glaube, das

ist auch sehr wichtig. Es ist was ganz anderes, ob wir eine Studie mit Fukuda haben oder ob wir eine Studie mit Oxford haben, denn hier ist auch das Verhältnis noch mal eins zu sechs oder so.

Moderator Jürgen Windeler: Vielen Dank. – Herr Musch.

Sebastian Musch: Ich wollte das auch noch mal präzisieren. Wie die Vorredner gesagt haben, das Wichtigste ist, dass wir eine saubere Stichprobe in den Studien ziehen, die quasi die Menschen mit dem ME/CFS klar beschreiben. Da haben wir die modernsten Kriterien, die CCC, die ICC und die IoM-Kriterien. Wenn wir uns jetzt aber eine Prävalenzstudie anschauen, die bevölkerungsbasiert ist, weil Krankenkassendaten eben diese hohe Dunkelziffer – man geht von 90 % aus – nicht mit abdecken, dann gibt es schlicht keine Studien, die genau diese Kriterien verwenden. Wenn wir dazu aber wissen, dass die post-exertional Malaise ein Charakteristikum für die Erkrankung ist, dann, glauben wir, kann man die Studie zur Prävalenz nehmen, die bevölkerungsrelevant ist, denn das ist aus unserer Sicht das wichtigere Kriterium, und den PEM-Anteil heranziehen. Aber für den Einschluss der Studien gilt genau das, dass eigentlich die saubere Stichprobe führend ist.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. – Herr Hermisson.

Joachim Hermisson: Es geht sicherlich gar kein Weg an sauberen Daten vorbei, in allen Fällen. Das heißt natürlich für die Prävalenzdaten, dass man als erstes festhalten muss, dass dort Daten schlicht fehlen. Also, wir arbeiten hier auf einer ganz schlechten Datenbasis. Das heißt dann, dass von den Studien, die wir haben, wenn wir Schranken bestimmen, untere Schranken – das wäre diese Nacul-Studie, die Sie dann auch verwendet haben; das ist aber kein Punktschätzer, sondern das ist eine untere Schranke … Es gäbe auch obere Schranken, wenn man das denn will. Dasselbe ist dann eben auch, zu beachten, dass bei der Inklusion der Studienteilnehmer für diese Therapiestudien, dass das, je nachdem, wie es selektiert worden ist, insbesondere wenn Oxford selektiert worden ist, nur geringe Anteile von wirklich Betroffenen dort haben.

Moderator Jürgen Windeler: Vielen Dank. – Frau Ebel.

Claudia Ebel: Um es noch mal zu präzisieren: Wir hatten in unserer Stellungnahme hauptsächlich bemängelt, dass sich bei der Schätzung einer möglichen Fallzahl und der konkreten Nennung einer Zahl sich dann ausschließlich auf die Nacul-Studie bezogen wurde, die eben dadurch hervorsticht, dass bei bereits diagnostizierten Fällen geschaut wurde, ob denn die Diagnose stimmt, was bedeutet, dass alle falsch-negativen Fälle in dieser Aufstellung nicht mit dabei sind. Das ist so ähnlich, wie Herr Hermisson gerade gesagt hat, so eine Art Mindestzahl, die an Fällen da ist, aber keine Zahl ist der reale Wert, weil halt bei der Dunkelziffer natürlich das Problem ist, dass es eine Dunkelziffer ist. Das heißt, um eine echte

Prävalenz zu wissen, muss man sie untersuchen. Alles andere sind Schätzungen, aber die Nacul-Zahl ist sicherlich die allerunterste Grenze, die da vorkommt. Aus meiner Sicht ist es aber zweitrangig. Wir wollen vernünftige Studien mit vernünftigen Einschlusskriterien und dass vernünftige Patienten untersucht werden, die auch wirklich das Krankheitsbild haben und nicht vermischt werden mit anderen Krankheitsbildern. Letztendlich gibt es ja keinen willkürlich gewählten Wert, ab wann eine Populationsgröße groß genug ist, um intensive Bemühungen in der Richtung der Forschung anzustrengen. Ob es nun 100.000, 200.000 oder 300.000 Patienten sind, Fakt ist, dass die Studien bis dato schlecht sind und deswegen dringend weitere Aktivitäten notwendig sind. Wir als Patientenorganisation haben aber die Befürchtung, dass, wenn die Zahlen künstlich heruntergerechnet werden und es auch nicht transparent ist, woher die Berechnung kommt, und nicht ausreichend deutlich wird, wie hoch die Dunkelziffer ist, dann vonseiten der Politik gesagt wird, wenn es nur so wenige Patienten sind, dann brauchen wir diese Forschungsgelder nicht. Das ist unsere große Befürchtung, weil halt in der Vergangenheit die Forschungsgelder in dem Maße nicht zur Verfügung gestanden haben, wie es notwendig gewesen wäre.

Prinzipiell ist es so, dass wir eine ordentliche Prävalenzstudie brauchen, mit denselben Einschlusskriterien, wie es auch bei Therapiestudien ist. Dann haben wir eine vernünftige Datenbasis, über die wir reden können. Uns geht es nicht darum, mit zweierlei Maß zu messen, wir wollen auch nicht Sachen künstlich aufblähen, wir wollen eine vernünftige Studienpopulation haben, denn nur dann bekommen wir Ergebnisse, die für die Patienten hilfreich sind.

Moderator Jürgen Windeler: Vielen Dank. – Wir bewegen uns schon ein bisschen zum zweiten Tagesordnungspunkt. Das ist im Moment gar nicht die Zielrichtung. Es geht mir im Moment auch gar nicht um die Häufigkeit. Wir haben bezüglich der Therapiestudien sehr, sehr, sehr lange Diskussionen geführt oder man kann sie allgemein führen, ob ein Anteil von PEM oder Nicht-PEM von 80, 70, irgendwelchen Prozent noch vertretbar ist oder nicht. Man kann darüber diskutieren, dass die Studien überhaupt nur dann gelten, wenn sie diese Kriterien erfüllen. Diese Kriterien sehen wir bei den Prävalenzstudien nicht angewandt. Dann fragen wir uns, wie man mit diesen Daten überhaupt Aussagen machen kann, wenn man diese Unterscheidung in anderen Bereichen, Therapiestudien für so essenziell notwendig hält. Da sehen wir eine gewisse Diskrepanz, die ja vielleicht einen Grund haben mag. Dann sage ich auch, dass sich der mir nicht so richtig erschließt, immer noch nicht. Aber es geht jetzt gar nicht so sehr um die Häufigkeit. Die werden wir im nächsten Punkt noch mal ansprechen. Die Frage, dass es bestimmte Daten nicht gibt, teilen wir alle, aber dann müsste man natürlich auch mit seinen Äußerungen entsprechend zurückhaltend sein. Im Moment sehen wir da unterschiedliche Anforderungen gestellt in den verschiedenen Studienbereichen.

Aber jetzt habe ich noch eine Reihe von Wortmeldungen, erst mal Herr Sagelsdorff.

Jonas Sagelsdorff: Da Sie gerade die Diskrepanz ansprechen: Ich finde das eigentlich medizinisch gesehen trivial, dass, wenn es um Behandlung geht, die möglicherweise schwere irreversible Schäden bei den Patientinnen zur Folge haben, man dann eher vorsichtig sein muss mit seinen Empfehlungen und mehr Vorsicht auf die Population legen muss, als wenn man einfach eine Prävalenzschätzung macht. Ich finde es wirklich sehr trivial, dass man bei einer möglicherweise schwerschädigenden Therapie eher strengere Kriterien anlegen muss, als wenn es einfach um eine Zahl geht.

Was Sie aber in dem Vorbericht machen, ist genau das Gegenteil, dass Sie bei der Prävalenz die strengsten Kriterien und damit die tiefste Schätzung nehmen. Bei dem Einschluss von PACE sind das die aller, aller, aller unspezifischsten Kriterien, die es überhaupt gibt. Ja, wir haben den PEM-Anteil von 80 %. Aber was bedeutet das denn in diesem Kontext? Hier haben wir wieder eine Diskrepanz. In den CCC und den ICC ist die PEM spezifisch definiert. Bei PACE sind es irgendwelche anekdotischen Berichte, dass die PEM vorhanden ist. Aus meiner Perspektive, das Umgekehrte kann man machen, man muss weniger vorsichtig sein bei Prävalenzschätzungen, weil man Niemandes Leben gefährdet, aber bei einer Studie, also wenn es um eine Behandlung geht, die ganz, ganz schwere Schäden verursachen kann, ist es doch klar, dass man eher vorsichtig sein muss, und dann aber nicht nur ins Gegenteil zu gehen und viel weniger von den Einschlusskriterien zu verlangen, eine Behandlungsstudie, sondern dann ins allerextremste Gegenteil zu geben, nämlich die tiefste Schätzung bei dem strengsten Kriterium gegenüber den aller unspezifischsten Kriterien. Und dann sind dazu diese anekdotischen Berichte von den PEM in PACE-Trial, und dann noch diese Reduktion auf 80 % finde ich sehr schwach. Es bleibt einfach eine riesige Diskrepanz. Wenn ich sage, zehnmal so viele Menschen erfüllen die Oxford-Kriterien wie die CCC, dann ist klar, dass selbst, wenn ich 80 % PEM habe, dass das noch keine Population ist, bei Weitem keine Population ist, die irgendwie die CCC repräsentieren kann. Wenn es Ihnen jetzt stringent wäre, dann wäre das auch gut, wir haben ein CCC und eine niedrige Prävalenz, wenn man ganz klar sagen würde, wir verlangen dasselbe von den Behandlungsstudien, dann wäre das in Ordnung. Aber so, dass man genau sagt, da, wo man eigentlich vorsichtig sein müsste, sind wir jetzt unvorsichtig, und dort, wo man weniger vorsichtig sein müsste, sind wir sehr streng, das funktioniert für mich nicht.

Moderator Jürgen Windeler: Okay, gut. Das ist ja eine Form von Erklärung. Dann sind wir einfach offensichtlich grundsätzlich unterschiedlicher Auffassung, was die Strenge an bestimmten Aspekten angeht. Das ist dann ja auch eine Position, mit der wir was anfangen können. – Herr Kohl, bitte.

Matthias Kohl: Ich denke mal, das hat auch praktische Gründe. Bei einer Prävalenzstudie sprechen wir von ganz anderen Fallzahlen. Da entsprechend harte Kriterien anwenden zu können, ich denke, das ist bei ganz vielen Erkrankungen so, dass man da eine gewisse

Unschärfe hat. Wir reden von ganz anderen Fallzahlen. Wir reden von Häufigkeiten, die wir da bestimmen, von Raten, während wir bei einer Interventionsstudie Effekte untersuchen, ganz andere Größen untersuchen und eben auch eine ganz andere Fallzahl haben. Ich glaube, das ist einfach ganz stark ein praktischer Grund, der dahintersteckt, dass ich halt auf solchen Registerstudien oder wie auch immer ich versuche, an die Prävalenz heranzukommen, einfach gar nicht diese Schärfe anlegen kann. Aber nichtsdestotrotz gebe ich absolut Herrn Hermisson recht. Wir können ja trotzdem Abschätzungen bekommen. Wir können Ideen bekommen, was könnte eine sinnvolle Unter- oder Obergrenze für die Prävalenz sein. Also, das sind einfach ganz unterschiedliche Fragestellungen, ganz unterschiedliche primäre Zielgrößen, die man da untersucht. Insbesondere bin ich in der Interventionsstudie viel stärker an Ein- und Ausschlusskriterien gebunden und will damit ja auch eine gewisse Intervention untersuchen, das heißt, da ist natürlich viel mehr Sorgfalt nötig. Es ist eine ganz andere Zielgröße, eine ganz andere Fragestellung als in der Prävalenzstudie, würde ich sagen.

Moderator Jürgen Windeler: Okay, vielen Dank. – Herr Musch, bitte.

Sebastian Musch: Ich wollte auch noch mal bekräftigen, dass der Kontext nicht zu vernachlässigen ist, ob es eine Prävalenzstudie, ob es eine Therapiestudie oder ob es ein Bericht einer schädlichen Therapie eines Betroffenen ist. Das alles sind natürlich Quellen, die man heranziehen kann. Wir haben gerade sehr viel um die post-exertional Malaise gesprochen und der Anteil der Betroffenen, der quasi eingeschlossen wurde, und gleichzeitig hat sich NICE auf die 95 % festgelegt, das IQWiG auf die 80 %. Die 80 % des IQWiG führten dazu, dass quasi GETSET, PACE und Janse näher betrachtet wurden. NICE wiederum hat ja aufgrund der 95 % diese Studie nicht komplett ausgeschlossen, sondern hat halt nur gesagt, okay, das Oxford erzeugt quasi ein population indirectness. Gleichzeitig, wenn wir sagen, wir fordern qualitativ hochwertige Studien, dann sind natürlich die Einschlusskriterien und PACE ein Bestandteil davon. Gleichzeitig sind die Studien, die sich das IQWiG jetzt hergenommen hat, noch mit ganz anderen Verzerrungseffekten belegt. Sicherheitsmechanismen, die zum Beispiel bei ungeblindeten Trials greifen sollten, wurden dort quasi nicht angewendet, sondern – ganz im Gegenteil – bei den drei untersuchten Unterstudien wurden die Verzerrungseffekte ja noch vergrößert durch die Studienautoren mit einer Beeinflussung der Betroffenen zum Beispiel. Deswegen, wenn wir uns jetzt eine Querschnittsstudie von Tausenden von Betroffenen anschauen, die sagen, mir schadet diese Therapie, dann ist das sicher ein anderes Qualitätskriterium. Aber stellen wir uns vor, dass ein Arzneimittel auf den Markt kommt und Tausende von Patienten rufen bei der BfArM an und sagen, ich habe hier einen schädlichen Effekt, dann geht genau diese Maschinerie los, die das dann untersucht und die guckt, ob das wirklich so ist. Und wahrscheinlich wird das Arzneimittel sogar vorzeitig gestoppt aufgrund dieser einzelnen Berichte. Ja, das ist ein unterschiedliches Qualitätsmerkmal, aber wir müssen den Kontext doch immer berücksichtigen.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. – Ich sehe keine weiteren Wortmeldungen.

(Zuruf: Frau Behrends!)

Peter Henningsen: Uta, du musst dich mit einem „x“ melden. Dann geht’s.

Uta Behrends: Ich habe leider keinen Chat, Entschuldigung.

Ich möchte nur noch mal aus klinischer Sicht sagen und dem Statistiker beipflichten: Mir helfen für die Planung von Versorgungsforschung Schätzungen zu Untergrenzen und Obergrenzen. Mir hilft es gar nicht, wenn ich dazu keinerlei Daten berücksichtige. Die sind hier auch ganz gut eingegrenzt in einem Bereich von unter 1 %. Das hilft. Es hilft mir überhaupt nicht, wenn ich eine Behandlungsstudie habe und nicht weiß, ob die richtige Erkrankung untersucht wurde. Hier lässt sich retrospektiv nicht sagen, ob die Leute PEM hatten oder nicht, weil unser Alltag zeigt, PEM ist etwas, was man nicht nebensächlich erheben kann, wenn es nicht im Fokus steht, wo es eine ausführliche Befragung des Patienten erfordert. Deshalb halte ich jegliche Art von Abschätzung, ob PEM vorlag, in den Behandlungsstudien für unzuverlässig und damit auch die Ergebnisse für nicht interpretierbar.

Moderator Jürgen Windeler: Ich möchte dazu kurz nachfragen. Das hat ja jetzt auch etwas mit der Qualität zu tun. Bei allen Therapiestudien? Das heißt, sie sind alle nicht interpretierbar?

Uta Behrends: Sobald PEM nicht im Fokus steht und ausdrücklich ärztlich validiert wurde unter den aktuellen Vorgaben, dass hier auch, um spezifisch zu sein, für ein ME/CFS bis zum nächsten Tag anhalten muss oder später als einen Tag auftritt, ist das Ganze für Behandlungsansätze nicht interpretierbar. Generell stimme ich Ihnen völlig zu, Herr Windeler, dass wir für alle Studien dieselben Kriterien brauchen, aber in der Versorgungsforschung helfen Prävalenzschätzungen. In der Behandlungsindikation hilft keine Schätzung, wenn sie nicht sauber validiert ist, weil es gefährlich sein kann, wenn die Krankheiten eingeschlossen werden, die eventuell gegenläufige oder andere Effekte ergeben.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. Danke. – Klaus Koch.

Klaus Koch: Herr Musch, Sie sprachen das Beispiel Arzneimittelnebenwirkungen an, wo die Meldung ja eigentlich der erste Schritt ist und die Behörden dann in der Aufklärung der Frage, ob denn die Therapie und die Meldung einen tatsächlichen Zusammenhang haben, nachgegangen wird. Da wird eine Dosis erhoben, da wird überhaupt festgestellt, welches Medikament gegeben wurde. Da wird auch nach der Grunderkrankung gefragt. Das ist also noch mal ein eigener Klärungsschritt, um tatsächlich von der Meldung her zum begründeten Verdacht einer Nebenwirkung, auch eines kausalen Zusammenhangs zu kommen. Dieser Ablauf, da würden wir uns alle freuen, wenn es, wie es auch Herr Sagelsdorff beschrieben hat,

der das Potenzial für Schäden ja als schwer, irreversibel und lebensgefährlich beschrieben hat, diese Klärung gegeben hätte.

Ich will mal andersherum fragen. Die Diskussion und die Kriteriendiskussion auch im Zusammenhang mit PACE und anderen Studien, da stellt sich dann ja die Frage, warum auch die Schäden, die im Raum stehen, in diesen Studien nicht beobachtet werden konnten oder nicht beobachtet wurden. Sind das dieselben Erklärungen, die wir bislang besprochen haben, Einschlusskriterien der Patienten?

Moderator Jürgen Windeler: Alle anderen können nachdenken, Herr Hermisson erst.

Joachim Hermisson: Nachdem wir ja jetzt gerade schon bei der PEM-Diagnose in den einzelnen Studien waren: Sie wissen ja, Sie schreiben ja selbst in Ihrem Bericht bei PACE, bei dem Outcome, bei den Ergebnissen am Ende, dass die Erhebung von PEM in PACE einfach nicht zuverlässig war. Da wird einfach gefragt nach „feeling ill after exertion“. Das ist eine sehr vage Bestimmung, und man bekommt sehr, sehr hohe Werte dabei heraus, auch in kurzen Zeiten hinterher, nach den Interventionen unter Umständen, aus gutem Grund. Das steht in Ihrem Bericht, dass das nicht zuverlässig ist. Ich denke, wir wissen hier doch alle – das ist doch völlig klar –, dass nicht 95 %, aber auch nicht 80 % und auch nicht 50 % wahrscheinlich von diesen Teilnehmern dieser PACE-Studie sicherlich im Sinne von einem klar strikt gemessenen PEM dort wirklich ME/CFS-erkrankt waren. Daran kann doch überhaupt kein Zweifel bestehen. Das wissen Sie doch auch. Das steht doch auch in Ihrem Bericht eigentlich implizit.

Moderator Jürgen Windeler: Ich höre gerade nichts mehr. Herr Musch, sprechen Sie noch oder nicht? Ich sehe Ihren Mund nicht bewegen.

Sebastian Musch: Entschuldigung, dann hatte ich wahrscheinlich einen kurzen technischen Hänger. Ich hatte gar nicht gehört, dass Sie mich aufgerufen haben.

Moderator Jürgen Windeler: Entschuldigung, ich habe den Namen verwechselt. Ich bitte um Nachsicht. Ich war jetzt eben bei der Wortmeldung von Herrn Hermisson. Da habe ich plötzlich nichts mehr gehört. Ich war nicht ganz sicher, ob Sie fertig waren. Darf ich da kurz nachfragen, Herr Hermisson?

Joachim Hermisson: Ich war fertig. Vielen Dank.

Moderator Jürgen Windeler: Gut. Dann haben wir das. – Jetzt kommt Herr Musch.

Sebastian Musch: Sie fragten, warum man in den untersuchten Studien die Schäden quasi nicht sieht. Ich glaube, wenn man sich die Studien anschaut, dann wissen wir einfach nicht anhand dieser Studien, ob sich die Patienten darin verschlechtert haben. Die Studien sind so konstruiert, dass sie einen extrem hohen Response Bias aufbauen. Da wurden Patienten

während der Untersuchung Dinge gesagt wie „Hurt does not equals harm“, also so Dinge wie, nur weil sich Schmerzen ergeben, ist das noch nicht gleich ein Schaden. Das heißt, Patienten wurde suggeriert, dass selbst, wenn sie sich verschlechtern, sie gegebenenfalls doch anders darauf antworten. Gleichzeitig hat man bei GETSET gesehen, dass die Drop-out-Raten nach oben gegangen sind als in der Interventionsgruppe. Gleichzeitig hat PACE noch schädliche Wirkungen während der Studien verändert, also wie sie die überhaupt messen. Wir wissen nichts darüber, wie die Compliance der Betroffenen war. Das einzige, was wir wissen, ist, dass der Therapeut eingetragen hat, ob sie das gemacht haben oder nicht. Ob sie wirklich compliant waren, wissen wir nicht. Und wir wissen auch nicht, ob die untersuchten Therapien einfach ersetzt wurden gegen Alltagsaktivitäten, also ob die schlicht nur noch die Therapie gemacht haben und die restliche Zeit gepacet haben. Das heißt, wir können anhand dieser untersuchten Studien nicht sagen, ob es den Betroffenen schadet. Gleichzeitig – das sagte ich eben – gibt es Tausende von Meldungen von Betroffenen, die eben sagen, dass ihnen diese Therapie schadet. Bei allem Respekt, ja, dann würde die Untersuchung des kausalen Zusammenhangs anschließen, aber den wird es hoffentlich niemals geben, genauso wie man niemanden mit einem Fallschirm und einen mit einem Bettlaken im Rucksack in den Hubschrauber setzt und die aus dem Fenster springen lässt und sich anguckt, wie in einem randomized controlled trial, was den geringeren Schaden hat. Das ist moralisch, medizinethisch einfach nicht durchführbar, dass man ME/CFS-Betroffene auf einen Fahrradergometer setzt und sich anguckt, wer früher herunterfällt. Deswegen muss man dort auf genau diese Querschnittsmeldungen der Betroffenen vertrauen.

Ich würde gerne abschließend, weil wir sprechen hier viel über die konkreten Studien und auch über die Einschlusskriterien und das Studiendesign, eine Frage an das IQWiG stellen, ob Sie glauben, dass es eine vertretbare wissenschaftliche Praxis ist, egal, von welcher Studie, dass man nach Abschluss der Datenerhebung ein Outcomeswitching betreibt, das dazu führt, dass die Ergebnisse über die Signifikanz- und Relevanzschwelle gehoben werden?

Moderator Jürgen Windeler: Ich würde jetzt gerne noch mal zu Ihrer … Also, wir werden uns zu diesen Dingen im Bericht äußern. Das ist die eine Aussage.

Die andere Aussage, Herr Musch, nur damit ich das klar gesagt habe, ist: Um ethisch und moralisch ging es überhaupt nicht. Das, was Klaus Koch beschrieben hat, ist, dass man sich bei Arzneimittelnebenwirkungen, ganz besonders bei schweren, sich im Einzelfall darum kümmert, noch mal die Krankengeschichte anguckt, die Menschen befragt, die Ärztinnen und Ärzte befragt, Physiotherapeuten befragt, wie das alles zeitlich und inhaltlich zusammengehangen hat, um plausibel zu machen, dass das, was der Mensch dort erlebt hat, ohne irgendeinen Zweifel mit der Therapie, in anderen Fällen mit dem Arzneimittel, zusammengehangen hat. Da ist nichts moralisch, ethisch Verwerfliches dran, sondern gar nichts. Das ist einfach eine banale Form der Klärung. Ob die jetzt in diesen ganzen Fällen

immer passieren kann oder passieren muss, ist eine ganz andere Frage, aber hier ist nichts ethisch und moralisch. Vielleicht können wir auch mal diese Nummern ein bisschen weiter runterfahren. Wir versuchen hier einfach, Sachverhalte aufzuklären.

Jetzt habe ich Frau Ebel.

Claudia Ebel: Ich möchte auch noch auf die Drop-out-Raten zu sprechen kommen, dass wir natürlich nicht davon ausgehen können, dass jeder Patient wegen einer Verschlechterung aus der Studie herausgegangen ist, aber eine Vermutung liegt nahe, dass das nicht Leute sind, die alle quietschfit sind und nie wieder Lust haben, zum Arzt zu gehen.

Ich denke, ein wichtiges Thema ist das, was Frau Professor Behrends schon gesagt hat. Um PEM korrekt zu ermitteln, ist es erforderlich, dass man den Patienten mit der entsprechenden Erfahrung daraufhin untersucht. Wenn eine Studie konzipiert wird, bei der die Studieninitiatoren nicht ergebnisoffen an eine Fragestellung herangehen, was ja immer Aufgabe von Forschung sein sollte, sondern im Prinzip schon das Ziel haben, durch die Intervention eine Beeinflussung des Patienten zu bewerkstelligen, zum Beispiel indem einem Patienten gesagt wird: „Sie haben die beste Therapie, die Sie hier haben können“ … Das wäre in einer sonstigen kontrollierten Studie undenkbar, dass eine Pharmafirma die Tablette mit dem Verum gibt und dem Patienten sagt: „Das ist das beste Medikament, das Sie überhaupt bekommen können“, und der, der das Placebo bekommt, dem wird gesagt: „Sie sind derjenige, der ganz arm ist, weil Sie haben ja nur das Placebo“. Das ist im Prinzip die Intervention, die die Untersucher gemacht haben, dass sie nämlich den Patienten tatsächlich zielgerichtet beeinflusst haben. Natürlich ist dann die Aussagekraft, wenn nachher gefragt wird: „Haben Sie denn Schwierigkeiten?“, wenn dem Patienten gleichzeitig gesagt wird: „Wenn Sie sich schlechter fühlen, das denken Sie eigentlich nur, dass Sie sich schlechter fühlen. In Wirklichkeit ist das keine Verschlechterung Ihres Gesundheitszustandes“ … Wenn dieser Inhalt Bestandteil des Studienmaterials ist, dann, denke ich, ist klar, dass man da kein valides Ergebnis erwarten kann. Natürlich würde ich mir auch wünschen, dass man eine kontrollierte Studie machen kann, wo man die Number needed to harm genau benennen kann, wie man das bei anderen Studien zum Beispiel im medikamentösen Bereich auch macht. Das ist eben schwierig. Wenn ich gezielt Patienten schädigen muss, um diese Zahl zu ermitteln, dann habe ich tatsächlich das Problem wie mit der Fallschirmstudie auch. Es ist aber so, dass natürlich die Erwartung, dass jemand ein negatives Therapieergebnis oder einen sehr schlechten Verlauf nach einer Therapie dann an das BfArM meldet, weil er in einer Reha-Behandlung eine Aktivierungstherapie bekommen hat, die zu einer dauerhaften Verschlechterung seines Zustandes geführt hat, das passiert ja nicht. Der Patient sagt ja nicht beim BfArM Bescheid, dass er jetzt eine Reha hat, die ihm verordnet worden ist, und deswegen ist er jetzt im Rollstuhl, sondern der sitzt dann halt im Rollstuhl und hat keinen, der ihn unterstützt, weil im Prinzip die Ärzte, die ihn sonst betreuen, nur wenig Erfahrung mit dem

Symptom haben. Ich denke, da kann man sich nur darauf zurückziehen, zu sagen, wir wissen es nicht, aber das Potenzial für Schädigungen ist das, was wir zum Beispiel als Fatigatio hören. Was den Patienten in den Behandlungen passiert, ist erheblich. Natürlich ist mir als Ärztin klar, dass das keine valide Datenanalyse ist, weil es ja nicht doppeltblind erhoben ist, aber das ist ja bei allen positiven Effekten, die postuliert werden, auch nicht doppelblind erhoben. Deswegen ist es tatsächlich schwierig.

Moderator Jürgen Windeler: Danke. – Frau Scheibenbogen.

Carmen Scheibenbogen: Ich möchte noch etwas ergänzen zu Evidenzen. Unter evidenzbasierter Medizin versteht man ja nicht nur das, was in Studien gezeigt wurde, sondern man versteht darunter ja auch die klinische Erfahrung von Experten. Hier haben wir zusätzlich sehr starke Evidenzen. Es gibt diesen offenen Brief von 39 Ärzten. Es gibt eine Reihe von Expertenkommissionen, sei es die IoM, sei es die US Clinical Coalition die ja eindeutig das sagen, was auch die Patienten sagen, dass PEM letztendlich etwas ist, was den Patienten stark schädigen kann, so stark schädigen kann, dass sie auch nachhaltig sich verschlechtern. Das ist letztendlich eine Dimension, das kann man oft nur noch als Körperverletzung bezeichnen. Solche Aspekte fehlen mir auch in dem Bericht. Da möchte ich nur noch ergänzen: Selbst wenn das nicht für ernst genommen wird oder nicht für valide genug genommen wird, was die Patienten sagen, es gibt weltweit fast alle Experten, deren Konsens eindeutig ist, dass PEM für die Patienten gefährlich ist.

Moderator Jürgen Windeler: Vielen Dank. – Vielleicht können wir noch mal eben zum Thema zurückkommen. Frau Behrends hat pointiert gesagt, dass Studien, die bestimmte Kriterien nicht erfüllen, für Therapieaussagen eigentlich gar nicht geeignet sind. Wir haben jetzt thematisiert, dass wir, und zwar nicht nur bei den Prävalenzstudien, sondern auch an anderen Stellen, den Eindruck haben, dass da unterschiedliche Anforderungen gestellt werden. Ich lese in einem CME-Artikel – CME ist „Continuing Medical Education“, also was relativ Hochrangiges, was die Ärzte und Ärztinnen empfehlen sollen, was Therapien angeht – Äußerungen zu positiven Effekten in Studien, die wir in unserem Bericht ausgeschlossen haben aufgrund von methodischen Mängeln und aufgrund von insbesondere ungenügenden PEM-Anteilen. Nun frage ich mich natürlich: Wie kommt es zustande, dass auf der einen Seite die Kriterien – Sie haben methodische als auch diagnostische Kriterien angesprochen – bei Studien – das will ich überhaupt nicht infrage stellen; das ist nicht mein Punkt – sinnhafterweise ernsthaft diskutiert werden und sorgfältig hin und her gewogen werden und an anderer Stelle offenbar nicht? Das ist das, was uns umtreibt. Ich habe jetzt ein paar Eindrücke bekommen. Ich habe jetzt den Eindruck bekommen, dass es durchaus unterschiedliche Einschätzungen gibt, was die Relevanz von Methodiken in bestimmten Bereichen angeht, aber ich möchte einfach nur um Verständnis bitten, dass wir uns an solchen Stellen fragen, wo die Begründung dafür liegt, bestimmte Dinge positiv zu bewerten mit

Studien, die man nicht ernsthaft in Erwägung ziehen kann, und andere Studien eben sehr kritisch zu bewerten, was völlig in Ordnung ist. – Klaus Koch.

Klaus Koch: Frau Scheibenbogen, Ihr Hinweis auf die Expertenstellungnahmen: Ich glaube, wir nähern uns nachher noch einer ähnlichen Frage, einer benachbarten Frage. Erlauben Sie mir, dass ich die Frage hier so stelle, weil mein Schwerpunkt hier im Bericht ist eher die Gesundheitsinformation. Deshalb kenne ich jetzt nicht alle Studienhinweise, die vielleicht jetzt auch in den Stellungnahmen noch zusätzlich gekommen sind. Aber wenn wir uns mal das Modell Nebenwirkungsmeldungen anschauen würden, dann hätte ich jetzt gerade bei den Expertinnen und Experten, die Sie angesprochen haben, schon die Vorstellung, dass wir gerade aus diesen Kreisen Nebenwirkungsmeldungen, Untersuchungen zu Nebenwirkungsmeldungen, dass man sozusagen den Patienten nachgegangen ist, die dahinter stehen, dass es so etwas als Publikation gibt. Ich habe die jetzt nicht gesehen. Haben wir denn in den Stellungnahmen Hinweise auf Publikationen, wo mal versucht wurde, sozusagen das Musternebenwirkungsmeldungen bei Arzneimitteln nachzuvollziehen bei Patientinnen und Patienten mit ME/CFS nach Aktivierungstherapie und anderen? Ich glaube, das würde wirklich weiterhelfen, wenn es diesen Versuch der Objektivierung geben würde.

Carmen Scheibenbogen: Darf ich darauf antworten?

Moderator Jürgen Windeler: Ja, bitte.

Carmen Scheibenbogen: Es wird sicher kein verantwortungsvoller Arzt solche Studien machen, dass er wirklich den Patienten PEM unterzieht, aber was es ja gibt, sind diese CPET-Untersuchungen, das heißt, dass man Patienten einer kardiopulmonalen Belastung aussetzt und die am nächsten Tag wiederholt. Da ist es ja ganz eindeutig dokumentiert in diesen Studien, dass man die Patienten nicht belasten kann, dass es oftmals gar nicht möglich ist, sie auszubelasten am ersten Tag, und dass viele Patienten am zweiten Tag gar nicht mehr erscheinen können, weil sie so ein schlimmes PEM haben.

Wir haben gerade eine kleine Studie gemacht. Da kann man unter ganz guten standardisierten Bedingungen sehen, was passiert. Wir haben eine MRT-Untersuchung von den Unterschenkelmuskeln gemacht mit der gezielten Frage, es gibt durch die PEM ja auch Elektrolytverschiebungen in der Muskulatur. Das sagt uns was zum Pathomechanismus. Da haben wir die Patienten nur eine sehr leichte Übung machen lassen. Die mussten nämlich fünf Minuten lang auf den Füßen wippen und sich auf die Zehenspitzen stellen. Alle Patienten hatten danach eine schwere PEM, die teilweise über mehr als eine Woche ging. Das ist das, was ich an kontrollierten Daten noch dazu beitragen kann.

Ansonsten, wie gesagt, ist das einfach eine sehr starke klinische Evidenz, die ich als ME/CFS-Ärztin mit 100 anderen ME/CFS-Ärzten, die ich ja gut kenne, weil ich zum Beispiel in einem

europäischen Netzwerk viele Jahre gearbeitet habe, teile. Es ist ein Kardinalsymptom der Erkrankung. Das ist quasi das, worüber wir die Erkrankung definieren. Das heißt, wir fragen die Patienten, was passiert, wenn sie Sport machen. Dann sagen die Patienten: Sport geht niemals, geht gar nicht. Dann fragen wir, was passiert, wenn sie einkaufen gehen. Sehr viele Patienten würden Ihnen auch das berichten, dass das nicht geht. Und die Schwerstkranken können sich nicht mehr selbst versorgen. Dann schildern Ihnen die Patienten sehr eindrucksvoll, was PEM ist, wie schwer das verlaufen kann, dass es zu einer extremen Symptomverschlechterung kommen kann. Ich glaube, dass ist etwas, was so zweifelsfrei ist, dass es mich wirklich wundert, dass an so vielen Stellen das wieder infrage gestellt wird. Ich glaube, das kann man nur infrage stellen, wenn man diese Patienten nicht kennt. Das ist genau der Punkt, den wir hier schon mehrfach gemacht haben, also die drei Studien, um die es immer wieder geht. Diese Patienten, die dort eingeschlossen wurden, können keine Patienten gewesen sein, die ME/CFS im eigentlichen Sinne hatten.

Moderator Jürgen Windeler: Okay, danke. Hier stellt, glaube ich, niemand infrage, dass es PEM gibt und dass es eine sehr ernsthafte Konsequenz ist. – Frau Höfel.

Lea Höfel: Ich habe so ein bisschen das Problem, wann ich mich einbringe, weil ich dachte, es geht erst mal nur um Evidenz, dann sind wir plötzlich bei der PEM, dann sind wir bei den Experten.

Moderator Jürgen Windeler: Das ist so, ja.

Lea Höfel: Dann sind wir bei der Frage: Was braucht es? Egal, ich dachte, ich sage jetzt auch mal was. Vielleicht sortieren wir es ein.

Ich wollte auf die Frage von Herrn Koch, ob es dazu Studien gibt, eingehen. Das wäre ja super. Wir sehen halt bei uns in Garmisch die Patienten fünf Wochen lang stationär. Ich glaube, die Erfahrung, wie eine PEM aussieht, durch was die kommt, durch welche Kleinigkeit, alleine bei manchen schon das Anreisen in die Klinik, dass die wirklich, und da haben wir noch keine Therapie gemacht … Die Patienten wollen unbedingt und machen. Das ist überhaupt nicht zu vergleichen mit einer depressiven Person. Ich selber spreche als Psychologin. Ich denke, das muss wirklich, also gerade die Experten, was die Experten dazu sagen, was sie sehen, mit dringend einbezogen werden, weil häufig die Patienten dann für sich selbst nicht mehr sprechen können. Das wäre mir wichtig.

Jetzt die Frage von Herrn Koch: Wir haben eher darauf geschaut, was hilft, aber sicherlich könnten wir auch rückblickend und womöglich auch noch mal mit einer Befragung schauen, was zu viel war, also an welcher Stelle es gar nicht passt. Wenn es heute um Fragen geht, wie die Patienten aussehen, wie schnell das geht - das ist unglaublich, wie schnell das geht, dass sie tage- bis wochenlang dann einfach nichts mehr machen können -, da wäre ich heute gerne

mit dabei. Aber manchmal vermischen sich hier die Fragen. Und ich weiß nicht genau, an welcher Stelle ich etwas beitragen kann.

Moderator Jürgen Windeler: Vielen Dank. Sie haben recht mit dem Vermischen. Den Eindruck habe ich auch. Deswegen werden wir es jetzt auch so machen, dass ich jetzt noch zwei Wortmeldungen habe zum ersten Tagesordnungspunkt, Frau Ebel und Frau Behrends, die sich per Hand gemeldet hat. Frau Behrends, Sie können nicht Ihren Chat benutzen?

Uta Behrends: Seltsamerweise nicht.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. Dann versuchen wir, das so zu organisieren. Diese beiden Wortmeldungen noch, dann gehen wir zu TOP 2 und beschäftigen uns dann fokussiert mit den Prävalenzschätzungen. – Frau Ebel.

Claudia Ebel: Ich würde gerne nachfragen zu Ihrer letzten Äußerung, Herr Windeler. Ich habe es so aufgefasst, als wenn Sie doch den Eindruck hätten, dass Studien mit unterschiedlichen Einschlusskriterien je nach Zielstellung desjenigen, der sie benutzen will, verwendet werden. Vielleicht habe ich es nicht richtig verstanden. Ich hatte gleich am Anfang, als es um diesen Fokus ging, schon Probleme, das zu verstehen. Habe ich Sie jetzt richtig verstanden, dass Sie vorhin dargestellt haben, dass manche Gruppen bestimmte Studien mit weniger strengen Einschlusskriterien favorisieren, wenn sie sozusagen in ihre eigene Zielstellung passen, und dann aber wiederum andere Studien mit diesen ähnlichen Einschlusskriterien nicht akzeptieren, wenn es nicht in die eigene Ergebniserwartung passt, oder habe ich Sie falsch verstanden? Das ist zumindest nichts, was wir von Fatigatio befürworten. Wir wollen eine gute Datenbasis. Wir wollen maximale Objektivität, die irgendwie zu generieren geht, und wir wollen auf keinen Fall ein Fähnchen nach dem wissenschaftlichen Wind hängen, wie es uns gerade passt. Aber vielleicht habe ich Sie falsch verstanden. Auf welche Studie beziehen Sie sich denn da?

Moderator Jürgen Windeler: Also, erstens, die eine Äußerung, die Sie gerade gemacht haben, was Ihr Selbstverständnis ist, da sind wir völlig einer Meinung. Was mich überaus erfreut, ist, dass wir an die Studien, die wir haben, und auch an die Aussagen über sinnvolle Therapien, die wir machen, die gleichen Maßstäbe anlegen sollten.

Ich kann überhaupt nicht über Erwartungshaltungen von Menschen sprechen, die ich nicht kenne. Ich kann nur feststellen, dass von Expertenseite, also von Leuten, von denen ich den Eindruck habe, dass sie sich mit ME/CFS auskennen, Äußerungen zu positiven Therapieeffekten gemacht werden, von denen wir sagen und auch in dem Bericht sagen würden, dass die Studien den Anforderungen, die an anderer Stelle kritisiert werden, nicht entsprechen. Ob das mit Erwartungshaltungen zu tun hat, weiß ich gar nicht, aber jedenfalls gibt es da unterschiedliche Maßstäbe. Da ist die ganze Zeit unsere Nachfrage gewesen – wir

haben das jetzt aber, glaube ich, ganz gut sortiert –, ob es Gründe für diese unterschiedliche Maßstäbe gibt. Die haben Sie auch teilweise genannt, nämlich dass es sich insbesondere bei den Therapien, wo in den Stellungnahmen auch strenge Maßnahmen angelegt werden, um besonders schadenträchtige Therapien handelt. Das könnte ein Grund sein.

Also, noch mal: Es geht nicht um Erwartungshaltungen – das kann ich gar nicht beurteilen –, es geht schon darum, dass Studien unterschiedliche methodische Anforderungen haben.

Jetzt komme ich zu Frau Behrends.

Uta Behrends: Ich denke, die publizierte Evidenz ist das eine und die klinische Evidenz der Experten das andere. Da waren wir uns einig. Bei der klinischen Evidenz der Experten, glaube ich, muss man noch mal unterscheiden in diejenigen, die ihre Erfahrungen sammeln auf der Basis von einem sehr sorgfältigen PEM-Screening und einer sehr sorgfältigen PEM-Evaluation und denen, die das nicht tun. Hier möchte ich noch mal auf dem Beitrag von Frau Höfel zurückkommen. Das Garmischer Projekt ist ja eine Kooperation zwischen uns und Garmisch. Wir lernen, dass, wenn wir sehr sorgfältig nach PEM stratifizieren, es Betroffene gibt, die wir am Anfang noch mit einem Bell-Score von 30 nach Garmisch geschickt hatten und die dort schlechter wurden, die wir kaum wieder weggekriegt haben, und andere, die wir mit einem Bell-Score in dieser Ebene dort hingeschickt haben, die zumindest nicht profitiert haben. Wir lernen dazu, dass solche stationären Maßnahmen, die ein sehr vorsichtiges Casing immer mit dem Ziel der bestmöglichen Aktivität anstreben für eine große Gruppe von Menschen mit ME/CFS einfach nicht geeignet sind, wenn sie eine zu starke PEM haben. Das sind alles noch unpublizierte Daten, die wir publizieren werden. Es sind aber klinische Beobachtungen, die diesen Wert der PEM-Stratifizierung auf jeden Fall untermauern.

Moderator Jürgen Windeler: Vielen Dank. – Dann würde ich diesen Tagesordnungspunkt abschließen und zum TOP 2 kommen.

2.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Kritik an der im Bericht genannten Prävalenzschätzung von 70.000 erwachsenen Personen in Deutschland

Das macht Herr Grümer.

Sebastian Grümer: Ich komme zu dem Punkt, den wir eben schon in mehreren Punkten angesprochen haben. In vielen Stellungnahmen wurde die bei uns im Bericht aufgeführte Hochrechnung auf 70.000 Patientinnen und Patienten mit ME/CFS kritisiert, die, wie Sie sicherlich gelesen haben, auf der unserer Ansicht nach einzigen Studie mit einer – der Begriff fiel eben – sauberen Diagnostik, nämlich Nacul 2011, beruht. Wir haben dankenswerter Weise – das schicke ich vorweg – in den Stellungnahmen auch weitere Studien eingereicht bekommen, die wir gerade überprüfen, in denen auch eine ME/CFS-Population mit PEM präsentiert wird, unter anderem die Studie Jason 2009. Hier geht die Frage an die Statistiker

in der Runde: Die Studie Jason schließt je nach Sichtweise 18.000 oder 28.000 Personen ein und ist somit um ein Vielfaches kleiner und geringer als die Datenbasis der Studie Nacul, die 140.000 Personen einschließt. Wir fragen uns nun einfach, vielleicht unter der Überschrift, die Sie eben angesprochen haben, mit „untere Grenze“, mit welcher Begründung die Ergebnisse von Jason 2009 gleichwertiger, vielleicht sogar zuverlässiger sein können, seien sollten als die Befunde aus der Studie Nacul 2011.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Hermisson.

Joachim Hermisson: Nachdem Sie gerade die Statistiker ansprechen, ich bin Biostatistiker. Es sind einfach zwei sehr unterschiedliche Studien, die unterschiedliche Stärken und Schwächen haben. Der Vorteil bei den Jason-Studien ist, dass das populationsbasierte Studien sind und deswegen ganz wesentliche Quellen von Bias, also von Verzerrung, meiden. Natürlich sind sie viel kleiner. Das heißt, sie haben deswegen eine größere Streuung, aber wir müssen eben statistisch unterscheiden zwischen den beiden Komponenten Verzerrung und Streuung. Eine Studie ist in Bezug auf Verzerrung besonders stark, die andere Studie ist in Bezug auf Streuung besonders stark. Allerdings eben bei Nacul, das ist eine sehr gute Studie, Sie nehmen einfach diese Verzerrung in Kauf und sagen dann damit, das ist eine Unterschranke, eine untere Grenze. Als solches kann das definitiv auch im Bericht genannt werden. Man muss halt einfach „untere Grenze“ dazu sagen, dann ist alles okay.

Moderator Jürgen Windeler: Okay, danke. – Herr Musch, bitte.

Sebastian Musch: Ich möchte ergänzen, dass die zwei Studien unterschiedliche Herangehensweisen haben. Ich glaube, wenn sich Nacul et al. die Krankenkassendaten anschaut, dann haben wir eben nur die ME/CFS-Kranken, die wirklich die Diagnose 93.3 bekommen haben. Ich meine, wenn ich mich richtig erinnere, sagen die Autoren selber, dass darin auch die Schwäche liegt, wenn man davon ausgeht, dass 90 % diese Diagnose nicht bekommen. Es gibt andere Studien, die sagen, dass sogar ein Drittel bis die Hälfte der Ärztinnen ME/CFS gar nicht als klinische Entität anerkennt, demzufolge auch keine Diagnose stellen würde. Wiederum Jason et al., der halt das bevölkerungsbasiert macht, lässt genau diese Unschärfe weg und ist dort dann nicht vorhanden.

Moderator Jürgen Windeler: Weitere Wortmeldungen? – Herr Sagelsdorff, bitte.

Jonas Sagelsdorff: Was ganz relevant ist, bei uns in der Schweiz – ich glaube, in Deutschland ist es dasselbe – ist ein großer Teil der ME-Patientinnen gar nicht in ärztlicher Behandlung, weil es niemanden gibt, der sie nehmen würde oder der sich genug auskennt, die Krankheit anerkennt. Das sind 17, 18 %, die gar nicht in ärztlicher Behandlung sind.

Dann haben wir ganz viele, die in ärztlicher Behandlung sind, aber der Begriff taucht nirgends in den Krankenakten auf. Es gibt auch keine Behandlung, die irgendeine Krankenkasse

aufgrund der Diagnose bezahlen würde. Das heißt, die Ärzte machen eine symptomgestützte Argumentation, um Behandlungen bezahlt zu bekommen, wenn sie es denn überhaupt machen. Dann haben wir eben noch die Unterdiagnostizierten.

So haben wir einfach eine riesige Dunkelziffer, die wir klar benennen können.

Wie ich vorhin schon gesagt habe, ich finde es sehr gut, wenn man mit dem CCC arbeitet, aber entweder muss man halt entsprechend relativieren im Bericht. Das ist nicht die Prävalenz, das sind die registrierten Fälle. Das ist einfach etwas anderes. So viele Fälle haben wir und so viele Fälle haben wir registriert. Das finde ich einfach richtig.

Moderator Jürgen Windeler: Danke. – Frau Behrends hatte sich erst gemeldet. Dann kommt Frau Ebel.

Uta Behrends: Ein Punkt knüpft an das gerade Gesagte an, dass man, glaube ich, jetzt nicht die Zahlen aus bestimmten Studien so valide herziehen darf, um daraus jetzt Zahlen aus Deutschland in das Fazit zu übernehmen.

Das zweite Anliegen, das ich noch habe, ist, dass man sich wirklich nicht nur um die Untergrenzen bemüht, sondern auch um die Obergrenzen, weil das für uns in der Versorgungsforschung und auch für die Politik einfach ein wichtiger Punkt ist. Deswegen hatte ich zum Beispiel noch die Studie von Jason 2020 eingebracht, die mit 0,75 für die Kinder und Jugendlichen in Amerika rechnen. Da, finde ich, lohnt es sich, differenziert hinzugucken, das, was Sie anmerkten, die Altersstratifizierung schon mal so hingehend weiterzubearbeiten, dass wahrscheinlich die 15- bis 17-Jährigen überschätzt sind, dass auch 0,75 vielleicht möglicherweise, weil der kaukasische Anteil bei uns höher ist, überschätzt ist und dass das sicherlich allerhöchstens höchstwahrscheinlich eine Obergrenze darstellt. Also, die differenzierte Betrachtung in beide Richtungen, will ich damit sagen, ist, glaube ich, wichtig.

Ein dritter Punkt ist, dass ich noch mal die Roessler-et-al.-Studie in PLOS Medicine mit ins Spiel bringen wollte, die kürzlich publiziert wurde, nachdem sie ein Jahr online war, die zumindest Krankenhausdaten, die 93.3, für alle Altersgruppen liefert. Auch die wird aus den vielgenannten Gründen, Dunkelziffer, Fehl- und falsche Diagnosen, nicht zuverlässig sein, aber wichtige Anhaltspunkte für Deutschland geben zu den Raten jährlich von Menschen mit und ohne COVID und der deutlichen Zunahme der Diagnose in der Population nach COVID. Das sind, denke ich, ganz wichtige Daten für die Prävalenzschätzungen.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. – Frau Ebel hat zurückgezogen. Dann habe ich eine Wortmeldung von Herrn Renz-Polster.

Herbert Renz-Polster: Ich wollte noch Erfahrungen beitragen. Wenn meine ärztlichen Kollegen und Kolleginnen ganz klar nach diagnostischen Kriterien objektiv vorliegende

ME/CFS-Patienten in ihrer Praxis hätten, würden neun von zehn von denen nicht die entsprechende Diagnose stellen. Es kann auch sein, dass es nur acht von zehn sind, aber das liegt einfach daran, dass sehr viele unserer Kolleginnen die Krankheit nicht kennen oder sie nicht richtig klassifizieren können. Deshalb rate ich einfach davon ab, dass wir auf ärztliche Diagnosen oder den entsprechenden Codes beruhende Studien als Mittelwert oder als den richtigen Wert betrachten. Wir müssten dann wirklich sagen, das sind absolute Untergrenzen. Das dazu.

Moderator Jürgen Windeler: Okay, vielen Dank. – Jetzt kommt Frau Gioia.

Anke Gioia: Aus Patientensicht einmal: Ich habe die Diagnose ME/CFS tatsächlich bekommen, im Durchschnitt sogar relativ früh, nach ca. einem knappen Jahr Krankheit, mit der inständigen Bitte von dem diagnostizierenden Arzt, diese Diagnose nicht weiterzusagen. Das heißt, die tauchte auch nicht im Arztbrief auf. Es wurde mir gesagt: „Eindeutig haben Sie ME/CFS. Bitte sagen Sie es nicht weiter, erzählen Sie es bitte auch nicht anderen Kollegen, dass Sie diese Diagnose bekommen haben. Sie werden nicht ernst genommen. Sie werden weggesteckt in eine bestimmte Schublade“. Ich weiß gar nicht, ich ob ich irgendwo wirklich auf einem Arztbrief „G.93.3.“ stehen habe, vielleicht auf zwei oder so etwas, aber ansonsten ist die Diagnose nicht bekannt und wenn, dann wird sie nicht ernst genommen.

Also, Prävalenz, es gibt ich weiß nicht wie viele Patienten, die auch selber gar nicht die Krankheit kennen, obwohl sie sie haben. Da müsste wirklich erst mal eine ganz klare flächendeckende Aufklärung an alle behandelnden Ärzte rausgehen und vollkommen klargemacht werden, um welche Krankheit es hier geht, damit das dann eindeutig diagnostiziert werden kann. Das findet nicht statt.

Moderator Jürgen Windeler: Vielen Dank. – Ich würde gerne noch mal einmal kurz … Nein, lasse ich, die Zeit ist etwas fortgeschritten. Ich würde vorschlagen, dass wir, wenn jetzt keine anderen Wortmeldungen mehr sind – sehe ich nicht –, zu TOP 3 kommen. Den schaffen wir noch vor der Pause, und dann machen wir eine Pause.

Sebastian Grümer: Darf ich ganz kurz dazwischengehen?

Moderator Jürgen Windeler: Ja, sorry.

Sebastian Grümer: Ich habe noch eine Anschlussfrage.

Moderator Jürgen Windeler: Bitte.

Sebastian Grümer: Und zwar wurde das Wort „Dunkelziffer“ häufiger angesprochen. Uns allen ist, glaube ich, bewusst, Dunkelziffer ist Dunkelziffer. Man weiß nicht genau, wie sie ist. Trotzdem wurde sie in vielen Stellungnahmen tatsächlich konkret benannt. Es sind Zahlen

genannt worden von 80 % Dunkelziffer bis hin zu 94 % Dunkelziffer. Hier hatten wir die vielleicht etwas provozierende Rückfrage, inwieweit diese Dunkelziffer erhoben wurde und inwieweit Sie der Ansicht sind, dass solche Dunkelziffern, dass solche Schätzungen zu Dunkelziffern eine genauere, validere, zuverlässigere Prognose über die tatsächliche Häufigkeit von Patienten erlauben als die unserer Ansicht nach im Bericht zumindest angeführten hochwertigen epidemiologischen Studien.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Grümer hat die Äußerung ein bisschen als provokant … Das ist natürlich naheliegend, weil Dunkelziffer ist per Definition im Dunkeln. Insofern muss man sich die Frage stellen naheliegender Weise, wo Ihre Einschätzungen herkommen. – Herr Sagelsdorff klärt uns bitte auf.

Jonas Sagelsdorff: Ich glaube, es sagt hier niemand, dass man die Studie von Nacul nicht verwenden kann, sondern man muss einfach ganz klar auszeichnen, was sie aussagt und was sie nicht aussagt. Mir ist insbesondere aufgefallen in der Pressemitteilung des IQWiG, dass hier völlig undifferenziert steht, es gebe 70.000 Patientinnen in Deutschland. Wenn man klar sagt, das ist die absolute Untergrenze, mit der man rechnen kann, das sind die Fälle, die in den Krankenkassen bekannt sind, dann kann man es auch gut machen, aber man muss es einfach auszeichnen als das, was es ist.

Vorhin ist noch kurz die Wartezeit auf die Diagnose gekommen. Wir haben in der Schweiz eine große Umfrage unter den diagnostizierten Patient*innen gemacht. Die Wartezeit auf die Diagnose war im Durchschnitt acht Jahre. Das sagt einfach sehr viel aus. Das lässt keine Schätzung der Dunkelziffer zu, aber das sagt uns, dass wir eine extrem hohe Dunkelziffer haben müssen. Aber, ich glaube, niemand wird hier sagen, man kann die Studie von Nacul gar nicht verwenden. Man muss die Aussage einfach auszeichnen als das, was sie effektiv ist.

Moderator Jürgen Windeler: Vielen Dank. Das war aber auch nicht die Frage, sorry. Über die Frage der Abschätzung der Studie haben wir ja schon gesprochen. Die Frage ist: Welche Indizien, welche Anhaltspunkte, vorzugsweise welche Zahlen oder Publikationen gibt es dazu, die Dunkelziffer irgendwie abzuschätzen? Es geht hier nicht um 10 %, sondern die Stellungnahmen enthalten 80 oder 90 %. Das ist natürlich schon relativ relevant. – Frau Scheibenbogen.

Carmen Scheibenbogen: Ich wollte noch mal ergänzen. Es ist natürlich ganz schwierig, Herr Grümer, so eine Frage gut zu beantworten, denn es wäre ja keine Dunkelziffer, wenn sie nicht im Dunkeln läge. Aber, ich glaube, was uns einen ganz guten Hinweis gibt, ist wieder die praktische Erfahrung. Wenn ich mir anschaue, die Patienten, die zu uns in die Sprechstunde kommen, da sind kaum Patienten dabei, die innerhalb der ersten zwei oder drei Jahre in ihrer Erkrankung sind. Wir haben viele Patienten, die fünf oder zehn Jahre ohne Diagnose waren und die dann von uns bekommen. Das ist der größere Anteil gewesen präpandemisch. Jetzt

sieht es etwas anders aus. Im Rahmen der Pandemie ist doch dieses Krankheitsbild ME/CFS sehr viel mehr ins Bewusstsein gerückt. Ich kenne Luis Nacul gut von dieser European-Gruppe, in der wir beide arbeiten. Dieses Problem hat Herr Nacul genauso adressiert, und das steht ja auch in seiner Publikation. Also, er sagt, er hat mit dieser Studie eigentlich nur gezeigt, was wirklich dokumentiert ist. Und auch er geht von einer ganz großen Dunkelziffer aus. Das sieht in England vielleicht ein bisschen besser aus als bei uns, weil dort ME/CFS eine Erkrankung ist, die etwas mehr bekannt ist. Aber wenn ich einfach mal aus meiner klinischen Erfahrung sagen würde, wie viele Patienten schon eine Diagnose haben und wie viele keine, dann sind das sicher zwei Drittel, die zu uns kommen, die keine Diagnose haben. Vielleicht kann man auf so einer Grundlage eine ganz grobe Dunkelziffer hochrechnen.

Moderator Jürgen Windeler: Vielen Dank. – Ich habe jetzt Herrn Hermisson und dann Frau Behrends.

Joachim Hermisson: Um Dunkelziffern abzuschätzen, braucht man letztlich populationsbasierte Studien. Anders geht das qualitativ nicht. Da haben wir eben sehr beschränkt Daten. Es gibt aber immerhin diese kleinen Studien von Jason. Daher ist das der beste Anhaltspunkt, wenn man mal IQWiG-Terminologieverwenden wollte, wie groß vielleicht so eine Dunkelziffer sein könnte. Für Besseres brauchen wir bessere Daten.

Moderator Jürgen Windeler: Danke. – Frau Behrends.

Uta Behrends: Wenn ich die Dunkelziffer erheben wollte, würde ich es genauso machen wie in Jason 2020, populationsbasiert screenen so gut es eben geht mit Telefonanrufen oder E-Mails und dann herausfiltern, wer die Verdachtskriterien erfüllt, diese Menschen einbestellen, eine sorgfältige Differenzialdiagnostik machen und nach kanadischen Kriterien diagnostizieren. So hat es Jason gemacht und hat eben von den 10.000 Teilnehmern, herausgefischt 42 Betroffene mit ME/CFS, und davon waren 95 % nicht vordiagnostiziert. Genauso würde ich es machen.

Der zweite Punkt, den ich noch kurz erwähnen möchte: Es ist nicht nur so, dass es nichtdiagnostizierte Personen gibt, die wir sehen, sondern auch falschdiagnostizierte Personen. Also, das Schwierige ist bei den Krankenhausdaten, beide Seiten betrachten zu müssen. Die Wahrscheinlichkeit unserer eigenen Erfahrung nach, dass jemand vorher die Diagnose nicht hat, erlaube ich mir abzuschätzen als größer als die, dass er eine falsche Diagnose hat. Wir sehen mehr Betroffene, die nicht diagnostiziert sind, als Betroffene, die fehldiagnostiziert sind, also falsch-positiv diagnostiziert sind.

Moderator Jürgen Windeler: Okay, vielen Dank. – Ich würde den Tagesordnungspunkt jetzt abschließen. Frau Krüger, sorry, aber wir müssen ein bisschen auf die Uhr gucken. Vielleicht können Sie sich zu einem folgenden Tagesordnungspunkt Ihren Punkt noch einbringen.

Ich komme jetzt zu:

2.4.4 Tagesordnungspunkt 3: PEM als ME/CFS-spezifisches Leitsymptom

Das macht wieder Frau Dreck.

Katrin Dreck: Einige Stellungnahmen beschreiben PEM als charakteristisches und kennzeichnendes Symptom für ME/CFS, als Schlüsselsymptom zur Unterscheidung von anderen Ermüdungszuständen sozusagen. Das wird aber auch in anderen Stellungnahmen angezweifelt. PEM sei der Meinung einer Stellungnahme nach wenig spezifisch. Die Betonung von PEM als spezifisches Kennzeichen von CFS sei daher irreführend. Wir fragen uns, wie diese beiden Positionen zu vereinbaren sind.

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es da jemanden, der erläuternd … Frau Behrends.

Uta Behrends: Den Punkt nehme ich sehr gerne auf, weil wir ja täglich versuchen, den im Alltag klarzustellen. Als Onkologen, die wir sind, kennen wir die Fatigue und auch die Belastungsintoleranz gut. Was diese Betroffenen nie mir rückgespiegelt haben, dass es ihnen am nächsten Tag durch eine kleine milde Aktivität schlechter geht. Auch die Kinder- und Jugendpsychiater, eine davon, die mit uns zusammenarbeitet und jeden Patienten sieht, berichten das nicht bei Patientinnen mit Depression als ein typisches Kennzeichen. Das kann mal durch Misunderstanding oder durch anamnestische Schwierigkeiten vielleicht vorkommen, aber wenn man genau hinhört, ist es nicht charakteristisch für die somatoforme Störung, für die Depression, sondern diese Verschlechterung am nächsten Tag sehen wir mit einer großen Spezifität eigentlich nur bei den ME/CFS-Patienten. Auch das hat Jason ja in einer Studie sehr schön untersucht 2018, wo er eine Spezifität von 87 % sieht für die länger als 14 Stunden anhaltende PEM bei sorgfältigster Befragung, die diskriminieren kann Best-off zwischen Multiple Sklerose und ME/CFS. Also, das sehr genau Hinhören, wie lange man noch krank ist nach einer geringen Anstrengung, ist der Punkt. Ich möchte behaupten, dass das in manchen anderen Erhebungen nicht ausreichend berücksichtigt wird. Nur die Verschlechterung nach vier oder acht Stunden diskriminiert ganz sicher nicht.

Moderator Jürgen Windeler: Vielen Dank. – Jetzt habe ich Herrn Henningsen.

Peter Henningsen: Ich würde sagen, dass es eine Hypothese ist, dass PEM so, wie Uta Behrends es gerade beschrieben hat, hochspezifisch ist, dass diese Hypothese aber nicht ausreichend belegt ist, weil es – da lasse ich mich gerne korrigieren – nach meiner Kenntnis keine Studien gibt, die das wirklich über die verschiedenen Fatigue-Syndrome hinweg mit der gleichen Methodik systematisch untersucht haben.

Mich erinnert die ganze Diskussion an etwas, war es beim Fibromyalgie-Syndrom vor Jahren gab. Da wurde auch ein Merkmal – dass PEM-Merkmal ein Schweregradmerkmal ist, ist völlig

unstrittig – als Schweregradmerkmal zum diagnostischen Kriterium gemacht. Das waren bei der Fibromyalgie die Tenderpoints. Da hieß es, wer mindestens elf von 18 definierten Tenderpoints bei 4 kg Druck als positiv angibt, der hat eine Fibromyalgie. Daraufhin wurde das ein diagnostisches Kriterium des American College of Rheumatology 1990. Dann hat man in der Folge gemerkt, es gibt einfach eine ganze Menge von anderen Patienten, die auch genau diese positive Tenderpoints-Zahl haben, und es wurde immer deutlicher, ja, das ist ein Schweregradmerkmal, aber es ist eben nicht spezifisch, es ist gehäuft bei Patienten mit Fibromyalgie, aber nicht spezifisch. Ich würde – das ist jetzt wiederum absolut nur eine Hypothese, aber das ist meine Hypothese – sagen, dass sich das nicht anders darstellen würde mit PEM. PEM würde, wenn man das breit untersucht, besonders häufig bei ME/CFS-Patienten auftreten. Das liegt jetzt schon in der zuletzt gewählten Definition, aber wir würden das mit einem gewissen Prozentsatz anderswo auch finden.

Ich würde sehr dafür plädieren, jetzt zumindest in dieser Form deutlich zu machen, dass es sich hier um Hypothesen handelt, die auch auf klinischen Erfahrungen basieren – ich behaupte nicht, dass die nicht auch eine Plausibilität haben –, dass es eben auch eine andere Hypothese gibt, dass das in diesem Sinne bei anderen schweren Fatigue-Syndromen auch auftreten kann, es also eine alternative Möglichkeit gibt. Ich habe ja der Stellungnahme eine Arbeit, die ich selber jetzt nicht überbewerten würde, weil es sehr wenige Patienten sind, aber trotzdem illustrativ beigelegt, um sehr sorgfältig nach den üblichen Fragebögen und Validierungen PEM bei Patienten mit Cancer-related Fatigueuntersucht wurde und bei einem Prozentsatz dieser Patienten eben auch gefunden wurde. Also, insofern plädiere ich hier sehr für eine ausreichende Evidenzbasis durch vergleichende Studien und wäre bis dahin vorsichtig, eine Hypothese zur Tatsache zu erklären.

Moderator Jürgen Windeler: Vielen Dank. – Frau Behrends hatte sich zuerst gemeldet, und dann geht es weiter mit Frau Ebel, Herrn Sagelsdorff usw. Frau Behrends, bitte.

Uta Behrends: Um das noch mal aufzugreifen, was Peter Henningsen gerade sagte: Es ist unbestritten, dass es die PEM auch bei anderen Erkrankungen gibt. Das ist unbestritten. Ich glaube, es geht uns wirklich darum, dass es die PEM am nächsten Tag wenn, dann deutlich weniger häufig bei anderen Krankheiten gibt und dass das das ist, was diskriminiert. Das geht in der Diskussion einfach immer wieder unter. Erste Daten sprechen dafür, dass diese PEM am nächsten Tag, die lange andauernde PEM, die ja auch nur klinisch relevant ist, weil ich, wenn ich mich am selben Tag erholen kann, am nächsten Tag kein Problem habe, dass das etwas ist, was möglicherweise mit Handkraftmessungen, mit Kernspins durchaus auch abbildbar ist, dass die wiederholte Handkraftmessung mit der mittleren Handkraft nach einer Stunde möglicherweise dafür ein Biomarker sein könnte. Es gibt erste Evidenzen dafür. Wir brauchen mehr Studien – das ist völlig klar –, aber dass wir diskriminieren müssen zwischen PEM und

lange dauernder PEM, ist der entscheidende Punkt. Und ich weiß nicht, ob du sagen wolltest, dass es auch die lange dauernde PEM bei vielen anderen …

Peter Henningsen: Doch.

Uta Behrends: … Erkrankungen gibt. Ich denke, das ist …

Peter Henningsen: Genau das meine ich. Ich stimme dir völlig zu. Darum geht es, um die länger anhaltende. Vielleicht machen wir das mal zusammen, eine breiter angelegte Studie zu machen. Du hast ja jetzt gerade noch mal ein bisschen relativiert, dass es bei anderen Krankheitsbildern vielleicht ein bisschen vorkommen kann. Genau. Ich glaube auch, dass das bei anderen seltener ist, aber es kommt vor, und damit eignet es sich nicht als das hochspezifische diagnostische Kriterium.

Uta Behrends: Wenn ich nur noch den einen Satz sagen darf.

Moderator Jürgen Windeler: Einen Satz.

Uta Behrends: Es hat keiner behauptet, das ist ein Biomarker, eine anamnestische Angabe. Das behauptet keiner. Es geht darum, dass es das anamnestisch bestdiskriminierende Kriterium gibt und wir Biomarker brauchen.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. – Jetzt muss ich eine kurze Zwischenbemerkung machen. Erstens. Frau Behrends, wir haben entsprechende Äußerungen in Stellungnahmen durchaus gelesen, dass es eben quasi das – ich will jetzt nicht „Biomarker“ sagen, weil es irgendwie schon nahe an einem Biomarker ist – hochspezifische Symptom ist.

Jetzt habe ich aber ein anderes Problem. Wir haben fünf vor drei. Wir wollten um drei Pause machen. Das werde ich um fünf Minuten verschieben. Wir haben jetzt noch zehn Minuten, und ich habe jetzt noch Wortmeldungen von Frau Ebel, Herrn Sagelsdorff, Frau Scheibenbogen, Frau Gioia, Herrn Musch, Herrn Henningsen und Frau Hilgert. Ich bitte Sie, insbesondere die ersten, sich so kurzzufassen, dass wir das Ganze in zehn Minuten hinbekommen. Dann haben wir alle eine Gelegenheit, eine ausführliche Erholungspause zu machen. – Jetzt kommt Frau Ebel.

Claudia Ebel: Von meiner Seite auch noch mal: Klar, es gibt auch andere schwere körperliche Erkrankungen, die eine PEM haben. Sie haben ja, Herr Henningsen, die Studie aus dem Bereich der Onkologie zitiert, in der unter anderem 18 Patienten insgesamt eingeschlossen waren. Da möchte ich also ganz klar sagen, die PEM ist ein Diskriminierungsmerkmal zwischen einer psychiatrischen Erkrankung und ME/CFS. Wenn Sie also zum Beispiel den depressiven Patienten sehen, der profitiert von Aktivierungstherapie, von Sport, von körperlicher Bewegung jeglicher Art. Da will ich Sie nur herzlich ermutigen, machen Sie eine Studie mit

CPET-Untersuchungen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen oder im Abstand von 48 Stunden. Dann werden Sie sehen, dass der ME/CFS-Patient – die Daten gibt es ja bereits – in der zweiten CPET-Untersuchung eine deutlich erniedrigte Schwelle hat für die VO2max, also einen frühen Laktatanstieg als Ausdruck seines schweren gestörten Muskelstoffwechsels, und der depressive Patient wird genau dieses nicht erleben. Die Tatsache, dass PEM auch bei anderen schweren Erkrankungen vorkommt, zeigt nicht, dass es bei ME/CFS nun kein Diagnosekriterium ist. Wir wissen, das ist eine klinische Diagnose in der Zusammenschau aller Befunde. Da ist die langdauernde PEM über viele Tage der entscheidende Unterschied zu einer leichten Verschlechterung, wie es das bei anderen Erkrankungen auch gibt. Das muss man sauber differenzieren. Machen Sie gerne eine Vergleichsstudie ME/CFS-Patienten versus depressive Patienten im CPET, dann werden Sie diesen deutlichen Unterschied sehen. Da, glaube ich, können wir ganz sicher sein.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. Jedenfalls muss da offensichtlich eine Studie erst noch gemacht werden. – Herr Sagelsdorff.

Jonas Sagelsdorff: Ich schließe ein bisschen an vorhin an. Die PEM ist nicht etwas, was einfach nur berichtet wird von den Patientinnen, sondern das ist etwas, was mehrfach objektiviert werden konnte. Der Zweitagesherzkreislaufbelastungstest ist da sehr relevant. Ich weiß nicht, ob Herr Henningsen die Studie von Snellet al. gelesen hat, die damals auch sehr relevant war in 2015, dass das IoM gesagt hat, das ist das Kardinalsymptom, sie gehen auch von einer Spezifität aus im IoM-Bericht, wenn man halt die PEM so versteht. Das ist nicht einfach, es geht jemandem schlechter, nachdem diese Person eine Belastung hatte. Es ist klar, dass das bei vielen Krankheiten so ist. Aber wenn man es spezifisch versteht – das schreibt zumindest das IoM –, dass es doch spezifisch ist, wenn man es eng definiert ... Gerade dieser Zweitagesherzkreislaufbelastungstest, diese Ergebnisse konnte noch nie bei einer anderen Krankheit so gezeigt werden. Frau Professor Scheibenbogen hat auch noch andere objektive Nachweise der PEM erwähnt vorher. Das gibt es meines Wissens bei keiner anderen Krankheit, dass man eine messbare PEM hat.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Scheibenbogen direkt.

Carmen Scheibenbogen: Direkt darauf will ich einfach nur noch sagen, es gibt ja inzwischen eine ganze Reihe von Biomarkenuntersuchungen, die zeigen, dass zum Beispiel durch die Freisetzung von einer Vielzahl von Mediatoren, sei es immunologisch, sei es metabolisch, ganz klar nachgewiesen werden kann, dass es auch ein Korrelat für PEM gibt, oder auch die Handkraftmessung. Je niedriger die Handkraft ist, umso mehr korreliert das mit der Schwere der PEM.

Ich will aber noch einen ganz anderen Punkt machen, den ich auch immer wieder in den Diskussionen mit Psychiatern und Psychosomatikern erlebe, nämlich dass die Existenz der

PEM an sich infrage gestellt wird. Ich glaube, das ist das gefährliche, nicht, dass es vielleicht den einen oder anderen Patienten gibt, der auch längere PEM haben kann. Die gibt es in der Tat, zum Beispiel Cancer-Fatigue. Das ist ja auch ein Schwerpunkt von uns. Da sehen wir manchmal auch, dass es Patienten gibt, die eigentlich auch das Vollbild von ME/CFS haben. Möglicherweise gibt es da auch sogar vom Pathomechanismus her Gemeinsamkeiten. Aber das, worauf ich wirklich noch mal Wert lege, ist, es darf nicht in Abrede gestellt werden, dass die PEM ein Kardinalsymptom von ME/CFS ist. Dann passiert etwas ganz Gefährliches. Wenn man das nicht berücksichtigt, dann aktiviert man die Patienten, und das kann zu einer nachhaltigen Verschlechterung führen.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Gioia.

Anke Gioia: Was mich jetzt gerade eben ein bisschen irritiert hat, ist einfach die Gleichsetzung, dass man sagt, okay, ME/CFS und andere Fatigue-Erkrankungen. Ich bin mir nicht sicher, ob ich als ME/CFS-Patientin tatsächlich an Fatigue leide. Ich leide ganz eindeutig an PEM, völlig eindeutig, und ich finde, dass das wirklich der große Unterschied ist zu einer Fatigue oder vielleicht auch einer PEM. Das kann ich jetzt nicht ganz genau beurteilen. Bei anderen Krankheitsbildern ist, dass eine Erholung nichts bringt, dass eine Erholung im Grunde nicht möglich ist, wenn jemand sonst auch PEM hat, das heißt, länger da noch erschöpft ist und sich dann ausruht. Dieses Ausruhen findet bei uns nicht statt.

Okay, ich wollte mich kurzfassen.

Moderator Jürgen Windeler: Das ist Ihnen gelungen. Danke. – Herr Musch hat, wie ich es verstanden habe, zurückgezogen, Herr Henningsen haben wir schon gehört. Frau Hilgart.

Irena Hilgart: Ich bin die Leiterin einer Selbsthilfegruppe. Ich habe halt das Problem, dass in der Praxis … Ich hatte jetzt erst den Herrn Dettmers von den Schmieder-Kliniken gehört, der eben auch PEM mit Chronic Fatigue gleichgesetzt hat und gesagt hat, sie orientieren sich an den MS-Patienten. Da machen sie ein bisschen Pacing, sie bauen ein bisschen die Bewegung auf und immer mehr und immer mehr. Das heißt, die Ärzte verstehen gar nicht den Unterschied zwischen Chronic Fatigue und wirklich PEM. Meine Mutter hat Sklerodermie, die hat garantiert auch Fatigue. Ihr tut Bewegung gut, mir schadet es. Bei mir sind dann auch wirklich stark abweichende Blutwerte messbar. Die TH1-Antwort ist mir um 70 % mal eben runtergefallen, wenn ich zu viel mache. Das ist eben aber ein Wert, der wieder keine Kassenleistung ist.

Moderator Jürgen Windeler: Vielen Dank. – Dann haben wir die Rednerliste jetzt abgearbeitet. Es ist 15:02 Uhr. Dann machen wir jetzt Pause bis 16:00 Uhr.

(Unterbrechung von 15:02 Uhr bis 16:00 Uhr)

Moderator Jürgen Windeler: Dann kann ich Sie zum zweiten Teil begrüßen. Wir waren bei TOP 3 angekommen, das heißt, wir machen jetzt mit TOP 4 weiter. Den wird uns Frau Schulz vorstellen. – Bitte schön.

2.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Kritik an Sensitivitätsanalysen

Anke Schulz: In manchen Stellungnahmen wird Kritik an einem Teil der Sensitivitätsanalysen im Vorbericht geäußert. Können Sie uns bitte diese Kritik an den Analysen näher erläutern? Beispielsweise wird geschrieben, dass der Behandlungseffekt der PEM-Patienten knapp unterhalb der Schwelle der klinischen Relevanz liegen sollte oder weder eine hochwahrscheinliche Überschätzung des Effekts noch eine Relevanzschwelle berücksichtigt wurden. Bitte allgemein oder konkret dazu darlegen, wie die Sensitivitätsanalysen anders durchgeführt werden sollten und welche Erkenntnis dadurch zusätzlich gewonnen würde, also welcher verzerrende Aspekt dadurch untersucht würde.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. Ich denke, die Frage ist klar, und die Antworten bitte im Rahmen eines höchstens fünfminütigen Biostatistikseminarbeitrags, wenn das möglich ist. – Herr Hermisson, bitte.

Joachim Hermisson: Nachdem wir zum Beispiel diesen TOP gemacht haben, es ist ein kleiner Punkt. Es geht darum, diese Sensitivitätsanalysen müssen schlicht die gleiche Methodik verwenden, die auch im Hauptteil für diese Tests verwendet wurden für ihre Analysen und mit gutem Grund. Das hat zwei Teile. Es wird einerseits getestet auf Signifikanz, und andererseits wird getestet auf Relevanz dieser ganzen Ergebnisse. Das heißt, Signifikanz ist klar. Daraus ergibt sich ein p-Wert. Es gibt dann aber eben auch noch diese Relevanzschwelle, die jeweils abgeschätzt wird.

Es ist aus zwei Gründen sehr wichtig, diese Relevanzschwelle in der Analyse zu haben, einerseits, weil man einen relevanten Effekt haben möchte, und andererseits auch deswegen, weil das, wenn überhaupt, die einzige Kontrolle gegen jeglicher Art von Verzerrung ist. Wenn man das nicht hat, dann gibt es in einer hinreichend großen Stichprobe mit auch nur der kleinsten Verzerrung immer sofort ein Ergebnis, dass Sie empfehlen müssten, und das wollen Sie selbst nicht haben.

Nun gehen wir auf die Sensitivitätsanalyse dorthin. Dort teilen Sie das in zwei Gruppen – das ist auch alles richtig –, den PEM- und den Nicht-PEM-Anteil. Wir hatten vorhin schon darüber geredet, dass der Nicht-PEM-Anteil bei PACE sicherlich viel höher ist, aber wenn wir das alles mal hintanstellen und das einfach so weitermachen, wie das bei PACE gemessen worden ist, dann hat man da diese beiden Gruppen. Sie führen dort diese Analyse durch und testen am Ende dann aber nur noch auf Signifikanz. Das heißt, es wird geschaut, ob das plausible Konfidenzintervall um die PEM-Fälle herum dann immer noch die Null nicht überdeckt oder ob sie die Null überdeckt. Eine Relevanzschwelle gibt es jetzt in dieser Sensitivitätsanalyse

plötzlich gar nicht mehr, müsste es aber geben, es wäre also zu testen, ob dieses Konfidenzintervall den von Ihnen angenommenen klinisch relevanten Effekt 0,2 überdeckt oder nicht. In Worten, also jetzt mal ohne die ganze Mathematik dabei, das heißt, ob es schlicht für die PEM-Fälle mit hinreichender Sicherheit einen klinisch relevanten Effekt gibt. Das wäre dann zu testen. Logischerweise kann man das nicht testen, wenn dieser klinisch relevante Effekt in der Sensitivitätsanalyse gar nicht erst auftritt. Es ist aber nicht schwierig, das zu machen und zu korrigieren.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Kohl zunächst.

Matthias Kohl: Ich würde das unterstützen. Man hat alle Freiheiten bei Sensitivitätsanalysen. Natürlich verstehen Sie, Dinge zu untersuchen. Also, ich würde definitiv versuchen, auch die Verzerrung mit einzubauen. Man geht ja davon aus, ich glaube, alle sind der Meinung oder sind sich ziemlich einig, dass diese Studien gewisse Probleme haben. Wir haben den subjektiven Endpunkt, wir haben keine Verblindung, wir haben gewisse Anweisungen, wie man quasi die Patienten hinweisen soll, wie sie sich empfinden sollen oder solche Dinge. Deshalb sehe ich das auch sehr schwierig. Ich gehe von einer Überschätzung der Effekte aus. Von daher frage ich mich generell, also, ich habe es nicht so ganz verstanden, warum diese Sensitivitätsanalyse überhaupt drin ist. Man will das tatsächliche PEM- oder PACE-Ergebnis sozusagen irgendwie reproduzieren, aber wir gehen doch davon aus, dass dieses PACE-Ergebnis ohnehin verzerrt ist. Also, ich habe nicht so richtig verstanden, warum man diese Sensitivitätsanalysen überhaupt haben muss oder haben möchte.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. – Frau Schulz, sind Sie jetzt schlauer?

Anke Schulz: Ich habe auch den Eindruck, es bestehen, glaube ich, Missverständnisse. Ich frage trotzdem einfach noch mal nach. Vielleicht wird es mir dann auch klarer. Wenn geschrieben wird, die sollten unterhalb der PEM-Patienten, Behandlungseffekt sollte unterhalb der Schwelle der klinischen Relevanz angelegt werden, meint man dann numerisch kleiner oder weniger extrem? Also, man hätte ja einen 0,2-Korridor um den Nulleffekt. Wenn man dann meint, numerisch kleiner, unterhalb, könnte das dann auf beiden Seiten kleiner als die 0,2 oder die minus 0,2 liegen? Oder man meint, man sollte das Konfidenzintervall von den Leuten mit PEM komplett innerhalb dieser Schwelle legen, dann wäre auf der negativen Seite mit „unterhalb“ gemeint, das ist weniger extrem als die Relevanzschwelle und wäre dann aber numerisch positiv. Haben Sie dazu eine …

Moderator Jürgen Windeler: Wir versuchen mal eine Verständigung. – Herr Hermisson, bitte.

Joachim Hermisson: Ganz konkret dazu: Natürlich, das 95-%-Konfidenzintervall, das mit Ihren Methoden dort Abgeschätzte um die PEM-Fälle herum müsste außerhalb der Relevanzschwelle liegen, damit wir mit statistisch signifikanter Sicherheit sagen können, auch

für diese Subgruppe gibt es einen relevanten Effekt, nicht innerhalb, also außerhalb dieser Relevanzschwelle. Das ist klar.

Eine ganz kurze Bemerkung noch dazu, was der Kollege Kohl gerade gesagt hat: Es stimmt natürlich völlig. Das ist natürlich nur dann überhaupt notwendig, wenn man zu dem Schluss käme, also man sollte das überhaupt untersuchen. Das ist natürlich für mich die allererste Frage immer gewesen. Ich meine, als Statistiker wissen wir, dass es Studien geben kann – definitiv –, die so stark verzerrt sind, dass man sie nicht auswerten sollte. Das steht, glaube ich, außer Frage. Wenn das so ist, dann muss das an irgendeiner Stelle diskutiert werden, dann muss das an irgendeiner Stelle behandelt werden.

Was auch der Fall ist, dass das im Vorbericht … Ich finde an keiner Stelle eine Diskussion dieses Punktes. Es gibt eine Verzerrungsstärke. Dort können Sie auch keinen Hinweis ableiten, auch keinen Anhaltspunkt, überhaupt gar nichts, einfach gar nichts. Diese Diskussion ist nicht enthalten. Ich weiß nicht, ich sehe kein zweiseitiges Frage-Antwort-Spiel, aber klar, ich hätte dazu natürlich schon ganz gerne irgendwie so eine Idee oder vielleicht eine Antwort von Ihnen, was für Sie ein Hinweis darauf, dass Studien so stark verzerrt sind, dass sie gar nicht mehr ausgewertet werden können, weil da – da können wir unterschiedlicher Meinung sein – bin ich und sind viele andere hier natürlich der Meinung, dass die Verzerrung sehr wahrscheinlich viel stärker ist als die gemessenen Effekte.

Moderator Jürgen Windeler: Ja, gut, das ist jetzt … Wir versuchen im Moment, erst mal einen anderen Punkt zu klären. Zu der …

Joachim Hermisson: Zu der Sensitivitätsanalyse, das beantwortet das „hinreichend“, was ich zuerst gesagt habe.

Moderator Jürgen Windeler: Also, die Frage auch, ob Studien oder wann Studien so stark verzerrt sein können, dass man sie zu gar nichts mehr benutzen kann, ist sicherlich auch allgemein nicht zu geben, aber eine Antwort erwarten Sie auch nicht. Das wird sicherlich von der Studie abhängen. Ich bin nicht so überzeugt davon, dass es … Im Einzelfall kann es schon Studien geben, mit denen man gar nichts anfangen kann, aber die Latte würde ich und würden wir sehr hoch legen.

Joachim Hermisson: Stellen Sie sich mal vor, da würde Homöopathie untersucht oder Teufelsaustreibung oder irgendetwas.

Moderator Jürgen Windeler: Das ist eine völlig andere …

Joachim Hermisson: Dann würden Sie andere Methoden anwenden wollen.

Moderator Jürgen Windeler: Nein.

Joachim Hermisson: Oder Sie finden … Es lassen sich sehr einfach Studien designen mit Fleiß, die so stark verzerrt sind, dass ich auch damit einen Hinweis und Anhaltspunkt finde, wenn Sie dort keine Checks haben.

Moderator Jürgen Windeler: Ja, das stimmt. – Jetzt habe ich Herrn Kohl.

Matthias Kohl: Ich habe ja nur eine kurze Stellungnahme abgegeben, wo es vor allem um die Metaanalyse geht. Ich denke, das ist so ein Henne-Ei-Problem. Wir reden über die Sensitivitätsanalyse, aber wir sollten vorher eigentlich über die Qualität der Studien reden. Sie schreiben ja selber in Ihrem Qualitätsdokument, wo Sie beschreiben, welche Analysen gemacht werden, dass die Metaanalyse bei zwei Studien schon sehr grenzwertig ist. Jetzt haben wir aber zwei Studien, die sehr diskutiert oder sehr kritisiert werden. Man müsste doch vielleicht dann überlegen, kann man ein bias-aware Konfidenzintervall angeben, wäre dann noch irgendwie ein Effekt zu sehen oder nicht? Also, ich sehe das sehr problematisch. Ich habe in den letzten Jahren viele Metaanalysen als Statistiker begleitet, aber Gott sei Dank nie in so einer extremen Situation mit zwei Studien, die dann noch so methodische Schwächen aus verschiedenen Richtungen bekommen oder vermutet werden. Also, da habe ich schon sehr Bedenken, was diese Ergebnisse überhaupt bedeuten. Für mich ist die Sensitivitätsanalyse völlig hinfällig, soweit wäre ich gar nicht gekommen, denn ich hätte vorher gestoppt mit der Analyse. Deshalb, denke ich, muss man schon darüber reden, weil die Sensitivitätsanalyse steht eigentlich gar nicht zur Debatte für mich im gewissen Sinne.

Moderator Jürgen Windeler: Ja, okay, aber Sie haben ja gerade noch mal ausdrücklich gesagt, insbesondere haben Sie gerade für mich beschrieben, wir haben uns diese Daten angeguckt, wir haben uns die Studien angeguckt, wir haben die Literatur der methodischen Kritik ausführlich, und zwar schon für den Vorbericht, bearbeitet. Sie und andere haben in den Stellungnahmen noch mal wieder die gleichen Punkte vorgebracht, die uns alle nicht neu sind. Wir haben und sind – jetzt sage ich es ausdrücklich – für den Vorbericht zu einer abweichenden Einschätzung gekommen. Auf der Basis folgt dann das, was Sie gerade beschrieben haben, nämlich dass wir erstens auf dieser Basis meinten, sinnvollerweise eine Metaanalyse machen zu können, und zweitens – das war dann ein ganz wesentlicher Punkt – noch mal die PEM-Frage anzugehen, die ein zentraler Kritikpunkt gewesen ist, durch die Sensitivitätsanalysen. Dazu haben wir jetzt eine Reihe von Fragen gehabt.

Zu der anderen Frage, ob jetzt die Inhalte der Stellungnahmen, die wir noch mal wieder angucken können und noch mal wieder erwägen werden, uns zu einer Änderung der Studienbewertung führen, kann ich im Moment noch nichts sagen.

Jetzt habe ich Frau Gioia.

Anke Gioia: Das hat mich vorhin einmal etwas irritiert, Herr Windeler, weil Sie ja auch gesagt haben, es geht jetzt darum, was für Interessen verfolgt werden. Was ich jetzt merkwürdig finde, ist, wenn jetzt Patienten – die sind es ja größtenteils – selber sagen, okay, sie hegen da sehr große Zweifel an dem und auch an den Studien, die da verwendet wurden. Was für Interessen verfolgen wir denn? Wollen wir uns bereichern? Hier suchen wirklich Leute verzweifelt nach Hilfe. Es liegt einfach völlig auf der Hand, dass diese Studie, insbesondere die PACE-Studie aus England, aus ganz merkwürdigen Interessen entstanden ist, ganz sicher nicht im Interesse der Patienten. Ich meine, es ist einfach … Wie soll ich es sagen? Ich finde es ganz merkwürdig, dass darüber diskutiert wird, ob die Kritik gerechtfertigt ist, die hier von Betroffenen kommt. Die sagen: Entschuldigung, hier läuft etwas ganz grundlegend falsch. – Und dass dann gesagt wird: Naja, aber statistisch gesehen. – Also, Entschuldigung, ich weiß nicht, auch ein Arzt hat einen Eid geschworen, dass er sagt, er möchte dem Patienten helfen. Wenn er sagt: „10 %, das können wir statistisch wegrechnen, die werden dann halt geschädigt, bringen sich irgendwann um, dann ist es auch wurscht“, das kann ja nicht der Sinn sein von einem unabhängigen Institut, das hier einen Forschungsbericht vorliegt und hier bestimmte Therapieformen empfiehlt und dann auf so eine massive Kritik stößt und sagt: Na gut, statistisch gesehen ist es aber so. – Also, ich wollte einfach nur noch mal ganz kurz den Diskurs in die Richtung bringen, dass wir sagen: Okay, worüber reden wir hier eigentlich? Wir reden hier bestimmt nicht von ein paar verrückten Hanseln, die meinen: Wir sagen jetzt einfach mal, wir haben keine Lust auf Sport und auf Psychoanalyse und deswegen erzählen wir halt irgendwas. Das wollte ich noch mal einwerfen.

Moderator Jürgen Windeler: Okay, vielen Dank. – Frau Behrends.

Uta Behrends: Ich weiß nicht, ob es möglich erscheint, noch mal die Idee aufzugreifen, zu gucken, von was wir eigentlich reden, und noch mal die Seite 148 von Ihrem Bericht einzublenden, damit wir …

Moderator Jürgen Windeler: Nein, das möchten wir jetzt nicht. Das müssen Sie mündlich machen.

Uta Behrends: Okay. Dann fasse ich kurz zusammen: Was man da sieht, sind ja Effekte, die man sehr gut, wenn man diese Patienten betreut, erklären kann dadurch, dass sie häufiger überhaupt Arzt- und Therapeutenkontakt hatten. Und auch in dem GET-Protokoll wurde ja teilweise eingegangen auf Symptome der Patienten, während diejenigen, die in den Kontrollgruppen waren, teilweise nur sehr selten Arztkontakt haben. Ich wollte Sie fragen, ob aus Ihrer Sicht irgendetwas dagegen spricht und – wenn ja – was, dass das wirklich unspezifische Effekte allein durch überhaupt in dem Behandlungsarm sind. Was spricht wirklich dagegen oder für einen Effekt gegenüber diesen unspezifischen Wirkungen von behandelt werden und betreut werden bei so kleinen Beobachtungen?

Moderator Jürgen Windeler: Kann jemand aus der Projektgruppe dazu etwas sagen? – Anscheinend nicht so spontan. Dann würde ich diese Frage, wenn Sie erlauben, Frau Behrends, einfach so aufnehmen und noch mal für uns sozusagen zum Nachdenken und zur Prüfung mitnehmen.

Uta Behrends: Wenn ich darf, würde ich, wenn jetzt keiner etwas dazu sagen kann, einfach noch mal gerne zusammenfassen. Die fraglichen leichten Effekte bestehen bei einer leichten Besserung von Fatigue sozialer Teilhabe und allgemeinem Beschwerdebild im Prinzip bei der CBT. Das sind Dinge, die wirklich durch etwas mehr Zuwendung verständlicherweise erreicht werden, während hingegen Schlafqualität, Schmerzen, Aktivitätslevel, körperliche Funktionen, körperliche Leistungsfähigkeit, kognitive Funktionen und psychischer Status nicht verändert werden, und für GET sieht es noch ungünstiger aus. Das wollte ich hier einfach noch mal sagen. Da ist der einzige Effekt, dass das allgemeine Beschwerdebild auch nach Ihren Analysen sich etwas mit einem Hinweis bessern könnte.

Moderator Jürgen Windeler: Gut. Aber dann würde ich es jetzt tatsächlich bei diesem Hinweis – danke noch mal dafür – erst mal belassen, dass wir den noch mal mitnehmen. – Dann habe ich jetzt Herrn Kohl.

Matthias Kohl: Vielleicht darf man das jetzt so lassen, die Analyse, wie sie ist. Dann wäre das vielleicht von mir eine Anregung. Sie schreiben ja selber, dass das Verzerrungsrisiko hoch ist bei diesen Studien, dass man dann einfach auch Sensitivitätsanalysen macht, indem man Annahmen über Verzerrungen mit einbaut. Ich meine, da kann man ja theoretisch Vieles rechnen mit diesen Analysen, also, warum nicht mal eine kleine, eine mittelgroße, große Verzerrung mit einbauen in so eine Sensitivitätsanalyse, dass man sieht, was das letztendlich für einen Effekt auf das Ergebnis hätte.

Anke Schulz: Wie würden Sie das machen?

Matthias Kohl: Sie haben ja zunächst mal diesen Effekt der Studie. Den kann man ja dann … Ich meine, es gibt ja Untersuchungen, wie groß so ein Verzerrungseffekt ist. Dann würde ich halt eben schauen, eine halbe Standardabweichung, eine Standardabweichung, sozusagen den Effekt reduzieren, den man dann von der PACE-Studie bekommen hat, und halt dann damit die entsprechenden Berechnungen durchführen.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Schulz, das scheint jedenfalls für mich ein verständlicher Vorschlag zu sein. Okay, Frau Schulz nickt. – Frau Hilgart.

Irena Hilgart: Ich möchte mich auch noch mal aus Betroffenensicht melden. Ich war ursprünglich leichtbetroffen. Ich habe Sport gemacht. Ich bin ein aktiver Mensch gewesen. Ich habe auch einen Paragliding-Pilotenschein gemacht. Allerdings ist es tatsächlich so, in meiner Selbsthilfegruppe berichten auch Leichte und Moderate immer wieder davon, dass sie durch

Aktivierungstherapie geschädigt werden. Sie erhalten teilweise dann eben Crashs, sind nicht mehr selber fähig, und sie bekommen ja auch keine Leistungen. Wenn ich jetzt einen Pflegefragebogen beantworte, ich kann meine Hand über den Kopf heben, dann kann ich meine Haare waschen, aber es wird nicht die Frage gestellt, ob mich das schädigt. Es wird auch nicht gefragt, ob mich die Reha schädigt. Ich habe sie auch durchgestanden, aber es hat mich halt langfristig soweit geschädigt, dass ich dann gar nicht mehr arbeiten konnte.

Ich muss einfach mal sagen, wenn es so viele Berichte gibt, und ich denke jetzt nicht, dass sich alle Leute, die geschädigt wurden, in meine Selbsthilfegruppe verirren oder zu Professor Behrends oder Professor Scheibenbogen, dann muss ich mich wirklich fragen: Kann ich mich auf eine Studie verlassen, die so diametral dem gegenüber steht, was wir tagtäglich sehen und erleben, wir auch selber als Betroffene?

Moderator Jürgen Windeler: Vielen Dank. – Ich komme gleich zu den beiden Wortmeldungen. Ich bin gar nicht so sicher, dass das, was wir dort beschrieben haben, diametral dem widerspricht, was Sie als Ihre persönliche oder auch eine von anderen erlebte Situation schildern. Ich bin überhaupt nicht überzeugt, dass das so ist. Was wir beschrieben haben – Frau Behrends hat das eben knapp zusammengefasst –, ist, dass diese Studie in einigen Punkten – wir haben das ausführlich geschrieben – geringfügige Effekte gezeigt hat. Das schließt in keiner Weise aus … Wir haben auch keine Empfehlung ausgesprochen, wenn ich noch mal darauf aufmerksam machen darf, weil es immer überall steht, was wir gar nicht gemacht haben. Das schließt in keiner Weise aus, dass Menschen von dieser Therapie nicht profitieren bzw. es ihnen schlechter geht. Die Frage ist – das kann man der Studie, das haben wir vorhin schon diskutiert, nicht oder jedenfalls nicht gut entnehmen –, inwieweit den Menschen, denen diese Therapie nicht guttut, die sie verschlechtert hat, andere gegenüberstehen, denen sie geholfen hat. Es scheint mir nicht so zu sein, dass es die gar nicht gibt. Ich habe keine Ahnung, wie viele das sind oder ob es sie gibt, meine Hypothese ist, dass es nicht sein kann, dass es sie gar nicht gibt.

Insofern, diese Studie beschreibt einen Ausschnitt, und wir können auch nicht daran vorbei, dass sie diesen Ausschnitt beschreibt. Nachdem wir uns – das haben die beiden statistisch versierten Menschen gesagt – über das Verzerrungspotenzial Gedanken gemacht haben, waren wir im Vorbericht der Auffassung, dass dort ein geringfügiger, kleiner Effekt übrig bleibt. Den nennen wir – das ist unsere Methodik – Anhaltspunkt. Anhaltspunkt ist für uns die niedrigste Sicherheits-, Gewissheitsschwelle, die wir haben, was in keiner Weise damit kollidiert, dass Menschen von dieser Therapie nicht profitieren bzw., wie Sie das beschrieben haben, Schaden nehmen. Und jetzt ist die spannende Frage neben der Methodik der Studie: Wie ist das Verhältnis? Aber ich will da erst mal keinen grundsätzlichen Widerspruch sehen. Diametral unterschiedlich ist das nicht.

Ich sage noch mal: Ich habe irgendwo von hochmögenden Europapolitikern gelesen, wir hätten hier eine Therapie der Wahl formuliert. Das ist kompletter Unsinn, aber die haben wahrscheinlich den Bericht auch nicht gelesen. Wir haben da nichts empfohlen, wir haben gesagt, es gibt einen Anhaltspunkt dafür, genauso wie das NICE gesagt hat, es gibt einen Benefit.

Jetzt kommt Herr Hermisson. Frau Behrends, Sie kommen auch gleich dran, ich habe Ihre grüne Hand gesehen.

Joachim Hermisson: Nur kurzer Kommentar. Herr Windeler, Sie hatten vorher gesagt, es gibt keine gescheiten Kriterien dafür, wann man Studien ausschließen sollte, weil der Verzerrungseffekt groß ist, dass es keinen Sinn mehr macht, sie auszuwerten. Nun gibt es aber schon Kriterien dafür. Immer ist es natürlich so, wenn der Verzerrungseffekt mutmaßlich so groß ist, dass er den gemessenen Therapieeffekt übersteigt, dann macht es sicherlich keinen Sinn. Jetzt ist natürlich die Frage: Wie groß ist dieser mutmaßliche Verzerrungseffekt? Dazu gibt es wiederum Studien. Es gibt Studien, die das untersuchen, wie groß der Verzerrungseffekt ist bei nicht verblindeten Studien subjektiv. Das ist also wissenschaftlich diskutiert. Wir bewegen uns hier nicht auf irgendeinem unbekannten Terrain, sondern das ist diskutiert. Wenn Sie zu anderen Schlüssen kommen in diesen Punkten, dann müssen Sie das zumindest diskutieren in Ihrem Bericht. Es erscheint aber kein Wort davon. Das ist einfach das, was uns fehlt.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. Eine Bemerkung dazu: Sie haben recht, es geht mutmaßlich. Das Problem mit Verzerrungen ist in aller Regel, dass man tatsächlich – die Richtung manchmal schon – das Ausmaß nicht kennt. Und bei den Verblindungen ist es so – das werden Sie wissen, wenn Sie Studien angucken –, wenn wir im Arzneimittelbereich sind, dann haben wir fast überall Verblindungen, wenn wir im nichtmedikamentösen Bereich sind, dann haben wir in der Regel nirgends Verblindungen. Wenn wir die alle sozusagen a priori wegen Verzerrung ausschließen würden, könnten wir keine einzige Therapie mehr positiv bewerten. Also, der Punkt ist – darauf will ich hinaus –, man wird – das ist der Punkt, warum ich sage, es gibt keine allgemeine Antwort auf diese Frage – immer im Einzelfall gucken müssen, was weiß man über die Verzerrung, was weiß man über die mutmaßliche Richtung, was weiß man über ein mutmaßliches Ausmaß. Ich finde den Vorschlag von Herrn Kohl gut, noch mal zur Ergänzung zu gucken, ob man diese Verzerrungen in die Sensitivitätsanalysen einbauen kann, und zu gucken, was kann man da abschätzen. Ansonsten wird man in jedem Einzelfall gucken müssen, welche Verzerrungsquellen es möglicherweise gibt und wie die sich auswirken können.

Joachim Hermisson: Man muss es halt im Lichte der Literatur diskutieren, damit man auf der Höhe der Zeit ist.

Moderator Jürgen Windeler: Genau.

Joachim Hermisson: Das wäre das, was ich erwarten würde und, wenn ich so etwas referieren würde, verlangen würde. Im Lichte der Literatur muss das einfach …

Moderator Jürgen Windeler: Okay, danke. – Jetzt habe ich Herrn Musch.

Sebastian Musch: Wir waren ja eigentlich bei der Sensitivitätsanalyse, aber, ich glaube, die Unterhaltung entwickelt sich gerade so ein bisschen, dass wir nämlich schauen, was haben denn insbesondere die drei eingeschlossenen Studien überhaupt sonst für Verzerrungseffekte. Wir haben gerade auch so ein bisschen darüber gesprochen, ob es eine Schwelle gibt, wo man zu dem Schluss kommt, dass man quasi keine Aussagen mehr auf Basis dieser Daten treffen kann. Ich finde, gerade wenn man sich die PACE-Studie anschaut, dann sind natürlich der PEM-Anteil, den wir diskutiert haben, die Nichtverblindung – gut, das ist der Charakter der Studie, dass man sie nicht verblindet –, dann ist das sicher ein Teil davon. Aber gerade wenn man sich diese Studien anschaut, sieht man ja noch weitere eklatant methodische Mängel. Was ich sehr faszinierend fand, ist insbesondere das Outcomeswitching ein Jahr nach Datenerhebung, das dazu führte, dass sich die Therapieeffekte verdreifacht und vervierfacht haben und sogar so weit kamen, dass 13 % der eingeschlossenen Teilnehmer bereits zum Eintritt der Studie als genesen galten. Das ist nur ein Beispiel. Ein weiteres Beispiel, dass objektive Endpunkte, die ja ermittelt wurden, sehr gut, weil es ist nicht verblindet, aber die objektiven Endpunkte, die ermittelt wurden und eben nicht signifikant waren, die wurden dann eben auch nicht reported. Ich könnte jetzt noch viele weitere Mängel, aufzählen, an denen die Studie leidet.

Moderator Jürgen Windeler: Nein, sorry. Wir haben die Stellungnahmen gelesen.

Sebastian Musch: Deswegen breche ich ab. Genau, mache ich nicht. Der Schluss, zu dem ich komme, ist, dass das IQWiG das als vertretbare wissenschaftliche Praxis hält, weil Sie sich eben auf solche Methoden der Datenerhebung, Datenauswertung berufen, um Nutzenaussagen zu generieren. Das halte ich für sehr fragwürdig und irritiert mich auch von der wissenschaftlichen Herangehensweise.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. – Jetzt würde ich Frau Behrends drannehmen.

Uta Behrends: Herr Windeler, bitte verzeihen Sie mir, dass ich nur für das Protokoll mich nicht falsch zitiert wissen lassen möchte.

Moderator Jürgen Windeler: Okay.

Uta Behrends: Ich habe vorhin nicht sagen wollen, dass man hier sieht, dass die Studie diesen und jenen kleinen Effekt hat, sondern dass man auf Seite 34 die von Ihnen beschriebenen

Effekte sieht, die statistisch diesen Problemen unterliegen, die gerade ausführlich geschildert wurden.

Moderator Jürgen Windeler: Okay.

Uta Behrends: Darum denke ich, diese Studie sagt gar nichts, weil wir nicht wissen, welche Krankheit untersucht wurde.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. Gut, dass Sie es noch mal so klarstellen. Ich habe es auch so gemeint, ich habe es bestimmt nicht ganz klar so ausgedrückt. Okay, danke. – Frau Scheibenbogen.

Carmen Scheibenbogen: Ich wollte auch noch mal auf die besondere Situation hinweisen, die wir hier haben. Das Konzept, dass ME/CFS eine Erkrankung ist, bei der sich Patienten einbilden, sie könnten sich nicht bewegen, und dass sie deswegen quasi so eine graduierte Aktivierungstherapie brauchen, geht ja zurück auf eine Gruppe aus London, die vor etwa 20 Jahren dieses Konzept entwickelt hat und versucht hat, dass mit dem PACE-Trial zu begründen, was ihnen letztendlich misslungen ist, aber sie haben natürlich versucht, irgendwie diese Studie zu retten, und das ist das, worüber wir heute diskutieren. Ich glaube, es ist offensichtlich, wie viele Probleme diese Studie hat, und ich glaube, es ist auch offensichtlich, wie viele Patienten GET stark schädigt. Die wenigen, die davon profitieren – ich glaube, das ist inzwischen auch allen klar geworden –, da besteht ja doch der große Verdacht, dass die gar kein ME/CFS hatten.

Nun ist die Situation ja in Deutschland so, dass es viele psychosomatische Rehaabteilungen gibt und – das hören wir bis heute – dass die nun mal dieses Konzept GET weiterhin im großen Stil umsetzen. Das werden ganz viele Betroffene bestätigen. Das hören wir ja auch tagtäglich. Wir bekommen viele E-Mails. Das zieht sich ja jetzt fort in der Pandemie. Das heißt, auch von den Long-COVID-Betroffenen leidet ein Teil an ME/CFS, und viele leiden an Belastungsintoleranz. Die allermeisten werden diesen umfangreichen IQWiG-Bericht nicht lesen. Die werden die Zusammenfassung lesen, und diese Zusammenfassung wird ihnen recht geben, dass sie so weitermachen wie bisher.

Darauf muss ich auch noch mal hinweisen: Wir sind damit in Deutschland inzwischen isoliert, wenn wir das weiter so machen würden. Nahezu alle Länder haben längst erkannt, dass es falsch ist. Gerade jetzt in der Pandemie ist ja noch mal sehr viel Wissen über Belastungsintoleranz, Pacing, ME/CFS hinzugekommen. Ich denke mal, das Wissen hat sich verzehnfacht in den letzten beiden Jahren. Und auch die WHO und die Bundesärztekammer haben das klar so formuliert und haben abgeraten von GET und empfehlen Pacing. Also, das ist internationaler Konsens. Das heißt, was übrig bleiben wird, wenn der Bericht so in den Endbericht geht, ist, dass es weiter so passieren wird in ganz vielen deutschen Rehakliniken,

dass diese Patienten aktiviert werden, nicht aus Vorsatz, sondern einfach teilweise aus Unwissen.

Und dann steht dann in der Zusammenfassung, dass die Patienten frei entscheiden können. Aber das würde voraussetzen, dass die Patienten aufgeklärt sind und genau wissen, was eigentlich mit ihnen los ist und dass die Aktivierung ihnen schadet. Das ist das große Problem, dass zu Beginn der Erkrankung vielen Erkrankten das nicht klar war. Viele Erkrankte sagen ganz klar: Hätte ich nicht anfangs diese starke Überlastung gehabt, dann hätte sich mein Krankheitszustand nicht noch einmal so verschlechtert. – Es gibt sehr viele, die konnte noch gehen, als sie in die Reha gingen, denn sonst wären sie ja gar nicht in die Reha gegangen, und die sind im Rollstuhl nach Hause gekommen. Es ist leider so, wenn man das übertreibt, dann kann sich ME/CFS nachhaltig verschlechtern, dann kommen die Patienten nie wieder auf diesen Ausgangszustand zurück. Ich glaube, dieses ganze Drumherum muss man mitbeachten, was man eigentlich anrichtet, wenn man aufgrund einer schlechten Studie und schwachen Evidenzen so eine Empfehlung ausspricht. Das kann man überhaupt nicht mit irgendetwas anderem vergleichen.

Ich muss einfach noch ergänzen: Das ist leider ein dunkles Kapitel Medizingeschichte, was GET ist und was da über viele Jahre passiert ist.

Moderator Jürgen Windeler: Gut. Ich sage es jetzt noch mal – es scheinen ja irgendwie doch nicht alle zu hören –: Wir haben keine Empfehlung für GET abgegeben. Das wird auch nicht dadurch besser, Frau Scheibenbogen, dass es immer wieder wiederholt wird. Das ist der eine Punkt.

Der zweite Punkt ist, und das will ich auch noch mal in aller Deutlichkeit sagen: Niemand hier, jedenfalls niemand hier in diesem Institut, das ich leite, ist der Auffassung, dass sich Menschen irgendetwas einbilden. Auch das ist eine Kolportage, die schon öfter gehört habe. Das möchte ich noch mal in aller Form für dieses Institut klarstellen.

Frau Behrends, Sie haben noch ihre grüne Hand oben. Ist das …

Carmen Scheibenbogen: Darf ich vielleicht kurz darauf antworten, Herr Windeler …

Moderator Jürgen Windeler: Ja, bitte.

Carmen Scheibenbogen: … weil mir das sehr wichtig ist? Ich habe nicht gesagt, dass das die Meinung des Instituts ist.

Moderator Jürgen Windeler: Das weiß ich.

Carmen Scheibenbogen: Ich habe das Team sehr schätzen gelernt. Wir haben ja ein Jahr intensiv zusammengearbeitet. Ich habe versucht, klarzumachen, dass das Konzept des GET darauf beruht, dass sich die Patienten … Das ist die Hypothese von Herrn Wessely damals gewesen, dass sich die Patienten einbilden, sie könnten sich nicht belasten. Das ist das Prinzip des GET.

Moderator Jürgen Windeler: Okay, gut. Dann haben wir das klargestellt. Danke. – Jetzt kommt Frau Ebel erst dran.

Claudia Ebel: Ich möchte wieder zurückkehren zu einer eher individuellen Betrachtung, zu grundsätzlichen Überlegungen, welche Anforderungen an Studien gestellt werden sollten. Ich möchte schon, dass auch bei nichtmedikamentösen Verfahren strenge Regeln angelegt werden wie bei Medikamententestungen auch. Beispiel: Da ist vor wenigen Wochen eine Notfallzulassung für ein antivirales Medikament in den USA nicht durchgegangen mit einem objektiven Endpunkt, nämlich Tod oder Leben – da war nichts mit irgendwelchen Fragebögen –, weil die Verblindung nicht ordentlich war bei den Patienten, die über Sonde ernährt wurden, weil dann die Farbe des Verums eine andere war als die des Placebos, und die Mannschaft der Betreuer theoretisch hätte erkennen können, welcher Patient die wahre Substanz bekommt und wer das Placebo bekommt. Deswegen wurde dieses Medikament nicht zugelassen. So streng können Regeln sein.

Ich habe schon durchaus Schwierigkeiten damit, dass natürlich festgestellt wird, dass die praktischen Schwierigkeiten in der Umsetzung, wenn man so eine Studie zu einem nichtmedikamentösen Verfahren konzipiert … Natürlich ist das schwierig, und natürlich ist es eine Herausforderung, sich Maßnahmen zu überlegen, wie man Bias reduziert. Dann ist zum Beispiel eine Möglichkeit, dass – derjenige, der am Ende die Patienten befragt, weiß nicht, welches Verfahren gemacht worden ist – zumindest dort eine Verblindung stattfindet. Aber was auf gar keinen Fall passieren darf, ist, dass die Patienten, die ein Verum bekommen, das sozusagen Bestandteil dieses Verums ist, dass man ihnen erzählt, dass sie jetzt die beste verfügbare Therapie bekommen, dass das das Tollste ist, was man sich vorstellen kann. Wenn man das jetzt auf Medikamentenstudien überträgt, dann ist doch vollkommen klar, dass das so nicht gehen kann. Und dass eine Studie, die ein Ziel hat, nämlich nicht, wir wollen mal probieren, was dem Patienten am besten hilft, sondern wir wollen beweisen, dass unsere Methode und unser Krankheitskonzept, nämlich dass es sich um eine Dekonditionierung handelt und dann fortgesetzt ein Nocebo-Effekt, weil die Patienten Angst vor Bewegung haben, das ist das zugrunde liegende philosophische Konzept der PACE-Studie. Es wurde nicht ergebnisoffen überprüft, ob das stimmt, sondern die Studie wurde so konzipiert, dass am Ende ein Beweis dafür herauskommen sollte. Dazu gehört dann das ganze Spektrum, dass eben nach Ende der Datenerhebung Endpunkte modifiziert wurden. Ja, natürlich, klar, da hat sich keiner vorher die Daten angeguckt.

Übertragen Sie es bitte einfach auf eine Medikamentenstudie, und dann wäre vollkommen klar, dass das inakzeptables wissenschaftliches Verhalten ist und dass das auch nicht rechtfertigt, daraus einen Anhaltspunkt zu generieren, sondern dass man sagen muss, diese Studie hat das Klassenziel nicht erreicht, es muss eine neue gemacht werden. Das ist, glaube ich, der allerwichtigste Punkt dabei. Aus unserer Sicht lässt sich nicht mal ein Anhaltspunkt daraus generieren, wenn eine Studie so durchgeführt wird. Die Faktoren haben wir jetzt Dutzende Male genannt. Die stehen auch überall. Aber dieser Rückschluss ist nicht zulässig. Das ist kein Ergebnis. Übertragen Sie es auf Aderlass, auf Homöopathie. Sie können alle diese Verfahren mit dieser genannten Art von Studien beweisen, dass es einen Effekt hat, und da kriegen Sie auch einen Anhaltspunkt raus. Die Studienqualität ist so schlecht, dass auch der Anhaltspunkt nicht besteht. Das ist unsere Überzeugung.

Moderator Jürgen Windeler: Okay, danke. – Frau Krüger, ich habe den Eindruck nach Ihrem Kommentar, dass sich Ihre Eingabe erledigt hat. Ist das richtig?

Nicole Krüger: Genau.

Moderator Jürgen Windeler: Danke. – Dann kommt Herrn Henningsen dran.

Peter Henningsen: Jetzt waren noch ein paar Punkte, wozu ich auch noch was sagen wollte, dem Konzept für die Anwendung von Psychotherapie oder gestufter Aktivierung läge die Vorstellung zugrunde, die Patienten würden sich ihre Probleme einbilden. Ich kenne die Arbeit, die Sie gerade zitiert haben, Frau Scheibenbogen, nicht, aber ich kenne sehr gut die Arbeiten, die die Gruppe, die den PACE-Trail gemacht haben, und viele andere, die holländische Gruppe um Hans Knoop, der da ja auch sehr aktiv ist ... Das ist nicht deren Vorstellung. Ich glaube, ein entscheidender Punkt ist, dass in dem modernen Konzept, was die Wirksamkeit sowohl von Psychotherapie wie von gestufter Aktivierung angeht, in keinster Weise impliziert ist, Psychotherapie oder gestufte Aktivierung wirkt, weil es eigentlich eine psychisch verursachte Erkrankung sei. Das ist ein Fehlschluss. Psychotherapie – das wissen Sie auch – wirkt auch auf körperliche Symptome bei Patienten mit völlig eindeutigen organischen Erkrankungen wie Multiple Sklerose. Ich glaube überhaupt nicht, dass das das Gleiche ist; das ist nur ein Beispiel. Die beste Wirksamkeit der verbreiteten Fatigue bei Patienten mit MS ist gestufte Aktivierung und Psychotherapie. Also, das nur zum Konzept.

Zu den Nebenwirkungen: Ich nehme es absolut ernst, wenn es gehäuft Berichte über negative Erfahrungen gibt von Betroffenen, aber gleichzeitig gibt es eben auch Auswertungen der PACE-Studie bezüglich der Nebenwirkungen, die nicht gezeigt haben, dass es zu gehäuften Nebenwirkungen unter gestufter Aktivierung gekommen ist. Ich weiß schon, was die Gegenargumente sind, trotzdem ist es erst mal ein Fakt.

Was die Gesamtkritik am PACE-Trial angeht, mit der ich selber null zu tun habe, ist für mich immer eine Frage an die Kritiker, wie sie es sich erklären, dass die Zeitschrift Lancet oder das Funding body MRC diese Studie nicht zurückgezogen hat, bis heute. Eines kann man, glaube ich, immerhin dann sagen: Es gibt wenige Studien, die so genau unter die Lupe genommen worden sind wie die. Ich persönlich behaupte auch nicht, dass die perfekt ist, aber zumindest sind die Mängel, die es in den meisten Studien gibt, nicht so, dass in dieser Form reagiert worden wäre.

Noch mal zur Reha-Behandlung: Was ich tatsächlich sehe, Frau Scheibenbogen, ist, dass gerade in Rehakliniken, auch psychosomatischen Rehakliniken häufig zu schematisch behandelt wird. Das gilt nicht nur für die Behandlung dieses Krankheitsbilds, sondern insgesamt. Dieser Punkt, der ja auch breit diskutiert ist, ist aus meiner Sicht ein wichtiger, dass auch die Verfechter von gestufter Aktivierung immer betonen würden, dass das sehr individuell angepasst werden muss. Im Wesentlichen ist der Unterschied zu dem, was als Pacing bezeichnet wird, der, dass im Prinzip das Ziel einer vermehrten Aktivierung im Raum ist. Wie schnell die geht, in welchen Dosen usw., das ist immer sehr individuell. Dieser Zielaspekt ist ein Unterschied zu dem, was als Pacing-Konzept gilt. Das ist aus meiner Sicht nach wie vor etwas, bei dem wir weiter bessere Studien brauchen, um hier noch mal zu sicheren Erkenntnissen zu kommen.

Es war jetzt verschiedentlich von diesem Suggestiven im PACE-Trial die Rede. Ich meine, man muss es auch immer andersherum sehen. Auch wenn man von vornherein sagt, ME/CFS ist eine unheilbare Erkrankung, das ist auch Suggestion. Ich glaube, in jeder Hinsicht sind wir alle gut beraten, wenn wir hier so breit wie möglich gute Evidenz weiterhin schaffen. Das ist für mich ein Hauptresultat unserer ganzen Diskussion.

Moderator Jürgen Windeler: Vielen Dank. – Ich muss jetzt mal eben, bevor ich die nächsten Wortmeldungen aufrufe, wieder einen kurzen Zwischenstopp machen. Ich möchte jetzt mehr als einen Vorschlag machen, die Diskussion über die Studie jetzt zu beenden. Wir haben die wirklich rauf und runter und mit allen Nebenpunkten im Vorbericht bearbeitet, sind dort zu einem Schluss gekommen, haben jetzt in den Stellungnahmen noch mal wieder Vieles gelesen, was wir schon kannten, und teilweise auch Neues, und werden uns das angucken und werden zu einem neuen Schluss kommen. Wir müssen das jetzt hier nicht – das können wir auch gar nicht – in extenso ausbreiten. Wir haben auch nicht die Zeit. Wir haben noch zwei Tagesordnungspunkte. Insbesondere der nächste ist für das, was Herr Henningsen gerade eben gesagt hat, von sehr großer Bedeutung, eigentlich für alle von großer Bedeutung, nämlich wie die Studien eigentlich aussehen sollen. Das nur mal als Zwischenpunkt.

Ich würde jetzt bitten … Wer ist denn hier noch? – Frau Gioia ist als Nächste, Frau Behrends ist da, Herr Sagelsdorff, Frau Krüger und Herr Musch zu diesem Tagesordnungspunkt, eigentlich hieß er „Sensitivitätsanalysen“. Dann schließe ich den ab, und dann kommen wir

zum TOP 5 und gucken, dass wir dann auch noch unter „Verschiedenes“ den einen oder anderen Punkt klären können und dass wir dann um halb sechs pünktlich Schluss machen.

Jetzt also Frau Gioia, bitte.

Anke Gioia: Direkt dazu. Herr Henningsen, es gibt schon wirklich einen Riesenunterschied zwischen GET und Pacing. Das Ziel ist tatsächlich bei Pacing nicht wirklich eine Steigerung. Das ist leider nicht möglich. Ich habe öfters Berichte gelesen, dass Leute eine Reha angetreten haben, und da wurde gepacet. Sie waren wirklich sehr begeistert und haben gesagt: „Es war toll, ich konnte wieder ein bisschen aktiv werden“ – bis Woche drei. Da ging es dann los. Da kam dann auf einmal diese Steigerung ins Spiel. Das ist eben dieses verheerende Missverständnis zwischen GET und Pacing. Pacing ist eben ein vorsichtiges Herantasten, aber auf keinen Fall eine Steigerung der Aktivität. Das ist eben auch eine Sache, wo ich es geradezu zynisch finde, wenn man sagt, naja, gut, aber wir ermöglichen den Patienten, dass sie selber abbrechen dürfen und das dann sagen dürfen. Das ist aus zwei Gründen überhaupt nicht möglich. Der erste Grund ist, dass man wirklich selber, abgesehen davon, dass man die Diagnose meistens nicht kennt, aber auch wenn man sie kennt – ich weiß es von mir selber, und ich weiß es so gut wie von jedem in meiner Selbsthilfegruppe –, man lehnt die Diagnose ab, man sagt, nein, ich habe den Mist nicht, ich habe kein ME/CFS ... Jeder wehrt sich mit Händen und Füßen dagegen und sagt, okay, wenn ich mich jetzt ein bisschen anstrenge, und der Therapeut sagt das und der Arzt sagt das, und die sagen alle: „Ein bisschen mehr, trauen Sie sich mal wieder etwas zu“, dann glauben wir das aus vollem Herzen, weil wir das unbedingt wollen. Keiner möchte sagen: „Okay, gut, ich werde jetzt nie wieder arbeiten können wie früher“. Wir sagen alle: „Wir versuchen es, auf jeden Fall, klar, super“, und schädigen uns dadurch. Deswegen finde ich es – ich finde kein anderes Adjektiv – wirklich zynisch, wenn man sagt, naja, gut, die Patienten dürfen ja abbrechen. Das ist wirklich nicht möglich.

Ich habe jetzt noch eine Frage. Sie haben gesagt, NICE empfiehlt GET. Da habe ich, glaube ich, etwas falsch verstanden. Soviel ich weiß, wird sowohl GET als auch kognitive Verhaltenstherapie als nicht kurativ abgelehnt. So ist meine Information, dass es eben nicht so ist.

Noch eine kleine Sache wollte ich zur Psychotherapie sagen. Psychotherapie kann helfen, auf jeden Fall, aber es ist jetzt in meinem Fall und eigentlich in fast allen Fällen, die ich kenne, mit ME/CFS rein praktisch nicht möglich ohne eine Überlastung. Wenn ich mir vorstelle, ich müsste jetzt für 50 Minuten irgendwohin, womöglich noch eine Treppe hoch, mich da hinsetzen, dann gibt es eben auch die emotionale Arbeit, die ich da leisten müsste in einer Psychotherapie. Das führt zu einer massiven Überlastung. Also, es ist immer gut, die Psyche in Betracht zu ziehen, aber es steht wirklich im Gegensatz zu dem, was Pacing ist, und dem Bewahren des absolut geringen Energielevels, das man hat, weil man ständig über Grenzen geht, einfach durch die Tatsache, dass man dahingeht und 50 Minuten durchhalten muss.

Okay, Entschuldigung, ich rede schon wieder zu lang. Das war's.

Moderator Jürgen Windeler: Okay, danke. – Herr Sagelsdorff.

Jonas Sagelsdorff: Wir sind jetzt ein bisschen an einem anderen Punkt der Diskussion, aber ich wollte noch mal ganz kurz zurückkommen auf die Frage nach Empfehlung oder Nichtempfehlung. Ich verstehe, dass es vom IQWiG nicht als Empfehlung gemeint ist, aber ich möchte einfach noch mal ganz dringlich sagen, man muss sich bewusst sein, dass es so verstanden werden wird. Und das wird auch zu einer tendenziellen Rehabilitation des PACE-Trials führen. Ich habe jetzt noch so viele Diskussionen mit Rehapersonal usw. über das PACE-Trial. Es wird diese Leute – Frau Scheibenbogen hat es schon gesagt – bestätigen. Es wird als Empfehlung verstanden werden, weil es einen Rückschritt in der Beurteilung des PACE-Trials darstellen wird. Und es wird zu mehr solchen Fehlbehandlungen führen, selbst wenn es nicht als Empfehlung gemeint ist. Ich habe mir die Seite mit der Pressemitteilung angeschaut. Der erste Satz, den ich da sehe neben dem Bild von Herrn Windeler, ist: Wir sehen positive Effekte. – Das kann nicht anders verstanden werden, selbst wenn es nicht so gemeint ist.

Moderator Jürgen Windeler: Okay, danke. – Frau Krüger.

Nicole Krüger: Ich wollte nur ganz kurz auf die Rückmeldung von Herrn Henningsen eingehen, der gesagt hat – jedenfalls habe ich es so verstanden –, wir würden alle behaupten, man wäre auf jeden Fall unheilbar krank. Eigentlich wird ja ganz klar gesagt, in dem Moment, wenn Menschen, die diese Krankheit entwickeln oder diese Symptomatik entwickeln, in der ersten frühen Phase möglichst mit Pacing anfangen würden und sich sehr strikt daran halten würden, dann wäre die Chance umso größer, sogar wieder zu einer Genesung zu kommen. Das Problem ist, dass das bisher überall weltweit nicht zur Anwendung gekommen ist. Es wäre spannend zu sehen, wenn wirklich das durchgezogen würde, wie viele Menschen gar nicht in diese schwere chronische Erkrankung kommen würden. Es gibt immer das Zeitfenster von drei Jahren, das da im Raum steht, wo man sagt, die ersten drei Jahre sind entscheidend, wie man mit dieser Krankheit umgeht. Also, ich würde nicht behaupten, dass alle hier in dieser Runde sagen würden, sie ist komplett immer unheilbar krank, sondern es geht darum, im Moment wurden falsche Therapieoptionen angeboten, die bei allen dazu geführt haben.

Moderator Jürgen Windeler: Okay, danke. – Herr Musch.

Sebastian Musch: Ich wollte auch noch kurz darauf antworten, was Herr Henningsen sagte, weil es war sehr wohl so, dass beim PACE-Trial ein Modell zugrunde lag – so steht es auch in den Manuals für die Kliniker –, dass die Symptome und die Behinderungen von ME/CFS hauptsächlich durch nicht hilfreiche Krankheitsüberzeugungen oder Bewältigungsverfahren aufrechtzuerhalten seien. Das steht da drin. Deswegen ist genau dieser Korpus, dass die Betroffenen sich das einbilden, wenn wir das so salopp sagen, das Grundkonzept, das hinter

dem PACE-Trial steht. Zusätzlich steht auch für die Therapists für die GET-Methode drin, dass selbst, wenn es zu einer Symptomzunahme nach Aktivität kommt, sei das nun mal eine natürliche Reaktion auf Aktivität, und Schmerzen wären nicht gleich Schaden, und man sollte, auch wenn es zu Rückfällen käme, das Aktivitätsniveau unbedingt aufrechterhalten. Das ist die Überzeugung, die hinter dem PACE-Trial steht.

Moderator Jürgen Windeler: Okay, danke. – Frau Hilgart als letzte.

Irena Hilgart: Ich wollte auch noch mal auf Herrn Henningsen eingehen. Es geht ja vielen Ärzten so, dass sie den Unterschied zwischen Graded Exercise Therapy und Pacing nicht kennen. Pacing bedeutet ja, ich kann natürlich mein Aktivitätsniveau steigern innerhalb meiner Grenzen, aber diese Grenzen kann ich nicht über Aktivität erweitern. Das ist ja dieser Unterschied zu Graded Exercise Therapy. Und jetzt haben wir ja auch das Problem, also Professor Steinacker aus der Uniklinik Ulm forscht ja auch daran, und der hat festgestellt, dass die Leute ihre Katecholamine plötzlich nicht mehr richtig abbauen können, und Adrenalin ist ein Katecholamin. Wenn ich mir jetzt vorstelle, ich gehörte auch zu den Leuten, ich habe meine Grenzen gar nicht gemerkt. Das heißt, ich bin automatisch drüber gegangen, ohne es zu merken. Ich habe auch nicht gewusst, was ein Crash ist, wusste auch nicht, dass ich Lähmungserscheinungen hatte oder sonst was, sondern ich habe wirklich gedacht, ich habe eine Depression. Dadurch ist das immer schlimmer geworden. Wenn man Leistung haben will, dann macht man das auch. Also, man hat wirklich als Patient nicht die Wahl, und vor allem, ich merke es nicht. Das heißt, hier muss natürlich eine sorgsame … Und immer dann, wenn quasi Ärzte auch darin bestätigt werden, dass Aktivierung gut ist für uns, egal, ob das eine Empfehlung ist oder nicht, aber wenn ich davon bestätigt werden muss, werden weitere Menschen geschädigt. Und jeder Verlust ist ein tragischer Verlust.

Moderator Jürgen Windeler: Vielen Dank. – Dann würde ich jetzt diesen Tagesordnungspunkt, wenn wir auch ziemlich weit von Sensitivitätsanalysen abgekommen sind, was aber nicht schlimm ist, abschließen wollen.

Uta Behrends: Herr Windeler, ich hatte mich schon ganz lange gemeldet. Ich glaube, ich bin mit meiner grünen Hand wieder etwas untergegangen.

Moderator Jürgen Windeler: Das könnte eventuell sein. Dann sind Sie jetzt dran. Sorry.

Uta Behrends: Das ist meiner Technik geschuldet und nicht dem IQWiG. Sorry.

Ich wollte noch mal kurz sagen: Wenn man diese Patienten, vor allen Dingen Kinder und Jugendliche, tagtäglich vor sich hat, fühlt sich diese Diskussion an manchen Stellen absurd an. Was wollen wir mit dem Bericht erreichen? Was wollen wir auch gegenüber dem Gesundheitsministerium kommunizieren? Geht es uns darum, herauszufinden, ob eine Behandlung, die wahrscheinlich nicht signifikant, vielleicht ein bisschen signifikant dem

kleinsten Teil der ME/CFS-Betroffenen helfen könnte, obwohl wir eigentlich sicher sind, dass die viel dringender brauchen, dass man endlich mal normale Schulmedizin anwendet, statt die Patienten wieder nach Hause zu schicken, weil alles zu komplex ist … Also, das ist jetzt nicht evidenzbasiert, aber ich bin sicher, wenn die eine gescheite Schmerztherapie haben, eine gescheite Schlafhygiene, eine gescheite Kreislauftherapie, eine gute psychologische Unterstützung und alles an Sozialmedizin und Hilfsmitteln und Heilmitteln, die sie brauchen, wenn sie das bekämen, dann hätten wir einen statistisch anderen Effekt als jetzt den, von dem wir gerade sprechen. Das ist das eine.

Auf der anderen Seite: Sollte uns nicht viel mehr interessieren, über den individuellen Schaden hinaus, auch der sozioökonomische Schaden, den wir anrichten, wenn wir eventuell Therapien laut besprechen, einfach laut genug, sodass jeder, der nicht gut zuhört, glaubt, das sei jetzt die Therapie für ME/CFS? Ich glaube, wir richten gerade in der Pandemie, wo wir jetzt lernen, dass die Zahlen mit dem ME/CFS ansteigen, einen erheblichen Schaden an, der nicht mehr einzufangen ist.

Ich möchte das an der Stelle einfach noch mal ausdrücklich sagen: Diese Peanuts, ob das jetzt ein bisschen besser oder ein bisschen schlechter ist, das betrifft überhaupt nur diejenigen, die noch irgendwie in die Schule gehen oder die noch arbeiten, aber die, die zu Hause sind, im Bett liegen oder pflegebedürftig sind, um die muss es doch gehen, wenn wir jetzt Empfehlungen aussprechen. Für die brauchen wir andere Versorgungsstrukturen, angepasste Versorgungsstrukturen. Wir müssen herausfinden, wie wir denen mit Telemedizin, mit aufsuchenden Dingen helfen, die im Fazit überhaupt nicht vorkommen, mit Teleschule Ausbildung angedeihen lassen. Das sind die eigentlichen Fragen. Ich finde allein die Wichtung im Bericht der Themen und die Wichtung der Themen im Fazit gefährlich, um nicht zu sagen, wenn wir das alle jetzt so unterschreiben würden, fahrlässig bezüglich des Schadens, den wir potenziell anrichten.

Moderator Jürgen Windeler: Vielen Dank. Den Punkt, den Sie als Hypothese beschrieben haben, was Schmerztherapie, andere Therapien angeht, da würde ich mich jedenfalls der Hypothese erst mal anschließen. Was den Punkt der Versorgungsdefizite angeht, also, Sie haben gerade Teleschule und ähnliche Dinge angesprochen, dem kann ich mich auch anschließen. Einige Punkte, würde ich denken, sind ein bisschen am Rande oder außerhalb unseres Zuständigkeitsbereichs. Das muss jetzt aber nicht unbedingt bedeuten, dass man das nicht erwähnen kann. Bezüglich eines fahrlässigen Schadens würde ich mich dem im Moment jedenfalls nicht anschließen. Wie gesagt, wir sind im Vorbericht, wir sind im Stellungnahmeverfahren, wir bewerten die Stellungnahmen und machen uns absehbar eine neue oder jedenfalls geänderte Meinung, wie immer die aussehen wird.

Wenn jetzt noch zwei Wortmeldungen sind, dann würde ich die noch nehmen. Frau Höfel und Klaus Koch, aber bitte kurz und nicht neue Diskussionen anstoßen an dieser Stelle. Ich möchte

gerne noch den nächsten Punkt machen. Ich möchte gerne noch … Wir haben im Berichtsplan – Entschuldigung, wenn ich das kurz einschiebe – schon darüber gesprochen, wie gute Studien aussehen müssen. Wir ergehen uns sehr ausführlich darin, dass die Studien alle so schlecht sind. Ich würde gerne 15 Minuten oder so etwas investieren, um einen Austausch zu machen, um zu hören, wie denn nun eigentlich gute Studien aussehen müssen, die – ich weiß nicht, wann sie fertig sind, in fünf Jahren oder so – einem sorgfältigen Blick standhalten. – Jetzt kommt Frau Höfel.

Lea Höfel: Jetzt haben Sie mir natürlich den Wind ganz schön aus den Segeln genommen.

Moderator Jürgen Windeler: Schade, das wollte ich nicht.

Lea Höfel: Ich wollte Frau Behrends in allem zustimmen. Genau. Ich wollte einfach auch noch mal einbringen, dass ich mich gefragt habe, wo führt momentan unsere Diskussion hin, weil auch ich mich – die Einleitung von Frau Behrends, wenn man die Patienten sieht – frage, über was wir hier diskutieren, wenn man ein paar Mal welche gesehen hat, die einem komplett wegkippen und monatelang nicht mehr aus dem Bett kommen, weil eine Diskussion ist: Was ist GET, und was ist Pacing? Das ist wirklich schwierig, zu ertragen, da zuzuhören, muss ich ganz ehrlich sagen, weil wir – auch da stimme ich Frau Behrends zu – dem Patienten wirklich schaden können. Leider haben wir die Erfahrung gemacht. Deswegen wäre einfach mein Wunsch – was sind die Studien, was müssen wir machen? –, die Leute zu fragen, die die Erfahrung damit haben.

Ich möchte aber hier bitte für das Protokoll auch noch mal betonen, dass 90 bis 95 % der Patienten besser wurden, nicht dass im Protokoll am Ende steht, die wurden alle schlecht in Garmisch.

Wir müssen gucken, wie wir den Patienten bestmöglich nicht schaden. Ich habe es ein paar Kollegen zum Lesen gegeben, und einige hätten halt, obwohl wir uns mit dem Erkrankungsbild auskennen, es dahin gehend interpretiert, dass wohl jetzt GET doch gut ist. Das ist hoffentlich unser aller Ziel, dass wir das vermeiden. Da wünsche ich mir, dass wir jetzt gemeinsam überlegen, was wir da an Studien auf die Beine stellen können. Wir machen gerne mit. Wir haben die Patienten wochenlang vor Ort.

Moderator Jürgen Windeler: Vielen Dank. – Dann möchte ich doch noch eine Anmerkung gerne machen. So viel ehrliches Verständnis ich für Ihre Sichtweise und für Ihre Expertise und für Ihre Erfahrung habe, die Sie auch sehr authentisch hier vortragen, möchte ich Sie auch ausdrücklich bitten, ein Verständnis für unsere Sichtweise zu haben. Alles, was Sie beschreiben, ist, soweit ich das jetzt überblicke – die Projektgruppe mag mich gleich korrigieren –, nur sehr rudimentär niedergelegt und für uns verwertbar nachzulesen. Dann haben wir natürlich ein Problem. Dann müssen wir ein bisschen gucken – vielleicht kommen

wir beim nächsten Punkt dazu –, wie wir die Ansprüche, die wir nun mal haben und die wir auch aufgrund unserer Aufgabe haben, nämlich uns Studien anzugucken, Daten anzugucken, Zahlen anzugucken in letzter Konsequenz, und Ihre Ansprüche und Ihre Erfahrungen, die ich – das habe ich schon ausdrücklich gesagt – sehr ernst nehme, irgendwie zusammenbringen können. Dabei belasse ich es mal. – Klaus Koch.

Klaus Koch: Danke, Jürgen, du hast den Punkt angesprochen, den ich auch angesprochen hätte. Ich habe dem jetzt nichts hinzuzufügen, außer, dass an solchen Stellen sozusagen die Wahrnehmung unseres Berichts und des kleinen Bisschens, was wir da zu GET formuliert haben, und die Art und Weise, wie das von Ihnen aufgenommen wurde in der Gruppe, natürlich auch dem Problem in Ihrem Reflex entgegengestanden hat, genau an der Stelle konstruktiv über neue Studien zu sprechen, wo wir jetzt vielleicht gleich hinkommen. Aber das ist eigentlich jetzt mein Übergang zum nächsten Tagesordnungspunkt.

Moderator Jürgen Windeler: Aber ich sehe noch eine grüne Hand. Frau Behrends.

Uta Behrends: Ich wollte gerne zum nächsten Punkt kommen, wenn ich darf.

Moderator Jürgen Windeler: Dann machen wir das doch. Wir kommen jetzt zu

2.4.6 Tagesordnungspunkt 5: Anforderungen an hochwertige Studien zu ME/CFS / PICO hochwertiger Studien

Ich weiß jetzt gar nicht, Herr Grümer, ich glaube, wir brauchen jetzt keine Einleitung dafür. Wir wissen, glaube ich, alle, worüber wir reden wollen.

Sebastian Grümer: Ich trete gerne zurück von meinen zwei Minuten Redezeit.

Moderator Jürgen Windeler: Wunderbar, perfekt. – Ich würde dann direkt Frau Behrends bitten, einige Eckpunkte zu formulieren, wie denn gute Studien aussehen können.

Uta Behrends: Ich sage mal so, ich habe eingangs schon erwähnt, dass Frau Scheibenbogen und ich eigentlich Onkologen sind. Das heißt, wir haben viele Jahre von evidenzbasierter Medizin hinter uns und damit auch Gott sei Dank viele Menschen gut behandeln können. Wir haben versucht, das zu übertragen. Der erste Gedanke, der uns kam, war, wir brauchen ein Register, das sehr genau phänotypisiert. Um zu versuchen, irgendwelche Subgruppen von Entitäten zu erfassen, brauchen wir hier diese sehr feingranuläre Phänotypisierung. Das hat Gott sei Dank ja auch das Bundesgesundheitsministerium sofort als einen guten Ansatz angesehen und uns daraufhin jetzt seit Ende 2020 mit so einem deutschen Register so unterstützt, dass man gut loslegen kann. Das erfasst die psychischen und die körperlichen und die funktionellen und die bildgebenden, alle Aspekte höchst feingranulär mit einem Datensatz, von dem wir annehmen dürfen, und auch Therapieverfahren und deren

Auswirkungen, dass er uns allein beobachtend und phänotypisierend bereits wertvolle Informationen im nächsten Jahr liefert. Also, da werden, denke ich, mehr als 200, 300 – ich kann es nicht sagen – Patienten auf jeden Fall erfasst, jeden Alters. Das ist der erste Punkt, rein deskriptiv.

Der zweite Punkt ist natürlich, dass wir jetzt Medikamentenstudien brauchen, die einfach die einzelnen Hypothesen noch mal abarbeiten, die immunologischen Hypothesen, die Gefäßhypothesen, übrigens immer mit der Annahme, dass wahrscheinlich doch verschiedene Dinge zusammenspielen und man auch mehrere Dinge braucht. Da wäre es sehr viel mehr an Frau Scheibenbogens Rolle als an meiner, aber wir machen es zusammen, eben genau dieses nationale klinische Studienkonzept, das, was wir uns auch international wünschen, dass man nämlich die Patienten, bevor man sie in die Studie einschließt, hervorragend phänotypisiert, dass man dann zusätzlich neben der Beobachtung der Effekte, die mit einem konsentierten Outcomeprotokoll von vorne bis hinten von allen Disziplinen verabschiedet sind, beobachtet und gleichzeitig Biomarker misst, sowohl Biomarker in der bildgebenden als auch in der funktionellen als auch in der blutanalytischen Ebene. Das ist das, was jetzt das Bundeswissenschaftsministerium ebenfalls mit diesen 10 Millionen auch anerkannt hat.

Wir waren vorhin übrigens bei den Experten. Ich meine, man muss sagen, auch bei Lancet gibt es vielleicht Gutachter, die mal nicht alle Informationen haben. Hier ist es jetzt so, dass zumindest die Bundesregierung diese Ansätze von phänotypisierendem Register und Medikamentenstudien, die auf konsentierten SOPs beruhen, unterstützt, und das freut uns. Das sehen wir auch als Weg. Damit sind wir vielleicht diesmal sogar in Deutschland wieder vorne dran, wo wir bei der Anerkennung der Krankheit eher rückschrittlich sind.

Moderator Jürgen Windeler: Vielen Dank erst mal. – Ich habe jetzt noch Wortmeldungen von Herrn Musch und Frau Krüger. Vielleicht, Herr Grümer, können wir dann sozusagen einen kurzen Zwischenstopp machen, und Sie können noch mal gucken, was wir sozusagen an ergänzenden Informationen eventuell noch haben möchten. – Herr Musch.

Sebastian Musch: Ich wollte noch mal die Brücke schließen von dem, was Frau Höfel und Sie, Herr Windeler, gesagt haben, dass diese persönlichen Geschichten und Einbringungen schwierig aus den Daten hervorgehen. Ich würde dem widersprechen. Ich würde sagen, es gibt Daten dafür. Das sind aber eben Patientenumfragen und -berichte, die jetzt keinem qualifizierten randomized controlled trial standhalten. Ich habe schon vorhin gesagt, warum ich es für schwierig halte, gerade das Schadenspotenzial in so einer Art Studie zu untersuchen.

Wenn wir uns jetzt aber anschauen, was Kriterien an Studien sind, dann, glaube ich, ist das erste, dass wir die Stichprobe sauber ziehen, also dass wir die modernsten Kriterien nutzen, die wir für ME/CFS kennen, die CCC, die ICC, die IoM. Die gibt es ja als validierte Fragebögen, die man nutzen kann. Die CCC wurden auch operationalisiert. Dann gibt es Langfassungen,

Kurzfassungen, für Kinder und Jugendliche separate Fragebögen, die sich sehr gut eignen, um überhaupt die richtige Stichprobe zu ziehen.

Wenn man sich dann anschaut, welche Therapie man eigentlich machen will, dann geht es um die Arzneimittelforschung – Frau Behrends hat es gesagt –, wo man die verschiedenen Pathomechanismen, die man als Hypothese diskutiert, testet und eben aber auch dort die Expert*innen mit einbezieht, die eben wissen, worauf es bei der Erkrankung ankommt, weil es kann sehr schnell dazu führen, dass man bei irgendeinem Interventionsverfahren, wo der Betroffene vielleicht einmal in der Woche in die Klinik fahren muss, dass das schon eine PEM auslöst und dann auch wieder die Ergebnisse verzerrt. Klar, wenn man eine zufällig zugeteilte Kontrollgruppe noch mit einbauen kann, umso besser. Wenn wir uns dann das Outcome anschauen, na klar, objektive Endpunkte sind das Beste, was wir messen können. Da gibt es auch bei ME/CFS einige, die wir heranziehen können, Handkraftmessungen, Schrittzähler, aber auch so Dinge wie Arbeitstage, Fehltage in der Schule, Teilnahme am Unterricht, solche Sachen. Schellong-Test Das kann man alles objektivieren.

Wenn man auf subjektive Endpunkte zurückgreift, dann sollte man aus meiner Sicht zumindest validierte Fragebögen nehmen. Auch die gibt es ja, wo man die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der SF-36 sich anschaut oder auch den Health-related-quality-of-life-Index, die man sich anschauen kann, um auch subjektive Endpunkte messen zu können.

Das war jetzt einmal ein kurzer Abriss über die richtige Auswahl, mit den entsprechenden Fragebögen, mit einer Kontrollgruppe und dann auf die richtigen Outcomes zu gucken, objektiv und/oder subjektiv.

Moderator Jürgen Windeler: Vielen Dank. Das ist erst mal schon ein gutes Spektrum von Kriterien.

Ich würde nur gerne auf einen Punkt eingehen, weil Sie die Patientenumfragen in Kontrast zu RCTs gestellt haben. Das ist gar nicht der Punkt, sondern, natürlich, wenn ich Patientenumfragen mache, dann würde ich erstens erwarten, dass die Einschlusskriterien, was zum Beispiel PEM angeht, definiert sind und auch sichergestellt sind. Und der zweite, viel wichtigere Punkt ist, dass ich keine selektierten Antworten bekomme. Wenn wir vorhin über Verzerrung geredet haben, dann habe ich in aller Regel leider in Patientenumfragen immer eine gravierende Verzerrung. Das ist der Grund, warum Patientenumfragen sicherlich ihren Wert haben, im Sinne von Meinungen von Patienten einzuholen, aber natürlich einen äußerst begrenzten Wert, um quasi ein Spektrum von Meinungen und ein gutes Spektrum an Einschätzungen zu bekommen.

Das war noch mal die Rückmeldung. – Jetzt kommt Frau Krüger.

Nicole Krüger: Ich kann mich meinen Vorrednern Frau Behrends und Herrn Musch anschließen. Sie hatten vorhin aber auch schon angedeutet, dass wir davon ausgehen, dass solche Studien fünf Jahre Laufzeit oder länger benötigen. Deswegen möchte ich noch mal als zusätzlichen Punkt einbringen, dass es sehr sinnvoll wäre, in Ihren Bericht in irgendeiner Form etwas einzubringen, dass wir die Hausärzte mit ins Boot bekommen. Im Moment ist es so, dass die allermeisten Patienten bei den Hausärzten nicht versorgt werden. Dadurch gehen uns ja auch die Patienten verloren, die wir für die Forschung benötigen würden. Das heißt, in den ganzen Überlegungen wäre mir wichtig, dass man sehr früh, jetzt schon anfängt, auch in den Hausarztpraxen zumindest das vorhandene Wissen so zu schulen, dass sich Hausärzte in der Lage fühlen, künftig ihre Patienten mit ME/CFS zu versorgen. Dann kann man immer noch aushalten, dass vielleicht der eine oder andere nicht richtig diagnostiziert ist, aber das würde dann über die Forschung, wenn man versucht, an der Forschungsstudie teilzunehmen, wenn die Punkte von Frau Behrends eingehalten würden, sozusagen dann quasi die Spreu vom Weizen trennen. Im Moment haben wir eine sehr kleine Patientengruppe in Deutschland, die überhaupt bekannt ist, dass sie ME/CFS hat. Daran muss sie dringend etwas ändern.

Moderator Jürgen Windeler: Danke. Die fünf Jahre habe ich ein bisschen aus dem Bauch geschöpft. Eben war von Handkraftmessungen die Rede. Dann brauche ich sicherlich keine fünf Jahre, um sozusagen einen solchen Endpunkt zu beobachten, aber bei bestimmten Endpunkten kann es natürlich auch sein, dass alleine die Beobachtung … Wenn ich mich für die Frage der häufigen Arbeitsfähigkeit interessiere, dann brauche ich sicherlich einen längeren Zeitraum, als wenn ich mich für andere Funktionalitätsendpunkte interessiere. Die fünf Jahre waren sehr gegriffen, gebe ich gerne zu. – Herr Henningsen.

Peter Henningsen: Ich wollte nur noch mal ergänzend zu den Registerstudien sagen: Ich finde das sehr gut. Ich freue mich auch, dass sie eine große Förderung kriegt. Der eine Punkt, ich glaube, ich würde fast annehmen, da sind wir uns einig, dass das wichtig wäre, dass im Sinne eines biopsychosozialen Erfassens dann eben auch die psychosozialen Aspekte genau charakterisiert und phänotypisiert werden.

Und das andere, was ich wichtig fände: Mein Plädoyer wäre, einerseits natürlich strenge Einschlusskriterien für ME/CFS mit PEM-Messungen guter Art usw., aber vergleichend schon auch andere Fatigue-Gruppen untersuchen, zumindest partiell, weil ja auch immer noch im Raum steht, wie das Grundverständnis des Verhältnisses ist. Ist das jetzt letztlich ein dimensionaler Raum – das heißt, ME/CFS ist sozusagen das Schweregradende von etwas, was aber letztlich fließende Übergänge hat –, oder sind das wirklich diskrete Entitäten? Das ist aus meiner Sicht offen. Da wäre es wichtig, solche Register dann auch so anzulegen, dass man potenziell auch zu solchen Fragen was sagen kann.

Uta Behrends: Darf ich darauf gleich antworten?

Moderator Jürgen Windeler: Ja, bitte.

Uta Behrends: Was ganz klar ist – das wissen auch viele im Raum hier –: Wir müssen diese Patienten mit Experten aus der Seelen- und Körpermedizin am selben Tag auf Augenhöhe erst mal primär beurteilen, sonst lernen wir überhaupt nichts. Das machen wir auch. Frau Dr. Stojanov sitzt hier mit im Raum, ist unsere Kinder- und Jugendpsychiaterin. Es läuft alles in Richtung Resilienzuntersuchungen und Risikofaktoruntersuchungen sowohl aus der Psychiatrie als auch aus der internistischen Medizin gleichzeitig, sonst macht es keinen Sinn. So empfehlen wir es ja auch für alle Long-COVID-Einrichtungen. Das ist so und muss ähnlich feingranulär sein.

Jetzt zu den anderen Disease Control Splitter: Das ist auch, finde ich, ein ganz wichtiger Punkt, und der ist uns auch bewusst. Die eine Disease Control sind die leichter betroffenen Post-COVID-Patienten, die sich gerade anbieten, denn da scheint es sich sowohl in der Pädiatrie als auch in der internistischen Medizin abzuzeichnen, dass es wirklich diese unterschiedlichen Gruppen gibt mit kürzerer PEM und längerer PEM, die sich vielleicht auch biologisch und auch im Verlauf unterscheiden könnten. Ich kenne das auch schon vom Pfeifferschen Drüsenfieber. Das ist ja unsere Expertise schon vorher gewesen, vor Long-COVID, auch in Studien, die vom DZIF gefördert werden.

Darüber hinaus arbeiten wir jetzt auch bei diesem wiederum vom BMBF geförderten Projekt immer hin, dass wir auch bei den Biomarkeranalysen gerade in immunologischen Bereich Disease Controls von Multiple Sklerose oder Rheuma oder anderen solchen Krankheiten haben.

Also, Körper- und Seelenmedizin auf Augenhöhe, Disease Controls möglichst breit und dann aber sehr präzise, das, was uns am Herzen liegt, das Kardinalsymptom charakterisieren und abfragen und fordern für alles, was dann kommt, ist das Entscheidende.

Moderator Jürgen Windeler: Ja, wunderbar, danke schön. – Jetzt Frau Ebel.

Claudia Ebel: Ich schließe mich natürlich dem Vorgesagten an, weil da schon sehr viele gute Ideen dabei gewesen sind. Für mich ist es wichtig, dass nicht nur Therapiestudien gemacht werden, sondern dass auch der Pathomechanismus dieser Erkrankung aufgeklärt wird. Das ist einerseits natürlich, wenn man so eine Biobank, so ein Register hat … Zum Teil wird man da vielleicht schon auf entsprechende Gemeinsamkeiten kommen. Aber wir sehen ja gerade, welche fulminanten Entwicklungen es in anderen Bereichen gibt. Mittlerweile ist die entzündlich immunologische Genese bei der Fibromyalgie – wir hatten das Thema vorhin schon – aus den Untersuchungen vom Karolinska Institut sehr prägnant. Wenn man an der richtigen Stelle sucht, wird man – davon sind wir überzeugt – ja auch etwas finden. Dafür ist es natürlich gut, die Population gut zu charakterisieren und dann aber nicht nur Symptome zu

behandeln, sondern tatsächlich die Pathogenese des ganzen Krankheitsbildes aufzuklären, damit wir in Richtung einer kausalen und nicht einer symptomatischen Therapie kommen. Ich denke, das ist sehr wichtig.

Moderator Jürgen Windeler: Okay, danke. – Dann habe ich im Moment keine Wortmeldungen mehr. Herr Grümer, jetzt sind Sie dran, zu gucken, ob Sie noch Informationsbedarf zu bestimmten Punkten haben.

Sebastian Grümer: Ich tue mich fast schwer, nach Frau Behrends Plädoyer mit Kleinigkeiten zu kommen wie genauen Nachfragen zum Komparator. Das könnte ich noch in die Runde werfen und fragen. Hintergrund ist, es wurde in manchen Stellungnahmen Kritik geübt, dass die in Studien verwendeten Komparatoren wie fachärztliche Versorgung nicht geeignet wären, die Interventionseffekte zu zeigen. Das könnte man jetzt noch diskutieren. Ich gebe aber zu, dass das in Anbetracht der Diskussion gerade ein bisschen kleinteilig wäre, aber interessieren würde es mich trotzdem.

Moderator Jürgen Windeler: Ja, und wir haben eine grüne Hand. Das ist immer ein Zeichen dafür, dass wir eine Antwort erwarten können. – Bitte schön, Frau Behrends.

Uta Behrends: Zu den Komparatoren halte ich mich zurück, aber ich wollte noch was anderes, Grundsätzliches sagen. Ich glaube, es muss uns auch interessieren, wie wir die Schwerstkranken, Schwerkranken oder die an der Grenze zur Schwerkrankheit moderat Kranken gut untersuchen können, denn das ist eigentlich die Gretchenfrage, die uns gerade beschäftigt. Wir haben die Studien aufgesetzt in Richtung Register, wir haben sie aufgesetzt in Richtung Medikamente, wir haben sie aufgesetzt in Richtung Pathomechanismus. Es läuft ja alles. Was uns gerade den Kopf zerbricht und schlaflose Nächte bereitet, ist: Wie kriegen wir es hin, dass wir die Patienten nicht durch unsere Interventionsstudien verlieren im Sinne von Drop-out, also, was kann ich dem Patienten eigentlich zumuten, wie kommt der Ort in die Klinik, brauche ich dafür stationäre Betten, weil ich es sonst gar nicht durchführen kann, wer zahlt das, oder muss ich vielleicht zum Patienten nach Hause fahren, wer zahlt das? Das sind die Probleme, die uns gerade beschäftigen, wenn einer nach Hause fährt, wer kann mit diesen Schwerkranken überhaupt welche Art von SOP durchführen? Das sind die eigentlichen Probleme, die uns, glaube ich, jetzt noch beschäftigen müssen, diese Operationalisierung von Studien am schwerstbetroffenen ME/CFS-Patienten, der sicher die Pathologie am besten widerspiegelt, am schwersten zugänglich ist, aber der ist, der uns individuell und sozioökonomisch die größten Kopfschmerzen macht.

Moderator Jürgen Windeler: Ich möchte nur die kurze Rückfrage stellen, weil Sie die Frage gestellt haben, wer das bezahlt: Ist das denn nicht im Rahmen einer Förderung darstellbar?

Uta Behrends: Das ist darstellbar, aber wenn wir uns so viele stationäre Tage … Also, wir hatten … Vielleicht hilft das wirklich mal, wenn man so etwas mal konkret hier widerspiegelt. Wenn man 800.000 Euro für 20 Patienten hat und jetzt doppelt so viele stationäre Tage einbaut, kann die Studie halt gar nicht mehr gefördert werden. Das sind gerade die praktischen Dinge. Mir wird immer klarer, wie eigentlich die Krankheit selbst quasi jegliche Art von Studiendesign erst mal primär zerschießt aufgrund der schweren PEM. Das ist das, was uns beschäftigt: Wie kommen wir dahin, Studien zu machen, die um diese PEM herum überhaupt implementiert werden können und – noch mal ein anderer Gedanke – wo übrigens die Verschlechterung durch PEM im Sinne einer Kontrolle gut abgebildet wird, denn wenn ich einfach nur eine Kontrollgruppe mache, die ich genauso belastet, dann ist es schon wieder vor der Ethik kaum zu rechtfertigen, dass die Kontrollgruppe eigentlich die Therapie nicht kriegt, sondern nur die Studie mit begleitet, aber sicher schlechter wird alleine schon aufgrund des belastenden Studiendesigns? Wissen Sie, was ich meine?

Moderator Jürgen Windeler: Ja.

Uta Behrends: Das sind die Fragen, die uns gerade umtreiben, und weniger all das, was sozusagen uns vorhin viel Zeit gekostet hat.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. – Herr Hermisson.

Joachim Hermisson: Zu den Komparatoren nur ganz kurz: Das Wichtigste ist ja erst mal, dass sichergestellt wird, dass die Kontrollgruppen einen specialized medical care überhaupt bekommen. Das ist ja eine Sache, die auch in Deutschland oder bei uns in Österreich, in fast allen Ländern eine hochgradig schwierige Sache ist. Wer kann denn diese specialized medical care überhaupt leisten? Da gibt es ja fast niemanden. Das ist in den Studien insbesondere klar gewesen. Bei der Janse-Studie gab es schlicht gar keine specialized medical care. Es gab keine. Und die anderen waren eine Warteliste. Die haben gar keine care bekommen. Das ist immer so, und zwar mit absoluter Sicherheit, weil das für 99,9 % aller ME/CFS-Patienten einfach so ist. Wenn es die Möglichkeit gäbe, Leute tatsächlich zu Hause aufzusuchen im Rahmen ihrer PEM-Verträglichkeit, wenn es die Möglichkeit gäbe, dass man in speziellen Ambulanzen die Leute dort hinbekommen könnte und man dann eben auch eine symptomatische Abklärung oder Behandlung macht, dann würde ich durchaus – gegeben, dass es diese Infrastruktur gäbe – die Möglichkeit sehen, dass man damit eine gescheite Kontrollgruppe hinbekommt. Das ist technisch nur nicht so einfach, aber vom Prinzip her. Klar, wenn ein ME/CFS-Patient plötzlich eine wirkliche nichtinterventionelle, aber specialized medical care bekommt, das ist herausgehobene Behandlung, ganz klar, das ist eine valide Kontrollgruppe.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Behrends, kurzer Kommentar dazu.

Uta Behrends: Ich würde, bevor die Zeit abläuft, sehr gerne die Frage stellen, was jetzt das Fazit des IQWiGs zu dieser Veranstaltung ist, um ein Gefühl dafür zu entwickeln, ob wir noch Dinge kommentieren sollten, weil sie vielleicht nicht ausreichend verständlich genug herüberkamen, oder ob alles in unserem Sinne gut transportiert wurde.

Moderator Jürgen Windeler: Das würde ich gleich unter dem letzten Tagesordnungspunkt kurz ansprechen. – Klaus Koch, zu diesem Thema.

Klaus Koch: Der letzte Punkt, den Herr Hermisson und auch Sie, Frau Behrends, angesprochen haben, hat ja mit der Qualität der Versorgung zu tun. Große Teile haben wir ja heute darüber diskutiert, dass die aktuelle Versorgung in Deutschland möglicherweise schadet. Insofern hätte ich jetzt erwartet, dass Sie auch zu Studien Vorschläge machen, also Versorgungsforschung im weitesten Sinne, auch Analyse der bestehenden Versorgung, weil sich daraus ja auch dann Hinweise auf Änderungsbedarf und gerade auf neue Ideen ableiten ließen. Gibt es diese Ideen?

Moderator Jürgen Windeler: Frau Scheibenbogen.

Carmen Scheibenbogen: Dazu würde ich gerne noch ergänzen. Wir haben ja bereits 2020 vom Innovationsfonds eine Förderung bekommen für CFS_CARE. Das ist eine Versorgungsstudie, in der wir versuchen, das umzusetzen, was wir unter Berücksichtigung von PEM und dieser komplexen Erkrankung mit diesen vielen schweren Symptomen mit einer Kontrollgruppe machen. Das heißt, wir stellen die Diagnose möglichst früh in einem interdisziplinären Team, wir geben den Patienten ein individualisiertes Behandlungskonzept mit. Das ist für den Hausarzt eine große Herausforderung, das umzusetzen. Alleine schon als Patient, zu lernen, wie man Pacing umsetzt, das kann man ja nicht einfach in einem kurzen Gespräch klären. Die Patienten gehen also dann in die Bavaria-Klinik nach Kreischa – die haben wir als Partner gewonnen –, und dort werden innerhalb von vier Wochen in einem stationären Aufenthalt all diese Aspekte angesehen. Und was ganz wichtig: Das Element ist dabei – es handelt sich ja überwiegend um junge Menschen im Berufsleben –, dass man schaut, ob man irgendwie die Berufsfähigkeit erhalten kann, sei es mit einem sehr flexiblen Homeoffice für wenige Stunden in der Woche. Alles ist besser, als diese Patienten in Rente zu schicken. Dazu gibt es einen Kontrollarm. Die bekommen die Diagnose auch bei uns, aber die Weiterversorgung bleibt beim Hausarzt, so, wie das in der Vergangenheit schon war, was leider oftmals schlecht oder gar nicht funktioniert. Da werden wir dann im Sommer 2024 hoffentlich Ergebnisse haben.

Aber wir haben schon Zwischenberichte, und wir freuen uns, dass das funktioniert. Das heißt, wir haben von vielen Patienten die positive Rückmeldung, dass es unter sehr vorsichtigen stationären Bedingungen funktioniert, Pacing zu lernen und symptomorientierte Behandlung umzusetzen. Das hilft vielen Patienten. Dieses Gespräch mit dem Arbeitgeber ist sehr positiv. Das haben wir auch schon der DRV Bund zurückgegeben. Es wird im Januar einen Workshop

geben, wozu wir die Rehakliniken alle einladen. Ich denke, das kann man auch schon mitnehmen, dass wir da auf einem ersten Weg sind. Wir wollen ja jetzt nicht noch Jahre warten, denn das Problem, das jetzt auf uns zukommt nach COVID, ist, dass sich die Zahl der ME/CFS-Patienten wahrscheinlich jetzt schon verdoppelt hat. Das kann man zumindest aus der aktuellen Studie von Roessler mit den 30 Millionen KV-Daten schon ablesen.

Moderator Jürgen Windeler: Jetzt habe ich Frau Ebel und Frau Behrends zu diesem Thema. Ich muss Sie jetzt bitten, sich wirklich sehr kurzzufassen, damit ich noch die Frage von Frau Behrends zum Abschluss beantworten kann. – Frau Ebel.

Claudia Ebel: Zum Thema „Versorgungsforschung“: Aus meiner Sicht ist ein wichtiger Punkt Aufmerksamkeit schärfen im ärztlichen Bereich für eine ordentliche Diagnosestellung, zum Beispiel nach kanadischen Kriterien, vor allen Dingen auch in den Rehakliniken, und dann mal systematisch zu erfassen, wie die Abbrecherquote ist. Bisher ist es den Patienten sozusagen vorgeworfen worden, aber dass sie möglicherweise nicht anders konnten mit ihrer Verschlechterung, das ist bisher nicht systematisch erfasst worden. Nur so als Gedankenanstoß.

Moderator Jürgen Windeler: Danke. – Frau Behrends.

Uta Behrends: Ich wollte nur kurz sagen, dass zum Beispiel der bayerische Staat zum einen dieses Post-COVID-Kindernetzwerk fördert, wo wir verschiedene Module drin haben an stationärer Versorgung, an digitaler Kommunikation mit den Kinderärzten, aber auch das Projekt Garmisch wissenschaftlich auswerten im Sinne von Versorgungsforschung. Das bayerische Gesundheitsministerium unterstützt so eine Studie unsererseits, wo Bedarfe und Bedürfnisse sowohl der Betroffenen als auch ihrer Familien, also Geschwister, Eltern und Kinderärzte, abfragen, weil man, denke ich, immer die Patienten fragen muss, wenn man wissen will, was am dringendsten gebraucht wird. Das läuft an Versorgungsstudien und sollte sicherlich zum Schluss auch – in einem Jahr oder so – weiterhelfen.

Moderator Jürgen Windeler: Okay, vielen Dank. – Dann haben wir jetzt, glaube ich, einiges bezüglich sowohl thematische oder Fragestellungsanforderungen als auch an konzeptionellen Anforderungen, was Studien angeht, zusammengetragen. Vielen Dank dafür.

Dann kommen wir nun zu

2.4.7 Tagesordnungspunkt 6: Verschiedenes

Ich komme zur Frage von Frau Behrends, was die Quintessenz dieser Veranstaltung für uns ist. Ich kann ja erst mal nur für mich sprechen, die Projektgruppe kann das gerne ergänzen bzw. mir widersprechen, wenn ich einen falschen Eindruck bekomme.

Nach meiner Einschätzung haben Sie noch mal das, was in den Stellungnahmen steht, bekräftigt, haben einige Details noch mal ergänzt, haben einige Details noch mal erläutert, haben uns einige Hinweise gegeben, wie wir bestimmte Aspekte der Stellungnahmen verstehen können, also, ich denke etwa an die Frage der unterschiedlichen Anforderungen, die wir ganz am Ende diskutiert haben, oder auch die Frage, wie denn diese verschiedenen Prävalenzangaben zu verstehen sind. Da habe ich noch mal einige Einsichten oder Hintergrundinformationen, Einschätzungen mitgenommen.

Ich weiß nicht, ob Ihnen das als Rückmeldung reicht.

Weitere Dinge von Ihnen – das sage ich jetzt mal an dieser Stelle – brauchen wir nicht.

Der weitere Gang wird jetzt sein, dass wir auf dieser Basis des Vorberichts, auf der Basis der Stellungnahmen und auf der Basis der Informationen aus der heutigen Erörterung den Abschlussbericht fertigstellen, den wir im frühen Frühjahr dem BMG zuleiten werden. Das wird der weitere Weg sein.

Ist das etwa die Rückmeldung, Frau Behrends, die Sie – ich weiß nicht, ob inhaltlich, aber jedenfalls strukturell – erwartet haben oder was ganz anderes?

Uta Behrends: Strukturell entspricht es meinen Erwartungen, inhaltlich bin ich ein bisschen enttäuscht, weil ich gehofft hatte, dass Sie sagen, wir haben auch verstanden, dass die Wichtung der Fragestellungen und des Fazits geändert werden muss.

Moderator Jürgen Windeler: Ja. Das verstehe ich, dass Sie da enttäuscht sind. Das werden Sie aber auch von mir an dieser Stelle jetzt auch nicht hören. Das würde ich auch in keiner anderen Erörterung zur irgendeinem anderen Thema sagen. Also, ich äußere mich nicht dazu, wie der Abschlussbericht aussehen wird, um es mal so herum zu sagen. Sie werden vielleicht meinen Äußerungen an verschiedenen Stellen entnommen haben, dass wir im Vorbericht bestimmte Dinge so geschrieben und gesehen haben und dass wir aufgrund der Stellungnahmen uns das noch mal alles sorgfältig angucken werden. Ob wir dann dazu kommen werden – die Hinweise heute waren sehr eindrucksvoll, um es mal so herum zu formulieren, auch die Hinweise auf andere … Sie haben es ja sehr plastisch vorgetragen, dass es auch andere Fragestellungen gibt, dass es vielleicht ... Das ist ja das, was ich so bemerkenswert fand, dass wir einen 300-Seiten-Bericht geschrieben haben und sich die Welt sozusagen um drei Seiten gedreht hat. Die anderen 297 Seiten haben wir jetzt fast gar nicht thematisiert. Ihr Hinweis darauf, dass es zum Beispiel noch andere Fragen und andere Versorgungsprobleme gibt, die man auch noch mal thematisieren könnte – wir können die nicht lösen, aber ansprechen –, fand ich noch mal sehr wertvoll. Aber ich bitte um Nachsicht, ich werde mich jetzt hier nicht dazu positionieren können, wie unser Abschlussbericht an dieser Stelle aussehen wird, auch wenn ich viel Verständnis für Ihre Frage habe.

Uta Behrends: Und ich es sehr vielversprechend finde, was Sie gerade gesagt haben. Jetzt sind wir gespannt.

Moderator Jürgen Windeler: Gut. – Dann frage ich jetzt in die Runde: Gibt es noch Wortmeldungen – jetzt sage ich es ausdrücklich – zum Abschluss der Erörterung? – Das scheint … Alle sind auch ein bisschen – ich jedenfalls – angestrengt, müde, was ich aber jetzt nicht dazu nutzen werde, einen spontanen, abrupten Abbruch zu machen. Aber da ich keine Wortmeldung mehr sehe, danke ich allen, die jetzt die lange, lange Zeit dabei waren, sehr, sehr konzentriert dabei waren, die uns wirklich noch mal geholfen haben, einige Dinge einzuordnen, einige Dinge zu verstehen. Andere Dinge sind – das gebe ich ganz offen zu – noch offengeblieben für mich, aber Vieles haben wir jetzt sortiert. Ich bedanke mich noch mal, wünsche Ihnen an Ihren verschiedenen Stellen, Arbeitsorten und sonstigen Stellen alles Gute. Ich kann Ihnen schon mal an dieser Stelle, wie man es in dieser Situation, in dieser Jahreszeit so tut, frohe Feiertage, einen guten Rutsch oder, wie man hier in dieser Gegend sagt, Übergang ins neue Jahr wünschen. Und noch mal: Vielen Dank.

Anhang A Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

Seite

A.1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen ..... A 3

A.1.1 Deutsche Gesellschaft für ME/CFS e. V. ..... A 3

A.1.2 Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e. V. (DGPM) und Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin e. V. (DKPM) ..... A 103

A.1.3 Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN), Referat Schlafmedizin ..... A 109

A.1.4 Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V. (DGSM), AG Hypersomnie der DGSM ..... A 116

A.1.5 Mandat als Mitglied des Europäischen Parlaments ..... A 123

A.1.6 European ME Coalition ..... A 128

A.1.7 Fatigatio e. V. Bundesverband ME/CFS und Lost Voices Stiftung ..... A 148

A.1.8 Kinderklinik Garmisch-Partenkirchen gGmbH ..... A 171

A.1.9 ME/CFS Elterntreff ..... A 179

A.1.10 MRI chronische Fatigue Centrum für junge Menschen (MCFC), Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin des Klinikums rechts der Isar (MRI) der Technischen Universität München (TUM) ..... A 208

A.1.11 GANZHEITLICH - Praxis für Osteopathie und Heilpraktik ..... A 215

A.1.12 Schweizerische Gesellschaft für ME & CFS ..... A 219

A.1.13 VIRAS ..... A 238

A.2 Stellungnahmen von Privatpersonen ..... A 259

A.2.1 Bader, Judith ..... A 259

A.2.2 Baumgärtner, Anja ..... A 264

A.2.3 Bendig, Torben ..... A 299

A.2.4 Bressan, Susanne ..... A 311

A.2.5 Carius, Sandra ..... A 323

A.2.6 Dahrendorf, Sibylle ..... A 331

A.2.7 Dörr, Iris ..... A 354

A.2.8 Escandell-Reininger, Carmen ..... A 358

A.2.9 Frahs, Helmut ..... A 364

A.2.10 Gärtner, Philipp ..... A 370

A.2.11 Gerisch, Antje ..... A 374

A.2.12 Gioia, Anke I ..... A 378

A.2.13 Gioia, Anke II ..... A 389

A.2.14 Grande, Bettina ..... A 403

A.2.15 Hahn, Bettina ..... A 409
A.2.16 Hammer, Sabine ..... A 422
A.2.17 Heiner, Gerhard ..... A 447
A.2.18 Huber, Rita ..... A 456
A.2.19 Kindlon, Tom ..... A 462
A.2.20 Kohl, Matthias ..... A 466
A.2.21 Landmesser, Bettina ..... A 470
A.2.22 Langer, Susanne ..... A 478
A.2.23 Lauber, Dejan ..... A 481
A.2.24 Lierck, Elena ..... A 488
A.2.25 Mailänder, Lennard ..... A 494
A.2.26 Manegold, Manuel ..... A 503
A.2.27 Mebus, Jannik ..... A 512
A.2.28 Mix, Kati ..... A 529
A.2.29 Renz-Polster, Herbert ..... A 532
A.2.30 Ritter, Susanne ..... A 541
A.2.31 Rohde, Hanna ..... A 548
A.2.32 Schleder, Melanie ..... A 556
A.2.33 Schubach, Elisabeth ..... A 560
A.2.34 Schütz, Sabine ..... A 564
A.2.35 Sell, Silke ..... A 573
A.2.36 Streeck, Jesko ..... A 577
A.2.37 Stumpf, Klaus ..... A 582
A.2.38 Thoma, Frederik ..... A 589
A.2.39 Vink, Mark ..... A 596
A.2.40 v. Steinkeller, Silvia ..... A 624
A.2.41 Weckbecker, Rabea ..... A 628
A.2.42 Wiltgrupp, Karolin ..... A 634

A.1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 Deutsche Gesellschaft für ME/CFS e. V.

Autorinnen und Autoren

- Hattesohl, Daniel
- Musch, Sebastian
- Thoma, Manuel

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Hattesohl, Daniel; Vorsitzender Deutsche Gesellschaft für ME/CFS
Musch, Sebastian; Stellvertretender Vorsitzender Deutsche Gesellschaft für ME/CFS
Thoma, Manuel; Deutsche Gesellschaft für ME/CFS
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☒ **im Namen folgender Institution / Organisation: Deutsche Gesellschaft für ME/CFS e.V.** ☐ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
Fazit (S. iv) und 7 Fazit (S.159)	Textstelle: „Auf Basis der aktuell empfohlenen kanadischen Konsensuskriterien zur Diagnose von ME/CFS liegt die Schätzung zur Prävalenz unter Erwachsenen in Deutschland bei etwa 70 000 Erkrankten. Für Kinder und Jugendliche liegen keine zuverlässigen Zahlen vor.” Anmerkung: Die Prävalenzschätzung von 70.000 erwachsenen ME/CFS-Betroffenen (0,1 % der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland) durch das IQWiG wird mit einer britischen Studie von Nacul et al. [1] vorgenommen, die zwar eine große Stichprobe berücksichtigt, allerdings bereits diagnostizierte ME/CFS-Patient*innen mittels medizinischer Datenbanken der primärärztlichen Versorgung selektiert und anschließend deren Diagnosen durch Gesundheitspersonal bestätigen lässt. Hierbei bleiben ME/CFS-Betroffene ohne Diagnose unberücksichtigt, obwohl 84–91 % der erwachsenen ME/CFS-Patient*innen undiagnostiziert sind [2,3]. Nimmt man vorsichtig eine Dunkelziffer von 80 % an, würde die Studie von Nacul et al. die tatsächliche ME/CFS-Prävalenz bei Erwachsenen um einen Faktor 5 unterschätzen. **Weil die Dunkelziffer so hoch ist, sind Prävalenzstudien auf Basis von Krankenkassendaten oder primärärztlichen Stichproben zur Schätzung der Häufigkeit von ME/CFS nicht geeignet.** Das ärztliche Unwissen über ME/CFS ist groß: Ein Drittel bis die Hälfte der Ärzt*innen erkennt ME/CFS nicht als klinische Entität an [4] und nur 11 % geben an, sie wüssten wie man ME/CFS diagnostiziert [5]. Für eine korrekte Schätzung müssen also Studien herangezogen werden, die bevölkerungsbasiert sind und damit die Dunkelziffer ausleuchten. Lim et al. [6] schlüsseln in ihrer Meta-Analyse zur Prävalenz von

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	ME/CFS nach bevölkerungsbasierten versus primärärztlichen Studien auf und finden einen bedeutsamen Unterschied in der gepoolten Prävalenz von 0,73 % versus 0,21 %. Nacul et al. [1] gehen in der Diskussion ihrer Studie selbst auf das Problem der Untererfassung ein und konstatieren: „(…) the population prevalence rate may be higher than that, as some people may not consult their GPs, or do not receive a diagnosis.“ Die Studie ist auch bei Verwendung der Fukuda-Prävalenz von 0,19 % eine Ausreißer-Studie, wie die Autor*innen selbst feststellen: „The overall prevalence rate of 0.2% in this study, or of 0.19% when only CDC-1994 criteria was used, is in the lower range of the commonly assumed population prevalence for the UK.“ In der Meta-Analyse von Lim et al. [6] wird für die Fukuda-Kriterien eine durchschnittliche Prävalenz von 0,89 % angegeben, dies liegt fast um einen Faktor 5 höher als die 0,19 % von Nacul et al. Zwar wurden in der Studie bisherige Fälle mit unerklärter Fatigue ebenfalls untersucht, hiermit wurden allerdings nur 13 neue ME/CFS-Fälle (4,7 %) aufgedeckt. Dies könnte daran liegen, dass typische Fehldiagnosen bei ME/CFS F-Diagnosen (insbesondere Depression und somatoforme Störung) sind, die hier nicht berücksichtigt wurden. Das Argument, es wurden erfahrene Hausärzt*innen einbezogen, die daher eher ME/CFS diagnostizieren würden, kann zudem ebenfalls nicht überzeugen, da in den allgemeinen universitären Curricula sowie medizinischen Fortbildungen ME/CFS nicht gelehrt wird. ME/CFS-Expertise findet sich meist nur in spezialisierten Zentren oder Ambulanzen. In ME/CFS-Zentren diagnostizierte Fälle wurden in der Studie allerdings zur Schätzung der Prävalenz explizit ausgeschlossen: „Some patients were also recruited from a specialist ME/CFS service in East Anglia, run by GPs with special interest in ME/CFS, and data from these patients are included in some of the analyses, but excluding all analyses leading to prevalence and incidence estimates.“ Dies dürfte die Untererfassung weiter verstärken, da Betroffene mit Verdacht auf ME/CFS sich eher an spezialisierte ME/CFS-Expert*innen als an die Hausarztpraxis wenden. Das IQWiG argumentiert zudem für die Studie von Nacul et al. [1], weil diese die strengeren Kanadischen Konsenskriterien mit Post-Exertional Malaise (PEM) als Pflichtsymptom verwenden würde. Allerdings können epidemiologische Studien mit älteren Diagnosekriterien zur Prävalenzschätzung durchaus verwendet werden, sofern der Anteil an ME/CFS-Betroffenen mit PEM angegeben ist, da PEM eine hohe Spezifität für ME/CFS aufweist. Für die Auswahl einer geeigneten Studie zur Schätzung der Prävalenz von ME/CFS sollte die Methodik (bevölkerungsbasierte

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	versus primärärztliche Stichprobe) vorrangig berücksichtigt werden. Für die erwachsene Bevölkerung eignet sich hierzu Jason et al. [7], da die Studie bevölkerungsbasiert ist, eine große Stichprobe (N = 28.673) berücksichtigt und den Anteil der ME/CFS-Diagnostizierten mit PEM angibt. In der Studie hatten 75 % der mit den Fukuda-Kriterien diagnostizierten ME/CFS-Fälle PEM, sodass die berichtete Prävalenz von 0,422 % auf 0,317 % angepasst werden kann. Damit lässt sich bei 68,6 Mio. erwachsenen Menschen in Deutschland eine Häufigkeit von ca. 217.000 erwachsenen ME/CFS-Betroffenen berechnen. Für Kinder und Jugendliche zwischen 5 und 17 Jahren stellt Jason et al. [8] eine gute Studie zur Schätzung der Prävalenz dar, da sie bevölkerungsbasiert ist, eine große Stichprobe einschließt (N = 10.119) und für eine ME/CFS-Diagnose drei verschiedene Diagnosekriterien (Fukuda, IOM, anhand der Kanadischen Konsensuskriterien (CCC) abgeleitete pädiatrische Kriterien) erfüllt sein müssen, von denen zwei PEM als Pflichtkriterium abfragen. Das IQWiG bemängelt für diese Studie eine fehlende Altersstandardisierung, weshalb im Vorbericht bisher keine Schätzung zur Häufigkeit von ME/CFS bei Kindern und Jugendlichen vorgenommen wird. Auf Anfrage hat Studienautor Prof. Dr. Leonard Jason der Deutschen Gesellschaft für ME/CFS dankenswerterweise die Prävalenzen für die kaukasische Ethnie (N = 6.835) aufgeschlüsselt nach allen Altersklassen zur Verfügung gestellt und einer Veröffentlichung eingewilligt (siehe Tabelle 1). Mit diesen altersklassenspezifischen Prävalenzen lassen sich für Deutschland ca. 51.000 Kinder und Jugendliche zwischen 5 und 17 Jahren mit ME/CFS berechnen. Age distribution for Overall Pediatric Group, Caucasian (N = 6835) *Missing data for 16 participants <table><tr><th>Age (in years)</th><th>Frequency</th></tr><tr><td>5</td><td>204</td></tr><tr><td>6</td><td>224</td></tr><tr><td>7</td><td>333</td></tr><tr><td>8</td><td>377</td></tr><tr><td>9</td><td>430</td></tr><tr><td>10</td><td>527</td></tr><tr><td>11</td><td>551</td></tr><tr><td>12</td><td>622</td></tr><tr><td>13</td><td>667</td></tr><tr><td>14</td><td>721</td></tr><tr><td>15</td><td>739</td></tr><tr><td>16</td><td>762</td></tr><tr><td>17</td><td>662</td></tr></table>Tabelle 1: Häufigkeit der ME/CFS-Fälle pro 100.000 Einwohner nach Altersklassen aufgeschlüsselt für die kaukasische Ethnie (N = 6835).

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Die Daten hat Prof. Leonard Jason, Studienautor von Jason et al. (2020) [8], der Deutschen Gesellschaft für ME/CFS zur Verfügung gestellt und in eine Einreichung mit der Stellungnahme zum IQWiG-Vorbericht sowie in die Veröffentlichung durch das IQWiG eingewilligt. Zusammen mit den erwachsenen Betroffenen ergibt sich eine Zahl von 268.000 ME/CFS-Betroffenen in Deutschland. Diese Schätzung liegt in der Nähe der gepoolten Prävalenz von 0,39 % aus der Meta-Analyse von Lim et al. [6], in die eine kumulative Stichprobengröße aus 46 berücksichtigten Prävalenz-Studien von über einer Millionen Proband*innen geflossen ist. Da die Prävalenzschätzungen präpandemisch sind, ist aufgrund der COVID-19-Pandemie mit einem deutlichen Anstieg der ME/CFS-Zahlen zu rechnen [9,10]. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Da ME/CFS-Patient*innen in bis zu 91 %, bei Kindern sogar in 95 % der Fälle, keine Diagnose erhalten, existiert bei Ermittlungen der Häufigkeit der Erkrankung eine große Dunkelziffer [2,3,8]. Zur Ausleuchtung der Dunkelziffer sind einzig bevölkerungsbasierte Prävalenzstudien geeignet, da diese auch undiagnostizierte ME/CFS-Fälle in der Prävalenzschätzung berücksichtigen. Eine geeignete bevölkerungsbasierte Prävalenzstudie mit einer großen Stichprobe sowie Angabe des Anteils an ME/CFS-Diagnostizierten, die das Leitsymptom Post-Exertional Malaise haben, stellt für Erwachsene [7] dar. In der Studie werden zwar die Fukuda-Kriterien verwendet, allerdings liegt der Anteil der ME/CFS-Fälle mit Post-Exertional Malaise bei 75 %. Die ermittelte Prävalenz von 0,422 % lässt sich somit auf 0,317 % korrigieren. Unter ausschließlicher Berücksichtigung der Fälle mit PEM lässt sich für Deutschland damit eine Häufigkeit von 220.000 erwachsenen ME/CFS-Betroffenen schätzen. Für Kinder und Jugendliche zwischen 5 und 17 Jahren eignet sich zur Schätzung die Studie von Jason et al. [8], da sie bevölkerungsbasiert ist, eine große Stichprobe einschließt und für eine ME/CFS-Diagnose drei Diagnosekriterien (IOM, anhand der CCC modellierte pädiatrische Kriterien, Fukuda) erfüllt sein müssen, von denen zwei Post-Exertional Malaise als Pflichtkriterium abfragen. Auf Anfrage der Deutschen Gesellschaft für ME/CFS hat Studienautor Prof. Dr. Leonard Jason die Prävalenzschätzungen für die kaukasische Ethnie aufgeschlüsselt nach allen Altersklassen zur Verfügung gestellt (siehe Tabelle 1).

<table>
<tr><td>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</td><td>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</td></tr>
<tr><td></td><td>Age distribution for Overall Pediatric Group, Caucasian (N = 6835)
*Missing data for 16 participants
<table>
<tr><th>Age (in years)</th><th>Frequency</th></tr>
<tr><td>5</td><td>204</td></tr>
<tr><td>6</td><td>224</td></tr>
<tr><td>7</td><td>333</td></tr>
<tr><td>8</td><td>377</td></tr>
<tr><td>9</td><td>430</td></tr>
<tr><td>10</td><td>527</td></tr>
<tr><td>11</td><td>551</td></tr>
<tr><td>12</td><td>622</td></tr>
<tr><td>13</td><td>667</td></tr>
<tr><td>14</td><td>721</td></tr>
<tr><td>15</td><td>739</td></tr>
<tr><td>16</td><td>762</td></tr>
<tr><td>17</td><td>662</td></tr>
</table>
Tabelle 1: Häufigkeit der ME/CFS-Fälle pro 100.000 Einwohner nach Altersklassen aufgeschlüsselt für die kaukasische Ethnie (N = 6835).

Damit lassen sich in Deutschland 50.000 Kinder und Jugendliche zwischen 5 und 17 Jahren mit ME/CFS berechnen. Mit den Erwachsenen zusammengenommen leben in Deutschland somit ca. 270.000 ME/CFS-Betroffene.</td></tr>
<tr><td>Fazit (S. v) und 7
Fazit (S. 160)</td><td><u>Textstelle:</u>
„Für Patientinnen und Patienten mit leichtem bis moderatem ME/CFS-Schweregrad ließ sich in den Nutzenbewertungen auf Basis von jeweils 2 randomisierten Studien für einen kurz- und mittelfristigen Zeitraum ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) für einen Nutzen sowohl der CBT als auch der GET im Vergleich zur fachärztlichen Standardversorgung (SMC) feststellen. Für einen längerfristigen Zeitraum (mehr als 15 Monate) liegt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen der CBT bzw. der GET im Vergleich zur SMC vor. Eine Nutzenaussage für die Anwendung der CBT bzw. GET bei Patientinnen und Patienten mit höherem ME/CFS-Schweregrad ist aufgrund fehlender Daten nicht möglich.“

<u>Anmerkung</u>:
Alle drei Studien, auf die sich das IQWiG für seine Nutzenaussagen zu CBT (kognitive Verhaltenstherapie) und GET (ansteigende Aktivierungstherapie) für ME/CFS bezieht, haben schwere methodischen Mängel, u. a. nachträgliches Outcome-Switching, und leiden an hohen Verzerrungseffekten. Beides lässt Nutzenaussagen, die größtenteils auf niedriger Aussagesicherheit fußen und dem internationalen Konsens widersprechen, nicht zu.</td></tr>
</table>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Die allgemeinen methodischen Schwächen von GET/CBT-Studien und ihre mangelhafte Rationale für ME/CFS sind gut bekannt und in der medizinischen Literatur ausführlich diskutiert worden, z. B. von Twisk [11], Kindlon [12] und Vink [13]. PACE, Janse et al. und GETSET wurden ebenso ausführlich kritisiert [14–17] sowie die skandalösen Zustände rund um den PACE-Trial von an die Hundert Wissenschaftler*innen kritisiert [18,19]. Das Kardinalsymptom der Verschlechterung nach Anstrengung (PEM) und die damit zusammenhängende physiologische abnormale Reaktionen auf Aktivität sind bei ME/CFS ausführlich beschrieben [20–22]; allein dies widerspricht schon dem Konzept von GET/CBT, ebenso liegen international Dutzende Umfragen bzw. Tausende Berichte von möglichen Schäden durch GET/CBT für Erkrankte vor (siehe unsere Anmerkung zu 6 (S. 157)). So kommt auch NICE zu dem Schluss: „Do not offer people with ME/CFS: • any programme that […] uses fixed incremental increases in physical activity or exercise, for example, **graded exercise therapy** (see box 4) • physical activity or exercise programmes that are based on deconditioning and exercise avoidance theories as perpetuating ME/CFS.“ [23 S. 33, Hervorhebungen DG ME/CFS] Die CDC kommen zu dem Schluss: „While vigorous aerobic exercise can be beneficial for many chronic illnesses, **patients with ME/CFS do not tolerate such exercise routines**.“[24, Hervorhebungen DG ME/CFS] Sowie: „Best practice: prevent harm! In the past, patients have been advised to be more active without any precautions about PEM. However, studies have demonstrated a lowered anaerobic threshold in patients with ME/CFS, **suggesting impaired aerobic energy metabolism. Increased activity can thus be harmful if it leads to PEM.**“ [25, Hervorhebungen DG ME/CFS] Die WHO schließt sich dem an:

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	„Interventions for [Long COVID] rehabilitation based on fixed incremental increases in the time spent being physically active or **graded exercise**, should not be offered to people experiencing PESE (340).“ [26, S. 110, Hervorhebungen DG ME/CFS] **Methodische Kritik:** Im Folgenden besprechen wir (I) die methodischen Mängel der Studien im Einzelnen sowie (II) die gleich fünffachen Verzerrungseffekte und damit verbundene fehlende Aussagekraft der Endpunkte: (I) **PACE, White et al. [27]** • Die PACE-Studie nutzte zur Diagnose vornehmlich die veralteten und stark kritisieren Oxford-Kriterien, die eine mangelnde Spezifität gegenüber psychischen Erkrankungen aufweisen und PEM nicht als Pflichtkriterium beinhalten. So empfahlen die NIH die Oxford-Kriterien nicht mehr zu nutzen, da sie den Forschungsfortschritt behindern würden [28]. Nur 85 % der Teilnehmenden hatten PEM (in der GET-Gruppe nur 82 %) und fallen damit unter den von NICE geforderten Threshold von 95 % PEM. Wenn PEM Bedingung einer ME/CFS-Diagnose ist, ist es fraglich, weshalb vom IQWiG Studien einbezogen werden, in denen 15–18 % kein PEM, ergo kein ME/CFS haben. Der Anteil der Erkrankten mit PEM in der GET-Gruppe war zudem kleiner als in der SMC-Gruppe. Wie NICE sehen wir hier eine „serious population indirectness“. • Die Studie leidet auf Grund der Kombination aus nicht möglicher Blindung und subjektiven Endpunkten (Fragebögen) an Verzerrungseffekten (Investigator Bias, Response Bias, Detection Bias etc.), die eine sinnvolle Interpretation der Endpunkte nicht mehr zulassen. Das IQWiG schreibt hier selbst: „Daher ergibt sich für alle 3 eingeschlossenen Studien bereits durch die fehlende Verblindung von Patientinnen und Patienten sowie den behandelnden Personen ein ein [sic] endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial.“ (S. 92, Vorbericht) Wir sehen hier wie NICE ein „high risk of bias“. • Die PACE-Autor*innen verschickten während der laufenden Studien einen Newsletter an die Teilnehmenden, in denen die Vorteile und Erfolge ihrer untersuchten Therapien angepriesen wurden, welches die Biaseffekte nochmal erhöht hat. [29]

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	• Kurz vor Ende der Studie – ein Jahr nach der Datensammlung – kam es nachträglich zu einem Outcome Switching bzw. veränderten die Autor*innen die Messung für die beiden primären Endpunkte (fatigue und physical function) ohne Begründung. Ebenso wurde der Grenzwert für die recovery (Genesung) erheblich gesenkt. Beides führte dazu, dass sich die Therapieeffekte verdrei- bis vervierfachten (!) [30]. Das IQWiG schreibt hier selbst: „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.“ (S. 92, Vorbericht) • Die vier recovery measures wurden nachträglich so weit abgesenkt (u. a. SF-36 physical function von > 85 auf 60), dass sie einer Herzinsuffizienz zweiten Grades entsprechen und zu der Absurdität führten, dass 13 % der Teilnehmenden bei Studieneintritt bereits an einem der beiden primären Endpunkte als „genesen“ galten. • Ebenso wurden die Kriterien für unerwünschte, schädliche Ereignisse (adverse effects) nachträglich verändert und wesentlich enger gefasst (u. a. serious deterioration: von drop SF-36 physical function um 20 Punkte zu *einem* Zeitpunkt zu drop SF-36 physical function um 20 Punkt zu *zwei* Zeitpunkten). Welche Auswirkungen diese Änderung auf das Reporting hatte, bleibt unklar, da der Switch von den Autor*innen nie kenntlich gemacht wurde. Zusätzlich wurde den Patient*innen in der GET-Bedingung vermittelt, dass eine Symptomzunahme nach Aktivität „eine natürliche Reaktion auf Aktivität sei“ [31, S. 48 und 153] und „Schmerzen nicht gleich Schaden“ („hurt does not equal harm“) seien [31, S. 51]. Falls es zu einem Rückfall käme, sollte mit dem Aktivitätsniveau unbedingt aufrechterhalten werden [31, S.51]. Es ist anzunehmen, dass Post-Exertional Malaise (PEM) und Symptomverschlechterungen deshalb kaum als adverse effects reportet wurden [12]. • Hätten sich die PACE-Autor*innen an ihr eigenes Studienprotokoll gehalten, hätten die Ergebnisse erheblich an Robustheit verloren und wären zum größten Teil nicht mehr signifikant gewesen. Die Neuberechnung der Originalprotokolle war 2017/18 durch ein externes, unabhängiges Team [32] möglich, nachdem die Queens University nach 2 Jahren Rechtsstreit von einem britischen Schiedsgericht zur Herausgabe der Rohdaten verurteilt wurde.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	• Die PACE-Autor*innen maßen auch vier objektive Endpunkte (6-Minuten-Gehtest, Step-Test mit Messung der VO2Max, verlorene Arbeitstage, Zahlungen von Sozialleistungen), von denen sie aber nur einen in der Publikation angaben. Über die drei weiteren wurde erst Jahre später in zwei Folgepublikation [33,34] berichtet. Es ist anzunehmen, dass die objektiven Endpunkte nicht in der Publikation besprochen wurden, weil sie allesamt nicht signifikant waren. Weder waren die Patient*innen in den GET/CBT-Bedingungen fitter (Step-Test); auch blieb die Anzahl an verlorenen Arbeitstagen und Patient*innen mit Sozialleistungen/Erwerbsunfähigkeitsleistungen nach 52 Wochen gleich. Der Zustand der Patient*innen hat sich also nicht verbessert. • Einige Autor*innen der PACE-Studie arbeiteten nachweislich für die private Versicherungsindustrie, einer für das britische Ministerium für Arbeit und Rente, hatten also einen erheblichen Conflict of Interest. <u>Medizinhistorischer Kontext und fachliche Diskussion rund um den PACE-Trial:</u> Die schwerwiegenden methodischen Mängel der PACE-Studie sind allgemein bekannt und wurden in der medizinischen Literatur ausführlich diskutiert. Allein ein nachträgliches Outcome-Switching des Studienprotokolls, das diverse Endpunkte über die Relevanz- und Signifikanzschwelle hebt, diskreditiert jede Studie. Die extremen Mängel führten dazu, dass hundert internationale Wissenschaftler*innen die Fachzeitschrift The Lancet aufforderten, eine Neuauswertung der Daten durchzuführen und dafür ein unabhängiges Review-Team einzusetzen [35]. Die schottische Abgeordnete Carol Monaghan bezeichnete die Studie bei einer Debatte zu ME/CFS im House of Commons als „einen der größten medizinischen Skandale des 21. Jahrhunderts“[36]. Das Journal of Health Psychology widmete dem PACE-Trial ein eigenes Special-Issue [14] und bezeichnete die Studie als ein „Paradebeispiel, wie man eine Studie <u>nicht</u> durchführen sollte“. Dass das IQWiG seine Empfehlungen auf diese Studie fußt, ist mit keinem uns bekannten wissenschaftlichen Standard vereinbar. Zwar diskutiert das IQWiG einige der Kritikpunkte, aber nur selektiv und nicht überzeugend. Warum z. B. das folgenreiche Outcome-Switching und Wilshires et al. Neuberechnungen nach originalem Studienprotokoll (s. o.) nicht ausführlich vom IQWiG diskutiert werden, bleibt schleierhaft.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Janse et al. [37] • Obwohl die Autor*innen angaben, Patient*innen mit psychiatrischen Komorbiditäten (die die Fatigue erklären könnten) von der Studie auszuschließen, hatten 35 % der Teilnehmenden klinisch relevante depressive Symptome sowie 15 % psychiatrische Diagnosen wie Depressionen (10 %) und Angststörungen (5 %). Es ist hier von einer erheblichen Konfundierung auszugehen und anzunehmen, dass Effekte der Interventionen auf die Behandlung der psychiatrischen Komorbidität zurückzuführen sind und nicht auf ME/CFS. Die Autor*innen konnten diesen Punkt nicht entkräften, da sie die Endpunkte in der Publikation nicht separat für die Gruppen analysiert haben. Die Ergebnisse sind damit unbrauchbar, da hier Effekte der Interventionen auf die verschiedenen komorbiden Erkrankungen nicht zu trennen sind. • Die Studie nutze zur Diagnose die stark veralteten Fukuda-Kriterien, die eine mangelnde Spezifität gegenüber psychischen Erkrankungen aufweisen und PEM nicht als Pflichtkriterium beinhalten. Nur 90 % der Teilnehmenden hatten PEM (in der Feedback-on-Demand-Gruppe nur 86 %), was unter dem von NICE geforderten Threshold für PEM von 95 % liegt. Es ist anzunehmen, dass unter den 10–14 % sich einige mit einer Depression/Angststörung befanden (s. o.). Wie NICE sehen wir hier eine „serious population indirectness“. • Die Studie leidet auf Grund der Kombination aus nicht möglicher Blindung und subjektiven Endpunkten (Fragebögen) an hohen Verzerrungseffekten (Investigator Bias, Response Bias, Detention Bias etc.), die eine sinnvolle Interpretation der Endpunkte nicht mehr zulassen. Objektive Endpunkte wurden nicht gemessen. Das IQWiG schreibt hier selbst: „Daher ergibt sich für alle 3 eingeschlossenen Studien bereits durch die fehlende Verblindung von Patientinnen und Patienten sowie den behandelnden Personen ein ein [sic] endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial.“ (S. 92, Vorbericht). Wir sehen hier wie NICE ein „high risk of bias“. • Das in der Studie zugrundeliegende hypothetische Krankheitsmodell von ME/CFS (falsche Interpretation des Krankheitserlebens und der Symptome, Angst vor und Vermeidung von Bewegung, Dekonditionierung) und die zugehörige Intervention (Überwindung der falschen Krankheitsüberzeugung und Ignorieren der Symptome, gesteigerte Aktivität) erzeugt bei den Patient*innen selbst

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	ein hohes Response Bias, das zu sozial erwünschten und besseren Antworten in den Fragebögen führen kann. Die Erkrankten werden darauf trainiert, ihre eigenen Symptome zu ignorieren und sich „gesünder zu fühlen“ als sie eigentlich sind. So können sogar Verschlechterungen überlagert und nicht in den Fragebögen registriert werden. • Die Autor*innen berichten, dass signifikant mehr Patient*innen nach den Interventionen im „normal range of fatigue“ lagen als in der Kontrollgruppe. Keine Interventionsbedingung erreichte allerdings im Mittel einen Fatigue-Score (nach Checklist Individual Strength/CIS) von < 36, damit waren die Erkrankten im Schnitt immer noch „severely fatigued“ (cut-off 35). Ebenso erreichte keine Interventionsbedingung im Mittel ein Overall Functional Impairment-Score (nach Sickness Impact Profile 8/SIP-8) von < 867, damit waren die Erkrankten im Schnitt immer noch „severely disabled“ (cut-off 700). Außerdem ergab sich kein signifikanter Effekt für die Verbesserung der physical functioning nach SF-36. Dies alles lässt darauf schließen, dass eher psychische Symptome behandelt wurden als ME/CFS (s. o.). Ein weiterer Hinweis darauf ist diese Aussage der Autor*innen: „Our results are in line with the findings of studies testing the efficacy of web-based interventions for mental disorders (e.g. depression, post-traumatic stress disorder and anxiety disorders).“ • Ein Großteil der der Teilnehmenden beider Interventionsbedingungen nahm nicht am kompletten Programm teil und öffnete nicht alle Therapiemodule (Protocol Driven Feedback: 16 % vollständige Teilnahme, Feedback on Demand: 19 % vollständige Teilnahme), was die Aussagekraft der angebotenen Inventionen in Zweifel zieht. • Neue Endpunkte wurden nach der Trial Registration aufgenommen oder fallengelassen (Outcome-Switching). • Drop-Out-Raten wurden nicht berichtet. • Unerwünschte, schädliche Ereignisse (adverse effects) wurden nur bei der Hälfte der Teilnehmenden abgefragt, da die Abfrage dazu erst in der Mitte der Studie startete; die Auswertung der unerwünschten Wirkungen ist damit in Frage zu stellen. • 6 Erkrankte erfüllten die CDC-Kriterien für ME/CFS nicht und wurden trotzdem in die Studie eingeschlossen. • Die Autor*innen baten zwar, während der Studie keine anderen Therapien durchzuführen, trotzdem erhielten 25 Erkrankte (10 % der Teilnehmenden) während der Studie andere Therapien für ME/CFS. Da diese nicht näher

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	spezifiziert wurden (wer in welcher Bedingung machte welche Zusatztherapie?) ist ihr Einfluss auf die Ergebnisse nicht abschätzbar. • Bei der Kontrollgruppe handelte es sich um eine Warteliste, was die externe Valididät bzw. Übertragbarkeit verschlechtert. Das Interesse an der Therapie könnte bereits die Daten verfälschen. **GETSET, Clark et al., [38]** • Die Studie leidet auf Grund der Kombination aus nicht möglicher Blindung und subjektiven Endpunkten (Fragebögen) an hohen Verzerrungseffekten (Investigator Bias, Response Bias, Detection Bias etc.), die eine sinnvolle Interpretation der Endpunkte nicht mehr zulassen. Objektive Endpunkte wurden nicht gemessen. Das IQWiG schreibt hier selbst: „Daher ergibt sich für alle 3 eingeschlossenen Studien bereits durch die fehlende Verblindung von Patientinnen und Patienten sowie den behandelnden Personen ein ein [sic] endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial.“ (S. 92, Vorbericht). Wir sehen hier wie NICE ein „high risk of bias“. • Das in der Studie zugrundeliegende hypothetische biopsychosoziale Krankheitsmodell von ME/CFS erzeugt bei den Patient*innen selbst ein hohes Response-Bias, das zu sozial erwünschten und besseren Antworten in den Fragebögen führen kann. So schreiben die Autor*innen der Studie: wenn „wenig hilfreiche Gedankenmuster wie katastrophisierendes Denken“ [39] verändert werden, könne sich die Fatigue verbessern. Die Erkrankten werden darauf trainiert, ihre eigenen Symptome zu ignorieren und sich „gesünder zu fühlen“ als sie eigentlich sind. So können sogar Verschlechterungen überlagert und nicht in den Fragebögen registriert werden. • In der Mitte der Studie kam es nachträglich zu einem Outcome Switching. Die Forschenden fügten laut Clinical Trial Registry drei Jahre nach Studienbeginn bzw. fünf Monate vor Studienende den Chalder-Fatigue-Scale hinzu [40]. Als Begründung nannten sie, dass eine „signifikante Minderheit“ [39] der Patient*innen genauso hohe Werte auf dem SF-36 für physical function (ursprüngliche der einzige primäre Endpunkt) hatte wie der Bevölkerungsdurchschnitt. Daraus wurde geschlossen, dass sie schon „vor der Behandlung geheilt gewesen sein könnten“, wenngleich sie in anderen Bereichen (mental, soziale Aktivitäten) deutlich reduzierte Werte hatten. Es ist

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	daher anzunehmen, dass nicht alle eingeschlossenen Patient*innen ME/CFS, sondern eine andere Grunderkrankung hatten. Das IQWiG schreibt hier selbst: „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.“ (S. 92, Vorbericht) • Die angewandten NICE-Kriterien von 2007 sind sehr breit angelegt und es ist unklar, ob das Symptom der Fatigue und Post-Exertional Malaise in der Studie korrekt abgefragt wurde. Ein signifikanter Anteil der Erkrankten hat in der Baseline einen hohen Wert für physical function, obwohl NICE von 2007 eine „substantial reduction in acticity“ für eine Diagnose von ME/CFS fordert. Ebenso hat die Studie Patient*innen mit einer „physical contradiction for exercise“ ausgeschlossen, was dem Kardinalsymptom PEM eklatant widerspricht [17]. Dies spiegelt sich auch in der niedrigen Deckung mit den anderen verwendeten Kriterien wider (71 %, 81 %). • 10 % der eingeschlossenen Erkrankten hatten eine aktuelle Diagnose einer „Major Clinical Depression“. Es ist hier von einer erheblichen Konfundierung auszugehen und anzunehmen, dass Effekte der Intervention auf die Behandlung der psychiatrischen Komorbidität zurückzuführen sind und nicht auf ME/CFS. • Es scheint so, als wäre das Studienprotokoll erst ein Jahr nach dem Ende der Studie veröffentlich worden (2016). • Im Self-Help-Book für GET wird eine fiktive Erkrankte namens Julie beschrieben, die trotz ME/CFS einer Vollzeitarbeitswoche (35 Stunden) nachgeht, einen wöchentlichen Yoga-Kurs besucht, mehrmals die Woche statt den Bus zu nehmen den Arbeitsweg 20 Minuten läuft und neben Einkaufengehen, Hausarbeit und Lernen zweimal die Woche Freunde außer Haus trifft. Dies ist in keinster Weise realistisch für ME/CFS-Patient*innen (substantial reduction in activity) und ein Hinweis darauf, dass Therapiekonzepte ohne Beteiligung von ME/CFS-Patient*innen entwickelt wurden. • Signifikant mehr Dropout in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe bis zum Follow-up (12 Monate später).

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	<u>Uninterpretierbarkeit der Daten:</u> Alle drei Studien leiden an hohen Verzerrungseffekten. Die Verzerrungen aller Endpunkte überlagern sich gleich fünffach, wie wir im Folgenden aufführen: • **hohe Verzerrung durch mangelnde Blindung:** Alle drei Studien leiden auf Grund der Kombination aus nicht möglicher Blindung und subjektiven Endpunkten (Fragebögen) an hohen Verzerrungseffekten (Investigator Bias, Response Bias, Detection Bias etc.). Das IQWiG schreibt hier selbst: „Daher ergibt sich für alle 3 eingeschlossenen Studien bereits durch die fehlende Verblindung von Patientinnen und Patienten sowie den behandelnden Personen ein ein [sic] endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial.“ (S. 92, Vorbericht). Auch NICE sieht für alle Studien ein „high risk of bias“. Das IQWiG merkt zudem in seinem eigenen Methodenbuch an: „Falls eine verblindete Zielgrößenerhebung nicht möglich ist, sollte ein möglichst objektiver Endpunkt gewählt werden, der in seiner Ausprägung und in der Stringenz der Erfassung so wenig wie möglich durch diejenige Person, die den Endpunkt (unverblindet) erhebt, beeinflusst werden kann.“ (S. 171). Objektive Endpunkte wurden aber von den Studien entweder nicht erhoben, oder waren nicht signifikant bzw. relevant. • **hohe Verzerrung durch das biopsychosoziale Modell von ME/CFS:** Das biopsychosoziale Modell, das allen drei Studien zu Grunde liegt, geht davon aus, dass ME/CFS-Patient*innen nach z. B. einem Virusinfekt an einer falschen Krankheitsüberzeugung und fehlerhaften Interpretation ihrer Symptome litten, es komme dadurch zu Angst und einem Vermeidungsverhalten von Bewegung und einer Dekonditionierungsschleife. Als Intervention (GET/CBT) folge daraus das Ignorieren und Übergehen der Symptome, auch bei gesteigerter Aktivität, bis man wieder gesund sei. Dies kann zu einem Response Bias führen. Patient*innen wird durch die Interventionen antrainiert, ihre Symptome zu ignorieren und so zu tun als wären sie gesund. Die Patient*innen werden daher vermutlich auf den Fragebögen besser antworten, als sie sich fühlen. • **hohe Verzerrung durch den Anteil der Erkrankten ohne PEM:** Durch die schlecht gewählten Diagnosekriterien aller drei Studien (obwohl zum Zeitpunkt der Datensammlung modernere Kriterien wie die CCC, IOM, ICC zur Verfügung standen), wurden Erkrankte ohne PEM eingeschlossen (bei PACE 15–18 %, je nach Bedingung, bei Janse 10–14 %, je

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	nach Bedingung, bei GETSET ist nicht ganz klar, ob durch die NICE-Kriterien von 2007 ein aktuelles Verständnis von PEM abgefragt wurde). Erkrankte ohne PEM haben vermutlich kein ME/CFS, und reagieren anders auf die entsprechenden Interventionen, was die Ergebnisse verzerren kann. Das IQWiG führt zwar eine Sensitivitätsanalyse durch, ob die Effekte nur durch die Gruppe ohne PEM zustande hätten kommen können, und beurteilt dies als „zwar möglich“, aber „unrealistisch“, jedoch führt das IQWiG die Analyse nur für einen Endpunkt (Fatigue) für eine Intervention (CBT) bei einer Studie (PACE) durch, um einen Eindruck davon zu erhalten. Dies ist nicht ausreichend, da die Verzerrungseffekte für alle Endpunkte übergreifend auftreten könnten. Zudem entkräftet es nicht, dass die Gruppe ohne PEM das Ergebnis erheblich *mit*verzerrt haben könnte. • **hohe Verzerrung durch den Anteil an Erkrankten mit psychiatrischen Komorbiditäten**: Durch den hohen Anteil der Erkrankten mit psychiatrischen Erkrankungen – hauptsächlich Depressionen, aber auch Angststörungen – (bei PACE 47 %, bei Janse et al. 15–30 %, bei GETSET 10 %) werden die Endpunkte zusätzlich verzerrt, denn ist nicht unterscheidbar, auf was die „Therapieerfolge“ der Interventionen zurückzuführen sind: eine Verbesserung der Symptome von ME/CFS oder der psychiatrischen Erkrankungen. Dass die Raten von Depressionen und psychiatrisch relevanten Symptomen über alle Gruppen gleich verteilt waren, ist unerheblich, denn ausgerechnet GET und CBT sind Therapien, die bei Depressionen und Angststörungen gute Wirksamkeit zeigen, im Gegensatz zu Wartelisten und SMC. • **hohe Verzerrung durch Outcome-Switching:** Zwei Studien haben ohne plausible Begründung massives Outcome-Switching betrieben (PACE nach Ende der Datenerhebung, GETSET in der Mitte der Datenerhebung), womit die Relevanz ihrer Ergebnisse drastisch verbessert oder über die Signifikanzschwelle gehoben wurde (damit sind die Studien ohnehin diskreditiert). Diese fünf methodischen Mängel führen zu enormen Verzerrungseffekten, die jede Interpretation der Signifikanz und Relevanz der Endpunkte hinfällig machen. Vor allem dann, wenn sich nur Nutzenaussagen bzw. Effekte mit niedriger und mittlerer Aussagesicherheit finden. Da das IQWiG nur kleine Effekte mit größtenteils niedriger Aussagesicherheit findet (für GET nur einen Hinweis (mittlere

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Aussagesicherheit) und nur einen Anhaltspunkt (niedrige Aussagesicherheit) unter 33 Endpunkten und für CBT nur einen Hinweis (mittlere Aussagesicherheit) und sechs Anhaltspunkte (niedrige Aussagesicherheit) unter 33 Endpunkten, sind die Daten nicht interpretierbar. Die Verzerrungen sind so erheblich, dass man mit so geringen subjektiven, kurzfristigen Ergebnissen keine Nutzungsaussage treffen kann. Das IQWiG schreibt selbst in seiner Pressemitteilung vom 13.10.2022: „Aufgrund von Mängeln dieser Studien, etwa vagen Beschreibungen der Intervention oder nicht regelgerecht erhobenen Endpunkten, sind alle Schlussfolgerungen auf dieser Basis unsicher." Zudem sind für keinen objektiven oder langfristigsten Endpunkt Verbesserungen berichtet, was zeigt, dass die Erkrankten genauso krank sind wie vor den beschriebenen Interventionen. Dass das IQWiG trotz der methodischen Mängel und der durch die Verzerrungseffekte nicht vorhandenen Aussagensicherheit die Empfehlungen ausgibt, und dies entgegen der Einschätzung von NICE, der CDC und WHO, entgegen den berichteten Schäden aus dem Patientenkollektiv und der nachgewiesenen abnormalen physiologischen Reaktion auf Aktivität, ist mit uns keinem wissenschaftlich und medizinisch bekannten Standard vereinbar. Auch nicht-pharmazeutische Interventionen unterliegen dem Gebot der Vorsicht und Primum Non Nocere. Vorgeschlagene Änderung: Alle positiven Nutzenaussagen und Behandlungsempfehlungen für GET und CBT sind aus den vorgenannten Gründen aus dem gesamten Bericht und der Gesundheitsinformation zu streichen.
Fazit (S. v) und 7 Fazit (S. 160)	Textstelle: „Den vielfach geäußerten Vorbehalten von seiten [sic] vieler Patientinnen und Patienten vor einer undifferenzierten Anwendung insbesondere einer GET sollte dadurch Rechnung getragen werden, dass die Behandlung nur von ärztlichen oder physiotherapeutischen Fachkräften durchgeführt wird, die ausreichend Kenntnisse und Erfahrung mit dem Krankheitsbild ME/CFS haben sowie unter Berücksichtigung der jeweiligen Krankheitsschwere anhand gemeinsam vereinbarter Aktivitätsziele." Anmerkung: Das IQWiG stellt hier zwei bloße Behauptungen ohne Belege auf. Patient*innen äußern keine Vorbehalte dagegen, dass GET

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	undifferenziert angewendet wird, sondern Vorbehalte dagegen, dass GET *überhaupt* angewendet wird, da es ihnen schadet. Darüber hinaus hat das IQWiG keinen Beleg dafür, dass eine GET sicherer sei, wenn sie von Fachkräften mit ausreichenden Kenntnissen und Erfahrung mit dem Krankheitsbild ME/CFS durchgeführt wird. Im Gegenteil, Umfragen (siehe unsere Anmerkung zu „Argument: ‚fehlende Berücksichtigung von Patientenbefragungen'", S. 157) aus Großbritannien, wo GET/CBT von Fachkräften in ME/CFS-Kliniken und -Zentren bis zur Veröffentlichung der neuen NICE-Leitlinie häufig angewendet wurde, zeigen, dass sich der Gesundheitszustand der Erkrankten oft erheblich verschlechtert hat. Ebenso wurden in diesen „specialist centres" für ME/CFS schädliche Wirkungen trotz hoher Dropoutraten nicht systematisch abgefragt und untersucht [41]. Vorbehalte dagegen, dass GET empfohlen und angewendet wird, äußern zudem über „viele Patientinnen und Patienten" hinaus, auch weltweit Wissenschaftler*innen, Ärzt*innen und große Gesundheitsbehörden wie das NICE, die CDC und WHO. Dies unterstreicht ein offener Brief an das IQWiG vom Forschungsnetzwerk EUROMENE, der innerhalb von zwei Wochen von 39 internationalen Wissenschaftler*innen unterzeichnet wurde [42]. Der Brief fordert das IQWiG auf, aufgrund mangelnder Evidenz und Schadenspotenzial für die Erkrankten, die Empfehlungen für GET und CBT zurückzuziehen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Siehe unsere Ausführungen zum vorigen Punkt Evidenzkartierung und Nutzenbewertung (GET und CBT; methodische Kritik): Alle positiven Nutzenaussagen und Behandlungsempfehlungen für GET und CBT sind aus dem gesamten Bericht und der Gesundheitsinformation zu streichen.
4.2.2.2 Beschwerden / Symptome: Fatigue (S. 5)	<u>Textstelle</u>: „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 und sie können sich nur wenige Minuten bewegen oder stehen. 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

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	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].“ <u>Anmerkung</u>: Die Beschreibung des Symptoms Fatigue fußt auf dem Bericht des IOM 2015 [43]. Da Fatigue zu den zentralen Symptomen von ME/CFS gehört, sollte die Beschreibung um die Aspekte der aktuellen Definition des NICE [23, S. 57] ergänzt werden: „Fatigue in ME/CFS typically has the following components: • feeling flu-like, especially in the early days of the illness • restlessness or feeling ‚wired but tired' • low energy or a lack of physical energy to start or finish activities of daily living and the sensation of being ‚physically drained' • cognitive fatigue that worsens existing difficulties • rapid loss of muscle strength or stamina after starting an activity, causing for example, sudden weakness, clumsiness, lack of coordination, and being unable to repeat physical effort consistently.” Bei der deutschen Umschreibung des medizinischen Fachbegriffs Fatigue kann durch die zusätzliche Verwendung des Adjektivs „krankhaft” (krankhafte Erschöpfung und Schwäche) besser von der alltagssprachlichen Bedeutung dieser Wörter abgegrenzt werden. Hinsichtlich der Beeinträchtigung der Fähigkeit, „Aktivitäten auf dem gleichen Niveau wie vor der Erkrankung auszuüben” sollte verdeutlicht werden, dass viele Aktivitäten gar nicht mehr ausgeübt werden können (siehe Schweregrade der Erkrankung, Vorbericht S. 282). <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Fatigue ist in allen aktuellen Kriterienkatalogen für ME/CFS ein zentrales Symptom (siehe Abschnitt 4.2.2.3). Fatigue wird als krankhafte Erschöpfung und Schwäche beschrieben. Die Fatigue ist bei ME/CFS oft grippeähnlich, insbesondere zu Beginn der Erkrankung. Patientinnen und Patienten mangelt es an Energie, sie können sich nur wenige Minuten bewegen oder stehen und Tätigkeiten des täglichen Lebens nicht beginnen oder fertigstellen. Ein rascher Verlust von Muskelkraft oder Ausdauer nach dem Beginn einer Tätigkeit kann beispielsweise zu plötzlicher Schwäche, Ungeschicklichkeit und mangelnder Koordination führen sowie der Unfähigkeit, körperliche Anstrengungen konstant zu wiederholen.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Kognitive Fatigue verschlimmert die bestehenden Schwierigkeiten. Die Fatigue kann mit Ruhelosigkeit und körperlicher Anspannung einhergehen. 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. Viele Aktivitäten sind gar nicht mehr möglich. 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.
4.2.2.2 Beschwerden / Symptome: Post-exertional Malaise (PEM) (S. 6)	<u>Textstelle</u>: „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 „Absturz“ oder „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 […]. 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, Tage und Wochen andauern. 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 chronischer Fatigue einhergehen (bspw. einer multiplen Sklerose), unterstützen.“ <u>Anmerkung</u>: Die Beschreibung berücksichtigt nicht, dass PEM ebenfalls zu einer dauerhaften Zustandsverschlechterung bzw. einem Rückfall führen

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	kann. Die typische Latenzzeit von 12–48 Stunden (bei Stussman et al. „within 24 hours“ [44]) sollte konkret angegeben werden: „The worsening of symptoms that can follow minimal cognitive, physical, emotional or social activity, or activity that could previously be tolerated. Symptoms can typically worsen 12 to 48 hours after activity and last for days or even weeks, sometimes leading to a relapse. Post-exertional malaise may also be referred to as post-exertional symptom exacerbation.” [23, S. 59]. Das IQWiG beschreibt in dem Absatz nur größere Auslöser von PEM. Klassischerweise kann PEM auch von kleineren bis kleinsten Aktivitäten ausgelöst werden: „The type, severity, and duration of symptoms may be unexpected or seem out of proportion to the initiating trigger, which may be as mild as talking on the phone or being at the computer (Spotila, 2010).“ [43, S. 79] Zudem können auch neue Symptome innerhalb der PEM auftreten: „In some cases, patients experience new symptoms as part of the PEM response.“ [43, S. 78] Das Wort Absturz für PEM ist im Deutschen nicht üblich bzw. wird von Erkrankten im deutschsprachigen Raum nicht verwendet. NICE [23, S. 57] wie IOM [43, S. 78] sprechen von „Crashs“ oder „Flare-Ups“ (Aufflammen der Symptomatik). Auch orthostatischer Stress (Sitzen, Stehen) kann eine PEM auslösen: „Patients also have described other potential triggers, such as emotional distress (Davenport et al., 2011a), physical trauma, decreased sleep quantity/quality, infection, and standing or sitting up for an extended period (FDA, 2013; IOM, 2014b; Ocon et al., 2012).” [43, S. 79] Ebenso können Reize wie Licht und Geräusche PEM auslösen: „Post-exertional malaise (PEM) is the worsening of symptoms after even minor physical, mental or emotional exertion. For some patients, sensory overload (light and sound) can induce PEM.“ [24]

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Physiologisch abnormale Reaktion auf Aktivität und im Zusammenhang mit PEM sind bei ME/CFS gut belegt und sollten mit aufgenommen werden: „One common characteristic of PEM is delayed ability to return to prior levels of physical capacity after physical exertion. One way to demonstrate this delayed lack of recovery in patients with ME/CFS is to perform two cardiopulmonary exercise tests (CPETs) separated by 24 hours—the first to assess current level of function and elicit illness relapse (CPET 1) and the second to measure changes in exercise capacity due to the challenge (CPET 2) (Keller et al., 2014; Snell et al., 2013; Vermeulen et al., 2010).“ [43, S. 82f] <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> 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 auch „Crash“ genannt. Die PEM umfasst neben gesteigerten Funktionseinschränkungen eine Verstärkung der Krankheitssymptomatik, d. h., die Patientinnen und Patienten berichten über ein höheres Ausmaß an Fatigue, grippeähnlichen Symptomen, Schmerzen, kognitiven Störungen, Magen-Darm-Beschwerden und Übelkeit oder Schlafstörungen. Auch neue Symptome können auftreten. Die Auslöser einer PEM, ihr Beginn und ihre Dauer sind individuell unterschiedlich und können im Verlauf der Krankheit und je nach Schweregrad variieren. Neben körperlichen und kognitiven Anstrengungen werden auch Reize wie Geräusche oder Licht, langes Sitzen oder Stehen, Infektionen und emotionale Anstrengung als potenzielle Auslöser berichtet. Die Schwere und Dauer der Symptomverschlimmerung sind dabei unabhängig vom Auslöser. Auch positive Aktivitäten und Emotionen können PEM auslösen. Eine PEM beginnt typischerweise erst verzögert 12–48 Stunden nach einem Auslöser, manchmal auch unmittelbar danach. Die Dauer einer PEM ist nicht vorhersehbar und kann Stunden, Tage und Wochen andauern oder zu einer dauerhaften Zustandsverschlechterung führen. Zusammenhängend mit einer PEM wurden eine verminderte maximale Sauerstoffkapazität sowie eine verringerte anaerobe Schwelle gemessen. 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

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	chronischer Fatigue einhergehen (bspw. einer multiplen Sklerose), unterstützen.
4.2.2.2 Beschwerden / Symptome: Schmerzen (S. 7)	Textstelle: „Häufig sind Schmerzen bei ME/CFS ein 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. Schmerz ist ein häufig genanntes Symptom, die Beschreibung der Schmerzen unterscheidet sich aber nicht zwischen Personen mit ME/CFS, Personen mit anderen Krankheiten (wie bspw. Fibromyalgie) und gesunden Kontrollpersonen […].“ Anmerkung: Schmerzen verschlimmern sich zwar bei PEM, treten aber auch unabhängig davon oder chronisch auf. IOM (2015) führt aus: „Pain is a defining characteristic of ME/CFS and is listed as either a required or additional symptom in all case definitions and diagnostic criteria evaluated in this report.“ [43] Insbesondere bei schwerem und sehr schwerem ME/CFS bestehen schwere und anhaltende Schmerzen. Dazu NICE (2021): „The committee agreed that pain is a common symptom in people with ME/CFS and is particularly intense in people with severe or very severe ME/CFS.“ Zudem führt NICE aus: „Be aware that people with severe or very severe ME/CFS may experience the following symptoms that significantly affect their lives, including their mobility, emotional wellbeing and ability to interact with others and care for themselves: severe and constant pain, which can have muscular, arthralgic or neuropathic features (…)“ [23] Die Ausführung zur Beschreibung der Schmerzen durch verschiedene Personengruppen fußt auf dem ausführlichen IOM-Bericht, wird aber nicht in der NICE-Leitlinie erwähnt und sollte wegen mangelnder Relevanz auch aus diesem kurzen Abschnitt, der die wichtigsten Informationen zu Schmerzen bei ME/CFS zusammenfasst, gestrichen werden.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Vorgeschlagene Änderung: Schmerz ist ein häufiges Symptom. 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 unterschiedlich. Insbesondere Menschen mit schweren und sehr schwerem ME/CFS leiden häufig unter starken anhaltenden Schmerzen. Häufig sind Schmerzen bei ME/CFS auch ein Bestandteil einer PEM, d. h., sie werden durch eine körperliche und / oder kognitive Aktivität ausgelöst oder verschlimmert.
4.2.2.2 Überschneidung der Symptome mit Long-COVID/Post-COVID (S. 8)	Textstelle: „In einem Review von 21 Studien verglichen Wong und Weitzer […] 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 (Beschwerden noch nach 3 Monaten nach Infektion). 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 vergleichen Wildwing und Holt […] 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.“ Anmerkung:

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Die Myalgische Enzephalomyelitis/das Chronische Fatigue-Syndrom tritt typischerweise nach Infektionserkrankungen auf. 3 von 4 Betroffenen berichten, dass sie zum Zeitpunkt des Beginns ihrer ME/CFS-Erkrankung eine Infektion durchgemacht haben. In der Forschung beschrieben ist ME/CFS u. a. nach dem Epstein-Barr-Virus, der Influenza, Enteroviren, SARS-CoV-1 und jetzt auch nach SARS-CoV-2 (siehe unsere Anmerkung zu 4.2.2.4 (S. 22) Ätiologie / Ursachen). Für SARS-CoV-2 zeigen Roessler et al. [45] bei Erwachsenen anhand von Krankenkassendaten, dass nach COVID-19 dreimal so viele an ME/CFS neu erkranken als nicht infizierte Kontrollpersonen. In der Studie von Sørensen et al. [46] berichten COVID-Erkrankte 2,7-mal häufiger eine neue ME/CFS-Diagnose im Vergleich zur Kontrollgruppe. Nehme et al. [47] stellen mithilfe des DSQ-PEM-Fragebogen [48] bei SARS-CoV-2-Positiven über 6 Monate nach der Infektion ME/CFS doppelt so häufig fest wie in der negativen Kontrollgruppe. Diese Daten legen nahe, dass auch SARS-CoV-2 ME/CFS auslösen kann. Aus der SARS-Pandemie 2002/2003 ist bekannt, dass ein großer Anteil von hospitalisierten Personen mit schwerem Verlauf anschließend an ME/CFS erkrankten. Lam et al. [49] diagnostizierten bei SARS-Überlebenden 4 Jahre nach ihrer Hospitalisierung bei 27 % ME/CFS (Fukuda-Kriterien). Ähnlich hohe Anteile zeigen sich auch bei COVID-19: Über ein halbes Jahr nach der Erkrankung leiden zwischen 13 und 23 % der hospitalisierten COVID-19-Patient*innen an ME/CFS [50,51]. Zu der Frage, wie häufig ME/CFS auf einen milden COVID-19-Verlauf ohne Hospitalisierung folgt, fehlen bislang abschließende Daten. Allerdings zeigt sich bereits in mehreren Studien: Circa die Hälfte der Long-COVID-Patient*innen erfüllt nach einem halben Jahr Erkrankungsdauer die Diagnosekriterien für ME/CFS [52–58]. Expertinnen und Experten rechnen daher in Folge der COVID-19-Pandemie mit einem drastischen Anstieg der Zahl ME/CFS-Erkrankter weltweit. Es ist also gut belegt, dass sich die Symptome von Long- bzw. Post-COVID nicht nur deutlich überschneiden, sondern dass eine bedeutende Subgruppe der Post-COVID-Erkrankten nach 6 Monaten ME/CFS hat. Dies sollte in den Bericht mit aufgenommen werden. Bei der Auflistung der Symptome sollten PEM, neurokognitive Symptome und orthostatische Probleme wie Tachykardien mit aufgenommen werden (siehe z. B. Davis et al. [59]).

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Laut WHO gilt für die Rehabilitation von Long/Post-COVID mit PEM bzw. Post-Exertional Symptom Exacerbation (PESE) ebenso die international anerkannten Empfehlungen, keine aktivierenden Therapiemaßnahmen anzuwenden [26]. Dies gilt insbesondere auch für den Anteil der Long/Post-COVID-Erkrankten, bei denen bisher zwar PEM aber (noch) nicht ME/CFS diagnostiziert wurde [47]. Dies sollte mit aufgenommen werden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> In einem Review von 21 Studien verglichen Wong und Weitzer […] 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 (Beschwerden noch nach 3 Monaten nach Infektion). 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 Diagnose ME/CFS tritt – wie nach anderen Infektionen auch – nach SARS-CoV-2 gehäuft auf (z. B. Roessler et al. 2022). In mehreren Studien zeigte sich, dass nach einem halben Jahr Erkrankungsdauer bis zu der Hälfte der Long-COVID-Patientinnen und -Patienten an ME/CFS leiden können (z. B. Kedor et al., 2022; Tokumasu et al., 2022). In einem Overview of Reviews vergleichen Wildwing und Holt […] 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 der Post-Exertional Malaise, kognitiven Symptomen (wie Probleme beim Denken, Erinnern oder Konzentrieren, sog. Brain Fog), orthostatischen Symptomen (Tachykardien, Palpitationen, Schwindel), Schmerzen (wie Kopf-, Muskel- oder Gelenkschmerzen) sowie Schlafproblemen (auch Davis et al., 2021). Laut WHO gilt für die Rehabilitation von Long/Post-COVID mit PEM bzw. Post-Exertional Symptom Exacerbation (PESE) ebenso die international anerkannten Empfehlungen, keine aktivierenden Therapiemaßnahmen anzuwenden [26]. Dies gilt insbesondere auch für den Anteil der Long/Post-COVID-Erkrankten, bei denen bisher zwar PEM aber (noch) nicht ME/CFS diagnostiziert wurde [47].

<table>
<tr><th>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th></tr>
<tr><td>4.2.2.2 Schweregrade der Erkrankung (S. 9)</td><td>
<u>Textstelle</u>:
„Schwere und sehr schwere ME/CFS: Personen mit schwerer ME/CFS können ihre Wohnung kaum noch verlassen und sind häufig auf einen Rollstuhl angewiesen bzw. bei sehr schwerer ME/CFS bettlägerig. Sie weisen eine ausgeprägte Fatigue und Schwäche auf und sind nicht oder nur sehr eingeschränkt in der Lage, sich zu bewegen, selbstständig zu essen oder auf die Toilette zu gehen, und daher auf Pflege angewiesen. Sie haben schwere und oft anhaltende Schmerzen und haben deutliche Beeinträchtigungen ihrer kognitiven Fähigkeiten (bspw. große Schwierigkeiten, Gespräche zu verstehen und ihnen zu folgen). Schon kleine Handlungen wie Sitzen, Toilettengang, Essen oder Sprechen können eine PEM auslösen und zu einer Verschlechterung der Symptome führen.“

<u>Anmerkung</u>:
Die Darstellung der Schweregrade ist an die Internationalen Konsenskriterien angelehnt, jedoch werden zwei der vier Schweregrade – schwer und sehr schwer – zusammengezogen. Die Schweregrade schwer und sehr schwer sollten getrennt dargestellt werden, da ein wichtiger Unterschied der Beeinträchtigungen bei schwerem und sehr schwerem ME/CFS besteht. Zudem sollte die Beschreibung um weitere Aspekte aus der aktuellen Definition der Schweregrade von NICE ergänzt werden [23, S. 8].

Tabelle: Schweregrade nach NICE
<table>
<tr><th>Schweregrad</th><th>Beschreibung der Funktionsfähigkeit und Schwere der Erkrankung</th></tr>
<tr><td>mild</td><td>People with mild ME/CFS care for themselves and do some light domestic tasks (sometimes needing support) but may have difficulties with mobility. Most are still working or in education, but to do this they have probably stopped all leisure and social pursuits. They often have reduced hours, take days off and use the weekend to cope with the rest of the week.</td></tr>
<tr><td>moderate</td><td>People with moderate ME/CFS have reduced mobility and are restricted in all activities of daily living, although they may have peaks and troughs in their level of symptoms and ability to do activities. They have usually stopped work or education, and need rest periods, often resting in the afternoon for 1 or 2 hours. Their sleep at night is generally poor quality and disturbed.</td></tr>
<tr><td>severe</td><td>People with severe ME/CFS are unable to do any activity for themselves or can carry out minimal daily</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	tasks only (such as face washing or cleaning teeth). They have severe cognitive difficulties and may depend on a wheelchair for mobility. They are often unable to leave the house or have a severe and prolonged after-effect if they do so. They may also spend most of their time in bed and are often extremely sensitive to light and sound. very severe — People with very severe ME/CFS are in bed all day and dependent on care. They need help with personal hygiene and eating, and are very sensitive to sensory stimuli. Some people may not be able to swallow and may need to be tube fed. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Beschreibung der Schweregrade um die Aspekte von NICE erweitern und schweres und sehr schweres ME/CFS getrennt darstellen.
4.2.2.4 Ätiologie / Ursachen (S. 22)	<u>Textstelle</u>: „Infektionen wurden bereits früh als potenzieller Auslöser für die Erkrankung vermutet, jedoch ist ein kausaler Zusammenhang nicht nachgewiesen.“ <u>Anmerkung</u>: Zahlreiche prospektive Verlaufsstudien belegen, dass Infektionskrankheiten ME/CFS auslösen können. Ein aktueller Review von Choutka et al. [60] liefert hierzu einen Überblick. Insbesondere das durch das Epstein-Barr-Virus hervorgerufene Pfeiffersche Drüsenfieber ist als ME/CFS-Auslöser umfassend untersucht [61–67] 6 Monate nach dem Pfeifferschen Drüsenfieber erfüllen zwischen 8 und 23 % der Erkrankten die ME/CFS-Diagnosekriterien. Dies liegt sehr deutlich über der ME/CFS-Prävalenz und Inzidenz in der Normalbevölkerung, sodass von einem kausalen Zusammenhang auszugehen ist. Aus ethischen Gründen wird es nie eine randomisierte kontrollierte Studie geben, in der Proband*innen bewusst mit einem potenziell ME/CFS-auslösenden Virus oder Bakterium infiziert werden. Für die Frage eines kausalen Zusammenhangs zwischen Infektionserkrankungen und ME/CFS sollten daher prospektive Verlaufsstudien einen hinreichenden Beleg darstellen. Weitere Studien legen außerdem nahe, dass neben dem Epstein-Barr-Virus auch die Influenza [68], SARS-CoV-1 [49], SARS-CoV-2 [45,50], das Varizella-Zoster-Virus (Auslöser der Gürtelrose,[69]), das Bakterium Coxiella burnetii (Auslöser des Q-Fiebers, [61]) und das Ross-River-Virus [61] ME/CFS auslösen können.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Vorgeschlagene Änderung: Infektionen wurden bereits früh als potenzieller Auslöser für die Erkrankung vermutet. Insbesondere das Pfeiffersche Drüsenfieber, verursacht durch das Epstein-Barr-Virus, ist als Auslöser von ME/CFS umfassend untersucht. Sieben verschiedene prospektive Verlaufsstudien konnten bisher eine deutliche Häufung von ME/CFS-Erkrankungen nach dem Pfeifferschen Drüsenfieber replizieren, sodass ein kausaler Zusammenhang sehr wahrscheinlich ist. Darüber hinaus legen weitere Studien nahe, dass auch die Influenza, SARS-CoV-1, SARS-CoV-2, das Varizella-Zoster-Virus (Auslöser der Gürtelrose), das Bakterium Coxiella burnetii (Auslöser des Q-Fiebers) sowie das Ross-River-Virus ME/CFS auslösen können.
4.2.2.4 Ätiologie / Ursachen (S. 22)	Textstelle: „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.“ Anmerkung: In der Forschungsliteratur finden sich klare Hinweise zu Auffälligkeiten einzelner Immunzellen, die auf eine Beteiligung des Immunsystems am Krankheitsmechanismus von ME/CFS hindeuten. Insbesondere Autoantikörper gegen körpereigene G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, sowie Zytokinprofile, Natural-Killer-Zellen und T-Zellen sind näher untersucht. Für diese Immunzellen zeigen sich u. a. die im Folgenden gelisteten Auffälligkeiten. Autoantikörper: In vier Studien zeigen sich bei ME/CFS-Betroffenen im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhte Level von Autoantikörpern gegen körpereigene G-Protein-gekoppelte Rezeptoren [70–73], in einer Studie sind die Level im Vergleich zur Kontrollgruppe erniedrigt [58]. Drei Studien finden zudem einen Zusammenhang der Autoantikörper-Level mit der Krankheits- bzw. Symptomschwere [58,70,74], während zwei Studien hierzu keinen signifikanten Zusammenhang berichten [72,73]. Außerdem zeigt sich in zwei Studien zu Long COVID ein Zusammenhang der Mikrozirkulation des Blutes in der Retina mit den gemessenen Autoantikörper-Leveln [75–77]. Zytokine: Zytokine stellen wichtige Botenstoffe des Immunsystems dar. Zwar zeigen sich in einem systematischen Review von Corbitt et

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	al. [78] zu veränderten Zytokin-Leveln keine konsistenten Veränderungen bei ME/CFS-Betroffenen gegenüber gesunden Kontrollen, allerdings räumen die Autor*innen ein, dass Netzwerkanalysen bei Zytokinen angemessener sein könnten als die Bestimmung einzelner Zytokin-Level. Hornig et al. [79] konnten zeigen, dass bei Spezifizierung nach Krankheitsdauer die Korrelation zwischen Zytokinen sich bei frisch Erkrankten deutlich von der Kontrollgruppe unterscheidet. Weitere Studien berichten bei Netzwerkanalysen zu Zytokinen ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen ME/CFS-Betroffenen und gesunden Kontrollen [80–83]. Montoya et al. [84] zeigen einen Zusammenhang der Zytokin-Signatur mit der ME/CFS-Krankheitsschwere. Jason et al. [85] stellen in einer prospektiven Studie fest, dass sich die Zytokin-Signatur bereits vor dem Ausbruch von ME/CFS von der gesunder Kontrollen unterscheidet. NK-Zellen: Natural-Killer-Zellen sind Lymphozyten, die zum angeborenen Immunsystem gezählt werden. Bei ME/CFS zeigt sich über viele Studien hinweg sehr konsistent eine verminderte Zytotoxizität der Natural-Killer-Zellen [86]. T-Zellen: Studien zeigen bei ME/CFS eine veränderte Anzahl einzelner T-Zell-Subtypen [87] sowie einen eingeschränkten T-Zell-Metabolismus [88,89]. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eine Beteiligung des Immunsystems an der Ätiologie von ME/CFS erscheint – insbesondere bei einem Krankheitsausbruch nach einer Infektion – naheliegend. Tatsächlich finden sich im Vergleich zu gesunden Kontrollen bei ME/CFS-Erkrankten Auffälligkeiten bei einzelnen Immunzellen, die auf eine Beteiligung des Immunsystems am Krankheitsmechanismus von ME/CFS hindeuten. Zu den Auffälligkeiten gehören eine verminderte Zytotoxizität von Natural-Killer-Zellen [86], eine veränderte Anzahl einzelner T-Zell-Subtypen [87] sowie ein eingeschränkter T-Zell-Metabolismus [88,89], eine veränderte Zytokin-Signatur [80–83,85], die in der Studie von Montoya et al. [84] mit der Krankheitsschwere korreliert, sowie in 4 von 5 Studien erhöhte Level von Autoantikörpern gegen G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die in 3 von 5 Studien mit der Symptom- bzw. Krankheitsschwere korrelieren [58,70–74].
4.2.2.5 Versorgungsrelevante Aspekte (S. 25)	<u>Textstelle</u>: Gesamter Abschnitt zu den versorgungsrelevanten Aspekten (Vorbericht S. 25–27).

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Anmerkung: Im Rahmen der versorgungsrelevanten Aspekte beschreibt der Vorbericht „die aktuell schwierige Versorgungssituation für Patientinnen und Patienten mit ME/CFS in Deutschland“ (S. 27). In diesem Kontext sollten auch die bislang mangelnden Vergütungsmöglichkeiten für medizinischen Leistungen bei ME/CFS thematisiert werden. Diese Problematik betrifft insbesondere auch Hausärzt*innen, die „in Deutschland (…) primär mit an ME/CFS erkrankten Personen in Kontakt sind […]“ (Vorbericht, S. 26). Da es sich bei ME/CFS um „eine zum Teil schwer verlaufende chronische komplexe und systemische Erkrankung“ (Vorbericht S. 4) handelt, ist eine zeitintensive Betreuung notwendig. Wie bei anderen chronischen Erkrankungen sind aufgrund des hohen diagnostischen und therapeutischen Aufwands zusätzliche Vergütungen der medizinischen Leistungen erforderlich. Der Nationale Aktionsplan für ME/CFS und das Post-COVID-Syndrom [90], der auch vom Corona-Expertenrat der Bundesregierung erwähnt wurde, fordert daher die Umsetzung folgender Maßnahmen: • ME/CFS sollte in den Katalog des § 116b SGB V sowie in das Programm der Ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung (ASV) aufgenommen werden. • Spezielle Fallpauschalen sollten für auf ME/CFS spezialisierte Hochschulambulanzen mit den Krankenkassen ausgehandelt werden. • Für die Behandlung von ME/CFS sollten haus- und kinderärztliche Chronikerpauschalen mit den Krankenkassen ausgehandelt werden. • Disease-Management-Programme (wie beispielsweise bereits für Diabetes oder Bluthochdruck etabliert) sollten für ME/CFS eingeführt werden. • Die telemedizinische Versorgung immobiler Betroffener durch spezialisierte Zentren sollte gesondert vergütet und von der Versorgung vor Ort entkoppelt werden. • Analog der allgemeinen ambulanten Palliativversorgung (AAPV) und der psychosozialen Nachsorge müssen aufsuchende interdisziplinäre, medizinische und psychosoziale Versorgungskonzepte für die Schwerstbetroffenen entwickelt und angemessen vergütet werden. Vorgeschlagene Änderung: Einfügen eines zusätzlichen Absatzes zum Thema:

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Es mangelt bislang an Vergütungsmöglichkeiten für medizinischen Leistungen bei ME/CFS. Auch dieser Umstand trägt zur Unterversorgung bei. Der Nationale Aktionsplan für ME/CFS und das Post-COVID-Syndrom schlägt Maßnahmen vor, damit die oft zeitintensive Betreuung wie bei anderen chronischen Erkrankungen vergütet werden kann. Zu den geforderten Maßnahmen gehören die Aufnahme von ME/CFS in den Katalog des § 116b SGB V sowie in das Programm der Ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung (ASV), die Einführung spezieller Fallpauschalen, haus- und kinderärztlicher Chronikerpauschalen sowie von Disease-Management-Programmen, die Vergütung von telemedizinischer Versorgung immobiler Betroffener durch spezialisierte Zentren und die Vergütung von aufsuchenden Versorgungskonzepten für die Schwerstbetroffenen.
4.2.2.5 Versorgungsrelevante Aspekte (S. 26)	<u>Textstelle</u>: „Ähnlich argumentieren Fröhlich [sic] et al. […] 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 […].“ <u>Anmerkung</u>: Die Ergebnisse der Befragung von Froehlich et al. [91] zeigten, dass die wahrgenommenen Barrieren für medizinische Versorgung umfassten: • kein*e ME/CFS-Spezialist*in in der Nähe • finanzielle/versicherungstechnische Gründe • fehlende Kenntnis über Angebote (wer behandelt meine Erkrankung?) • Behandlung durch ME/CFS-Spezialist*in wird nicht von meiner Krankenkasse übernommen • Entfernung/fehlende Transportmittel • Behinderung durch ME/CFS hat Zugang zu Angeboten verhindert • ME/CFS-Spezialist*in hat eine volle Warteliste

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Die geografischen/logistischen Barrieren (wenige auf ME/CFS spezialisierte Fachärzt*innen und weite Entfernung) werden in der Befragung nicht mit den finanziellen/versicherungstechnischen Barrieren verknüpft, sondern die finanziellen/versicherungstechnischen Barrieren stellen einen unabhängigen Faktor dar. Die Autor*innen diskutieren, dass finanzielle/versicherungstechnische Barrieren bestehen, weil die aktuellen diagnostischen Leitlinien für ME/CFS die schädlichen Behandlungen CBT und GET empfehlen und andere Behandlungen nicht von den Krankenkassen übernommen werden. Zudem trägt ein Verlust der Arbeitsfähigkeit und damit verbundene Einkommenseinbußen dazu bei, dass medizinische Versorgung aus finanziellen Gründen nicht in Anspruch genommen werden kann. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Ähnlich argumentieren Froehlich et al. [91] 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 auf die Behandlung von ME/CFS spezialisierten 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 und versicherungstechnischen Schwierigkeiten bei der Nutzung von medizinischen Versorgungsangeboten. Insgesamt gaben ca. ein Viertel der 500 Befragten an, dass sie bei Fachpersonal mit Spezialisierung für ME/CFS in Behandlung sind [91].
4.2.2.5 Versorgungsrelevante Aspekte (S. 27)	<u>Textstelle</u>: „Insgesamt ist die Erkrankung, ihre Symptome und Diagnostik Ärztinnen und Ärzten sowie anderen Gesundheitsberufen häufig nicht hinreichend trennscharf bekannt (siehe auch […]), was sicherlich auch auf die sehr vielschichtigen Symptome, die Existenz verschiedener, rein symptombasierter diagnostischer Kriterienkataloge und einem 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 […].“ <u>Anmerkung</u>: Es wird nicht erwähnt, dass das Wissen der Ärzt*innen über die Erkrankung, ihre Symptome und Diagnostik sehr gering ist, weil die Erkrankung in Aus- und Weiterbildung kaum behandelt wird. So

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	zeigten Studien aus den USA und Europa, dass ME/CFS in medizinischen Lehrbüchern gar nicht vorkommt oder viel kürzer behandelt wird als andere, teilweise seltenere Erkrankungen wie Multiple Sklerose oder Lyme-Borreliose und dass es zu wenige Lehrende mit Erfahrung in der Diagnostik und Behandlung von ME/CFS gibt [92–94]. Ärzt*innen in Großbritannien gaben in einer Befragungsstudie mehrheitlich an, keine Aus- und Weiterbildung zu ME/CFS erhalten zu haben, unsicher bei der Diagnostik und Behandlung von ME/CFS zu sein und wiesen erhebliche Wissenslücken in diesen Bereichen auf [5]. Diese Ergebnisse zeigten sich ebenfalls in einem systematischen Literaturreview zum Wissen von Allgemeinärzt*innen zu ME/CFS [4]. Dieses Review zeigte zudem, dass ein Drittel bis die Hälfte der Allgemeinärzt*innen in den 33 einbezogenen Studien ME/CFS nicht als klinische Entität anerkannte. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Insgesamt ist die Erkrankung, ihre Symptome und Diagnostik Ärztinnen und Ärzten sowie anderen Gesundheitsberufen häufig nicht hinreichend trennscharf bekannt (siehe auch […]), was auf die Unterrepräsentanz von Wissen zur Diagnostik und Behandlung von ME/CFS in der Aus- und Weiterbildung von medizinischem Fachpersonal zurückzuführen ist. Eine derartige Unkenntnis geht gemäß den Ausführungen des NICE einher mit Verzögerungen bei der Diagnose und möglichen Fehlbehandlungen der Patientinnen und Patienten […].
4.2.2.5 Forschung (S. 27)	<u>Textstelle</u>: „Anfang 2022 begann zudem 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 […].“ <u>Anmerkung</u>: Eine Nennung der Biobank (MECFS-Bio), die begleitend aufgebaut werden soll und ebenfalls in der im Vorbericht angegebenen Quelle vom Bundesministerium für Gesundheit [95] vorgestellt wird, fehlt. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Anfang 2022 begann zudem in München und Berlin ein Forschungsprojekt zum Aufbau eines deutschlandweiten ME/CFS-Registers, in dem epidemiologische und klinische Versorgungsdaten von Patientinnen und Patienten mit ME/CFS erhoben werden sollen, sowie zum Aufbau einer ME/CFS-Biobank.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
4.2.2.5 Forschung (S. 27)	Textstelle: „Vor diesem Hintergrund fand die aktuell schwierige Versorgungssituation für Patientinnen und Patienten mit ME/CFS in Deutschland Berücksichtigung im Koalitionsvertrag der Deutschen Bundesregierung […]. Dort ist ausgeführt, dass „zur weiteren Erforschung und Sicherstellung einer bedarfsgerechten Versorgung rund um die Langzeitfolgen von Covid19 sowie für das chronische Fatigue-Syndrom (ME/CFS) […] ein deutschlandweites Netzwerk von Kompetenzzentren und interdisziplinären Ambulanzen“ geschaffen werden soll. Hierfür plant der Bund bspw. mit ca. 2 Mio. € den Aufbau und die Förderung eines Forschungsnetzwerks zur Erforschung von Ursachen und Krankheitsmechanismen ME/CFS an den Universitätskliniken in Berlin, München, Würzburg, Bonn und Lübeck […].“ Anmerkung: Die Ausschreibung des BMBF steht nicht mit dem Koalitionsvertrag in Verbindung. 2020 forderten die deutschen ME/CFS-Patientenorganisationen in einem offenen Brief [96] einen Runden Tisch mit dem Bundesministerium für Gesundheit und dem Bundesministerium für Bildung und Forschung, der in der Folge stattfand, um die Umsetzung der EU-Resolution P9_TA(2020)0140 [97] zu besprechen. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung erweiterte daraufhin mit Blick auf ME/CFS die „Richtlinie zur Förderung interdisziplinärer Verbünde zur Erforschung von Pathomechanismen” um ein Modul 2 „Unbekannte Pathomechanismen einzelner Erkrankungen mit hoher Krankheitslast”. Mit dem Modul 2 gab es erstmals eine öffentliche Ausschreibung, die auf ME/CFS passte, sodass sich mehrere ME/CFS-Forschende als Netzwerk (IMMME) im Januar 2021 darauf bewerben konnten. Als weiteres Forschungsprojekt ist 2022 die Nationale Klinische Studiengruppe zu ME/CFS und dem Post-COVID-Syndrom [98] gestartet, die v. a. aufgrund des Nationalen Aktionsplans zu ME/CFS und dem Post-COVID-Syndrom initiiert wurde. Zu den im Koalitionsvertrag genannten und dringend benötigten Maßnahmen gibt es hingegen noch keine Informationen. Vorgeschlagene Änderung: Bei der Nennung aktueller Forschungsprojekte sollte verdeutlicht werden, dass die im Koalitionsvertrag genannten Maßnahmen noch ausstehen.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
4.3.2 Ergebnisse zu Therapieoptionen (S. 30)	Textstelle: „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." Anmerkung: NICE (2021) nutzt als Threshold einen berichteten PEM-Anteil der Population von mindestens 95 % [99, S. 514], das IQWiG hingegen einen von 80 %. Auch wenn ein direkter Vergleich nicht möglich ist, da das NICE die Evidenz herabstuft, während das IQWiG Studien ausschließt, ist der Threshold doch relevant. Bei einem PEM-Anteil von 80 % hat jede*r 5. Studienteilnehmende die Erkrankung nicht. Dies mag bei Evidenzkartierungen zu besser erforschten Krankheiten weniger ins Gewicht fallen, doch insbesondere aufgrund der minimalen Evidenz von sehr niedriger Qualität, die das IQWiG zu CBT und GET anführt, kommt diesem Grenzwert Bedeutung zu. Der Einschluss von Erkrankten ohne PEM führt zu hohen (Mit)verzerrungseffekten der Endpunkte. (siehe unsere Anmerkung zu S. v Evidenzkartierung und Nutzenbewertung (GET und CBT)). Aus diesen Gründen argumentierte die Deutsche Gesellschaft für ME/CFS bereits in der Stellungnahme zum Berichtsplan für ein Anheben des PEM-Thresholds. Das IQWiG ist weder auf diese Forderung eingegangen, noch wird der Punkt im Abschnitt „Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan" auf S. 210 thematisiert. Vorgeschlagene Änderung: –
4.3.2.1.1 CBT (kognitive Verhaltenstherapie) (S. 37)	Textstelle: „Die kognitive Verhaltenstherapie (CBT; cognitive behavioral therapy) beschreibt ein Psychotherapieverfahren, 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

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Reduktion von Vermeidungsverhalten) und kognitive Umstrukturierung […].“ <u>Anmerkung</u>: Das hier vorgestellte biopsychosoziale Modell von ME/CFS in Form von CBT widerspricht eklatant der eigenen Einordnung des IQWiG von ME/CFS als körperliche Erkrankung ohne Hinweise auf psychische Ursachen. Auch widerspricht die Form von CBT der Auswahl von Studien aus der aktuellen Forschung zur Ätiologie von ME/CFS des IQWiG (S. 202, Vorbericht), in der u. a. Autoimmunität, endotheliale Dysfunktion und genetische Komponenten vorgestellt werden. Wie lässt sich diese Form von CBT (negative, realitätsfremde, verzerrte Denkmuster) mit den restlichen Einschätzungen des IQWiG vereinbaren? <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Alle positiven Nutzenaussagen und Behandlungsempfehlungen für GET und CBT sind aus dem gesamten Bericht und der Gesundheitsinformation zu streichen.
4.3.2.1.2 GET (Aktivierungstherapie) (S. 42)	<u>Textstelle</u>: „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 […].“ <u>Anmerkung</u>: Das IQWiG nutzt hier nur einen Teil der Definition des NICE, das auch als Quelle angegeben wird. Die Textstelle ist jedoch umfassender und enthält die problematischen Aspekte von GET: „Graded exercise therapy is a term used in varying ways by different services supporting people with ME/CFS. In this guideline, graded exercise therapy is defined as first establishing an individual's baseline of achievable exercise or physical activity, then making fixed incremental increases in the time spent being physically active. **This definition of graded exercise therapy reflects the descriptions given in the evidence that was reviewed, and it is this approach that the guideline says should not be undertaken.**”[23, S. 34 Hervorhebungen DG ME/CFS] <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Textstelle sollte vollständig angeben werden.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
6 Argument: „fehlende Berücksichtigung von Patientenbefragungen“ (S. 157)	Textstelle: „Insgesamt lässt sich anhand dieser Aspekte zeigen, dass die in diesem Bericht (und auch sonst vom IQWiG) angewandte Methodik ausdrücklich darauf ausgerichtet ist, methodische Stärken und Schwächen verschiedener Studien bei Studienauswahl und der Bewertung der Ergebnisse zu berücksichtigen. Das trifft aber auf alle Studien zu – unabhängig von der Richtung des Ergebnisses.“ „Mit der Betonung der Betroffenenbefragung blenden Friedeberg 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.“ Anmerkung: Für die Nutzenbewertung von GET, CBT und Pacing berücksichtigt das IQWiG drei Studien, die für die zu beurteilenden Therapieansätze zusammengenommen eine Stichprobengröße von N = 267 (GET), N = 321 (CBT) und N = 160 (Pacing) haben. Unberücksichtigt bleiben jedoch die zahlreichen Patientenumfragen, die aufgrund der großen Stichprobengrößen und der konsistenten Ergebnisse über verschiedene Länder und Zeitpunkte hinweg wertvolle Daten zur evidenzbasierten Bewertung der Therapien darstellen. Zwar handelt es sich bei den Patientenumfragen um querschnittliche Daten, allerdings ist es in der Pharmakovigilanz übliche Praxis, dass unerwünschte schädliche Wirkungen querschnittlich erhoben und zur Beurteilung des Nutzen-Risiko-Profils berücksichtigt werden und bei einem Signal bedeutsamer Nebenwirkungen das Medikament pausiert, gestoppt oder vom Markt genommen werden kann. Das BfArM schreibt hierzu: „Ob [der] Nutzen [des Arzneimittels] dessen Risiken für alle Patienten gleichermaßen aufwiegt, zeigt sich in manchen Fällen erst Jahre nach seiner Markteinführung. Ohne Ärzte, Apotheker und Patienten, die Nebenwirkungen, auch bekannt unter der Bezeichnung ‚unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)' melden, wäre eine solche Beurteilung nicht möglich. Je früher, häufiger und detaillierter das Bundesinstitut Meldungen zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen erhält, desto früher können Risikosignale erkannt und bewertet werden, **um bei Bedarf Maßnahmen zum Schutz der Patientinnen und Patienten zu treffen**.“ [100, Hervorhebungen DG ME/CFS]. Auch bei nicht-pharmazeutischen Therapien bieten querschnittliche Daten einen wertvollen Hinweis auf Risikosignale und mögliche

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	schädliche Nebenwirkungen, die in klinischen Studien zuvor nicht aufgefallen waren. Wenn man die Daten aus dem Review von Geraghty et al. [101], dem Forward-ME-Survey [102] und aus dem EMEA-Survey [103] (die Ergebnisse des paneuropäischen Surveys der European ME Alliance (EMEA) und der Norwegian ME Association sind noch unveröffentlicht. Die Daten wurden dankenswerterweise von Prof. Dr. Angelsen zur Verfügung gestellt und einer Freigabe für das IQWiG zugestimmt. Siehe Tabelle 3–7) aggregiert, kommt man auf Stichprobengrößen von N = 5.304 für GET, N = 10.105 für CBT und N = 19.442 für Pacing. Obwohl das IQWiG PACE, GETSET und Janse ein hohes Verzerrungspotenzial attestiert und die Aussagen der Studien auf die schwächste Aussagesicherheit (Anhaltspunkt) einstuft, werden einzig diese drei Studien zur Nutzenbewertung herangezogen. Der Großteil der Evidenz fließt in die Bewertung zur Wirksamkeit nicht ein. Den drei berücksichtigten Studien liegen aufgrund der Rekrutierung über „CFS Clinics“ insbesondere Stichprobenverzerrungen zugrunde. Patient*innen und ME/CFS-Expert*innen ist bekannt, dass in vielen dieser Kliniken ME/CFS als psychosomatisch eingeordnet wird/wurde, und darauf aufbauend bei Vorliegen von PEM potenziell schädliche Therapien wie GET und CBT verschrieben werden. Die Stichprobenverzerrung macht sich insbesondere dadurch bemerkbar, dass bei PACE und GETSET je nach Interventionsarm 10–18 % der ME/CFS-Diagnostizierten kein PEM haben, in allen drei Studien (PACE, GETSET, Janse) ein außergewöhnlich hoher Anteil der Studienteilnehmer*innen psychiatrische Komorbiditäten hat (insbesondere Depression, deren Symptomatik typischerweise positiv auf Aktivierung anspricht) und vor allem mild Erkrankte teilnehmen. Daher sollten zur Abbildung der Versorgungsrealität unbedingt auch Patientensurveys berücksichtigt werden, da hier zwar auch Stichprobenverzerrungen eine Rolle spielen, jedoch insbesondere moderat und schwer Betroffene stärker vertreten sind, und dadurch eine bessere Repräsentativität gegeben ist. Die Daten von Geraghty et al. [101], dem Forward-ME-Survey [102] und dem EMEA-Survey [103] ergeben ein eindeutiges Bild: GET und CBT haben bei ME/CFS ein hohes Schadenspotenzial, während bei der Pacing-Strategie eine überwiegende Mehrheit von einer Verbesserung des Gesundheitszustandes berichtet. Geraghty et al. [101] haben zehn internationale Patientenumfragen zwischen den Jahren 2000 und 2015 zusammengerechnet sowie eine eigene weitere Umfrage zu GET, CBT und Pacing gemacht. Die aggregierten Ergebnisse zeigen für GET (N = 4.652), dass mit 57 % eine Mehrheit der ME/CFS-Betroffenen von einer Verschlechterung durch die Therapie berichtet. Bei CBT (N = 3.251) berichteten 20 % von einer Verschlechterung, dies sind deutlich mehr als bei Pacing (5 %; N = 8.762). Der Forward-ME-Survey [102] differenziert die Stärke der

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Verschlechterung in leicht („minor“) und stark („major“) und stellt bei 49 % der ME/CFS-Betroffenen eine starke und bei weiteren 19 % eine leichte Verschlechterung des körperlichen Gesundheitszustandes durch GET (N = 428) fest, während nur 12 % von einer leichten oder starken Verbesserung berichten. Für CBT (N = 670) berichten 11 % von einer starken und weitere 16 % von einer leichten Verschlechterung des körperlichen Gesundheitszustandes, während nur 4 % eine starke und 12 % eine leichte Verbesserung ihres körperlichen Gesundheitszustandes angeben. Für den EMEA-Survey wurden zwar keine Erfahrungen explizit zu GET abgefragt, allerdings wurde nach Erfahrungen mit körperlicher und mentaler Aktivität *innerhalb der individuellen Energiegrenzen* (quasi Pacing) nachgefragt. Hier fallen die Erfahrungen überwiegen positiv aus (N = 10.356): 65 % berichten von einer positiven und nur 12 % von einer negativen Auswirkung auf den Gesundheitszustand. Wenn allerdings nach *PEM-verursachender* Aktivität gefragt wurde, wird diese von 79 % als zustandsverschlechternd bewertet. Bei GET wird durch die Aktivitätssteigerung, wenngleich nicht intendiert, wiederholt PEM ausgelöst, sobald das Aktivitätsniveau über der individuellen Belastungsgrenze liegt. Dies ist der Grund, warum ein Großteil der Menschen mit ME/CFS von negativen Erfahrungen mit GET berichtet. Insgesamt zeigen die Survey-Ergebnisse sehr konsistent ein erhöhtes Risikosignal bzw. großes Schadenspotenzial für GET und CBT bei ME/CFS und ein sehr gutes Nutzen-Risiko-Profil für die Pacing-Strategie. Die Subgruppen, die von GET und CBT zu profitieren scheinen, könnten jene sein, die ohne Vorliegen von PEM mit ME/CFS diagnostiziert worden sind sowie ein Teil derer, die bei mildem ME/CFS mit hoher Belastungsgrenze eine komorbide und die Gesamtsymptomatik dominierende (!) psychische Erkrankung (z. B. Depression) hat, da aktivierende Maßnahmen insbesondere bei Depressionen den allgemeinen Gesundheitszustand verbessern können. Allerdings ist hier bei der Interpretation große Vorsicht geboten, da bei komorbider Depression Aktivierung aufgrund von PEM trotzdem zu einer Zustandsverschlechterung führen kann. Das IQWiG führt bezüglich der Erfahrungen von Patient*innen das Argument an, dass GET und CBT bloß falsch angewendet werden könnten. Im EMEA-Survey wird allerdings differenziert CBT als kurative Therapie und CBT als Bewältigungstherapie abgefragt. Zwar ist das Schadenspotenzial bei CBT als kurative Therapie deutlich höher (66 % berichten von negativer Auswirkung, N = 5.694), allerdings berichten bei CBT als Bewältigungstherapie immer noch 24 % (N = 6.646) von einer Verschlechterung ihres Gesundheitszustandes (verglichen mit 8 % bei der Pacing-Strategie).

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Aufgrund des umfangreich belegten Schadenspotenzials, das von GET und CBT ausgeht, bzw. des erhöhten Risikosignals für schwere unerwünschte Wirkungen, dass von allen Umfragen gemessen wurde, muss vor einer Anwendung dieser Therapien ausdrücklich gewarnt werden. Das Kardinalsymptom von ME/CFS ist die Post-Exertional Malaise, eine Zustandsverschlechterung nach körperlicher, psychischer oder kognitiver Belastung. PEM ist der Grund, warum Aktivierungstherapien bei einem Teil der Betroffenen zu einer nachhaltigen Zustandsverschlechterung führen. PEM ist nicht nur ein subjektiv erlebtes Symptom, sondern eine in vielen Studien objektivierte physiologische Reaktion auf Belastung, die vor allem durch eine abgesenkte anaerobe Schwelle und in Folge verstärkte Akkumulation von Laktat gekennzeichnet ist und deren Pathologie sich bei wiederholtem Training verschlechtert [20]. Es handelt sich hierbei nicht um Dekonditionierung oder dysfunktionale Krankheitsüberzeugungen, sondern eine handfeste biophysiologisch messbare pathologische Veränderung, die sich durch Verhaltensänderung oder neue Gedankenmuster nicht beheben lässt.

Tabelle 3: Daten des EMEA-Surveys zu Pacing (Aktivitätsmanagement um innerhalb der Energiegrenzen zu bleiben).

Auswirkung	Häufigkeit	Prozent
Sehr negativ	197	1,88
Negativ	579	5,53
Neutral	1.823	17,43
Positiv	5.629	53,81
Sehr positiv	2.233	21,35
Total	10.461	100

Tabelle 4: Daten des EMEA-Surveys zur Cognitive Behavioural Therapy als Heilung für ME/CFS.

Auswirkung	Häufigkeit	Prozent
Sehr negativ	2.252	39,55
Negativ	1.479	25,97
Neutral	1.651	29,00
Positiv	270	4,74
Sehr positiv	42	0,74

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*

Total	5.694	100

Tabelle 5: Daten des EMEA-Surveys zur Cognitive (Behavioural) Therapy als psychologische Bewältigungsstrategie für ME/CFS.

Auswirkung	Häufigkeit	Prozent
Sehr negativ	722	10,86
Negativ	893	13,44
Neutral	2.525	37,99
Positiv	2.149	32,34
Sehr positiv	357	5,37
Total	6.646	100

Tabelle 6: Daten des EMEA-Surveys zu körperlichen oder mentalen Aktivitäten, die wiederholte PEM-Episoden verursachen.

Auswirkung	Häufigkeit	Prozent
Sehr negativ	4.902	48,09
Negativ	3.196	31,35
Neutral	1.313	12,88
Positiv	659	6,46
Sehr positiv	124	1,22
Total	10.194	100

Tabelle 7: Daten des EMEA-Surveys zu körperlichen oder mentalen Aktivitäten innerhalb der Energiegrenzen (PEM vermeidend).

Auswirkung	Häufigkeit	Prozent
Sehr negativ	306	2,95
Negativ	929	8,97
Neutral	2.360	22,79
Positiv	5.206	50,27
Sehr positiv	1.555	15,02
Total	10.356	100

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Vorgeschlagene Änderung: Zahlreiche internationale Patientenumfragen kommen übereinstimmend zu dem Ergebnis, dass GET und CBT bei einem hohen Anteil der ME/CFS-Betroffenen zu einer teils massiven Verschlechterung des Gesundheitszustandes führen. Pacing zeigt dagegen bei der großen Mehrheit der ME/CFS-Betroffenen eine positive Wirkung auf den Gesundheitszustand und hat ein gutes Nutzen-Risiko-Profil (mehr als drei Viertel berichten positive Wirkung, nur 5–8 % von negativer Wirkung). Üblicherweise werden bei der Pharmokovigilanz unerwünschte schädliche Wirkungen querschnittlich erhoben und zur Beurteilung des Nutzen-Risiko-Profils berücksichtigt. Bei einem erhöhten Signal bedeutsamer Nebenwirkungen wird das Medikament ggf. gestoppt bzw. vom Markt genommen. Diese Handhabung ist auch bei nicht-pharmazeutischen Therapien sinnvoll, da auch hier unerwünschte schädliche Nebenwirkungen auftreten können, die in den klinischen Studien nicht aufgefallen sind. In der Gesamtbetrachtung der Evidenz zu GET und CBT ist festzustellen, dass die Studien PACE, GETSET und Janse unter hohen Verzerrungspotenzialen leiden. Die Studien umfassen für GET eine aggregierte Stichprobengröße von N = 267 sowie N = 321 für CBT. Auf der anderen Seite stehen Patientenumfragen, die aggregiert sehr viel größere Stichprobengrößen von N = 5.304 für GET sowie N = 10.105 für CBT einschließen und aufgrund der stärkeren Berücksichtigung moderat und schwer Erkrankter ein deutlich breiteres Patientenspektrum einschließen. Die Patientenumfragen von Geraghty et al. [101], dem Forward-ME-Survey [102] und dem EMEA-Survey [103] zeigen sehr konsistent ein erhebliches Schadenspotenzial von GET und CBT bzw. ein erhöhtes Risikosignal für schädliche Wirkungen, das für einen erheblichen Teil der ME/CFS-Betroffenen eine massive Verschlechterung des Gesundheitszustandes bedeutet. Der Review von Geraghty et al. [101] beinhaltet zehn internationale Patientenumfragen zwischen dem Jahr 2000 und 2015, deren aggregierte Ergebnisse für GET (N = 4.652) zeigen, dass mit 57 % eine Mehrheit der ME/CFS-Betroffenen von einer Verschlechterung durch die Therapie berichtet. Bei CBT (N = 3.251) berichten 20 % von einer Verschlechterung, dies sind deutlich mehr als bei Pacing (5 %; N = 8.762). Im Forward-ME-Survey [102], der zwischen leichter („minor“) und starker („major“) Verschlechterung/Verbesserung differenziert, berichten 49 % von einer starken und weitere 19 % von einer leichten Verschlechterung des körperlichen Gesundheitszustandes durch GET (N = 428), während nur 12 % von einer leichten oder starken Verbesserung berichten. Für CBT (N = 670) berichten 11 % von einer starken und weitere 16 % von einer leichten Verschlechterung des körperlichen Gesundheitszustandes, während nur 4 % eine starke und 12 % eine

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	leichte Verbesserung ihres körperlichen Gesundheitszustandes angeben. Der EMEA-Survey [103] differenziert zwischen CBT als Heilung und CBT als Bewältigungsstrategie. Für CBT als Heilung (N = 5.694; siehe Tabelle 4) fällt die Schädlichkeit besonders gravierend aus: 40 % berichten von einer sehr negativen und 26 % von einer negativen Auswirkung auf ihren Gesundheitszustand, wohingegen nur 5 % von einer positiven oder sehr positiven Auswirkung berichten. Für CBT als Bewältigungsstrategie (N = 6.646; siehe Tabelle 5) sind die Ergebnisse gemischter: 11 % berichten von einer sehr negativen und 13 % von einer negativen Auswirkung, während 32 % von einer positiven und 5 % von einer sehr positiven Auswirkung auf ihren Gesundheitszustand berichten. Zur Einordnung helfen hier die Ergebnisse zur Pacing-Strategie, die als Gold-Standard im Krankheitsmanagement von ME/CFS gilt (N = 10.461; siehe Tabelle 3): hier berichten nur 2 % von einer sehr negativen und 6 % von einer negativen Auswirkung, während 54 % von einer positiven und 21 % von einer sehr positiven Auswirkung auf ihren Gesundheitszustand berichten. Gegenüber dem Gold-Standard des Pacings hat also auch CBT als Bewältigungsstrategie ein deutlich erhöhtes Schadenspotenzial. Aufgrund des umfangreich belegten Schadenspotenzial, das von GET und CBT ausgeht, bzw. des erhöhten Risikosignals für schwere unerwünschte Wirkungen, das von allen Umfragen gemessen wurde, muss von einer Anwendung dieser Therapien ausdrücklich gewarnt werden. Das Kardinalsymptom von ME/CFS ist die Post-Exertional Malaise, eine Zustandsverschlechterung, die bis zu 72 Stunden zeitversetzt nach körperlicher, psychischer oder kognitiver Aktivität einsetzt. PEM kann mehrere Tage oder Wochen anhalten und zu einer andauernden Verschlechterung des Gesundheitszustandes führen. Um eine Stabilisierung des Gesundheitszustandes zu ermöglichen und nachhaltige Verschlechterungen zu vermeiden, stellt die Pacing-Strategie einen zentralen Baustein im Krankheitsmanagement von ME/CFS dar, und sollte so früh wie möglich bei Erkennung des Krankheitsbildes den Patient*innen vermittelt werden. Die Patientenumfragen unterstützen die Erfahrungen von Betroffenen, dass Pacing ein sehr gutes Nutzen-Risiko-Profil hat und sich bei drei Viertel der Betroffenen positiv auf den Gesundheitszustand auswirkt.
7 Fazit (S. 159)	<u>Textstelle</u>: „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.“

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Anmerkung: Auch die Ätiologie der Migräne, Morbus Alzheimer, Depression und weiterer Krankheiten sind ungeklärt. Dies ist kein Hinderungsgrund, um als Krankheit klassifiziert zu werden und sollte nicht mit dem ICD-Code in Zusammenhang gebracht werden. Es gibt zudem Hinweise auf die Ätiologie wie sporadischen Infektbeginn und Auftreten nach Cluster-Ausbrüchen, Epidemien und Pandemien (s. unsere Anmerkung zu 4.2.2.4 (S. 22) Ätiologie / Ursachen). Auch wenn die endgültige Pathophysiologie noch nicht geklärt werden konnte, sind – wie das IQWiG auf S. 202 des Vorberichts selbst beschreibt – zahlreiche pathophysiologische Veränderungen gut belegt, wie Autoimmunität, eine Störung des autonomen Nervensystems und der Gefäßregulation, Neuroinflammation, und ein gestörter Metabolismus. Dass die Hinweise auf pathophysiologisch Veränderungen hier nicht aufgeführt werden, widerspricht dem eigenen Bericht. Vorgeschlagene Änderung: Die Erkrankung wurde 1969 in die Internationale Klassifikation der Krankheiten (ICD) unter Sonstige Krankheiten des Gehirns (G.93.3) aufgenommen. Bis heute sind – trotz Forschung in verschieden Bereichen – die Ursachen der Krankheit nicht endgültig entschlüsselt. Häufig beginn die Erkrankung nach einem Infekt. In ersten Arbeiten zeigten sich Hinweise auf Autoimmunität, eine Störung des autonomen Nervensystems und der Gefäßregulation.
7 Fazit Handlungsempfehlungen (S. 160)	Textstelle: „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 und zur Therapie von ME/CFS angezeigt. Forschungsprojekte zur Verbesserung der Versorgung sind in Deutschland bereits gestartet. Die Ergebnisse des Berichts und die daraus entwickelte Gesundheitsinformation unterstützen diese Entwicklung.“ Anmerkung:

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Neben den genannten Maßnahmen zur Verbesserung der Versorgung sind zusätzliche nötig, wie es beispielsweise im Koalitionsvertrag der aktuellen Bundesregierung steht: der Aufbau von Versorgungsstrukturen wie einem deutschlandweiten Netzwerk von interdisziplinären Ambulanzen und Kompetenzzentren. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Zur Verbesserung der Versorgung und der allgemeinen Lebenssituation von Patientinnen und Patienten mit ME/CFS sollten verschiedene Elemente kombiniert werden. Dazu gehört kurzfristig der Beginn von flächendeckender sachlicher Aufklärung sowohl für Betroffene als auch für Ärztinnen, Ärzte, Behörden und die breite Öffentlichkeit sowie 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 und zur Therapie von ME/CFS sowie zur Verbesserung der Versorgung angezeigt. Zur Sicherung der Versorgung von Patienten mit ME/CFS sind strukturelle Maßnahmen wie u. a. der Aufbau eines deutschlandweiten Netzwerks von interdisziplinären Ambulanzen und Kompetenzzentren für ME/CFS nötig. Die Ergebnisse des Berichts und die daraus entwickelte Gesundheitsinformation unterstützen diese Entwicklung.
A1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts (S. 162)	<u>Textstelle</u>: „In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.“ <u>Anmerkung</u>: Das IQWiG hat 2021 zunächst eine Ausschreibung für zwei Sachverständige veröffentlicht. Gesucht wurden zwei Fachärzt*innen beliebiger Fachrichtungen mit Expertise zu ME/CFS. Diese bereits veröffentlichte Ausschreibung wurde zurückgezogen. Stattdessen wurde eine neue Ausschreibung veröffentlicht. Nun wurden nur noch eine Fachärztin/ein Facharzt mit Expertise zu ME/CFS gesucht sowie eine Psychiaterin/ein Psychiater und eine Hausärztin/ein Hausarzt, für die statt „Expertise“ jeweils nur „Kenntnisse” zu ME/CFS ausreichen. Es erschließt sich nicht, warum das IQWiG nicht weiter definierte Kenntnisse für eine Sachverständigenrolle als ausreichend erachtet.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Dies ist der schwierigen Forschungs- und Versorgungslage sowie der komplexen Medizinhistorie der Erkrankung nicht angemessen. Der ungewöhnliche Vorgang, die bereits veröffentlichte Ausschreibung zurückzuziehen wurde nicht näher begründet. Die Kritik daran in der Stellungnahme zum Berichtsplan hat das IQWiG inhaltlich nicht beantwortet. Unter A5.1 (Vorbericht, S. 215) heißt es als Antwort lediglich: „Externe Sachverständige werden im IQWiG in einem standardisierten und detailliert geregelten Vorgehen ausgeschrieben und ausgewählt“. Jedoch entspricht das Zurückziehen und Ändern einer bereits veröffentlichten Ausschreibung sicherlich nicht dem „standardisierten und detailliert geregelten Vorgehen“. Die ausgewiesene Expertin für ME/CFS in Deutschland äußerte sich zudem öffentlich dazu, dass ihre Expertise nicht vom IQWiG berücksichtigt wurde. Insbesondere da das IQWiG PACE, GETSET und Janse ein hohes Verzerrungspotenzial attestiert und die Aussagen der Studien auf die schwächste Aussagesicherheit (Anhaltspunkt) einstuft, bedarf es Expertise um diese Ergebnisse einzuordnen. Eine Beteiligung der ME/CFS-Expert*innen am Bericht wurde zudem am Runden Tisch mit den Patientenorganisationen am 10. Dezember 2020 vom BMG zugesagt. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> ME/CFS-Expert*innen sollten an der abschließenden Ausarbeitung der Gesundheitsinformation beteiligt werden.
A5 Tabelle 67 (S. 212)	<u>Textstelle</u>: „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. 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: • einem initialen Betroffenengespräch, • einer Anhörung zum Berichtsplan, • einer Anhörung zum Vorbericht, also zum gesamten Berichtsergebnis inkl. Entwurf der Gesundheitsinformation,

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	• einer Analyse der qualitativen Forschung zu Erfahrungen und des Informationsbedarfs von Patientinnen und Patienten im Rahmen der Erstellung der Gesundheitsinformation, • einer Nutzertestung der Gesundheitsinformation, insbesondere durch Betroffene unterschiedlicher Schweregrade. 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.“ <u>Anmerkung</u>: <u>Argument des IQWiG: „Keine Einbindung von Interessensgruppen“</u>: Es entspricht nicht den internationalen Empfehlungen zur Patientenbeteiligung, dass das IQWiG Patient*innen als „Interessensgruppe“ bezeichnet, und sie daher nicht bei der Erstellung des Berichts oder der Gesundheitsinformation einbindet. Patient*innen haben keinen Conflict of Interest. Bei der Erstellung der NICE-Leitlinie zu ME/CFS waren fünf Stakeholder aus dem Patient*innenbereich im Komitee beteiligt. Auch bei der Entwicklung der AWMF-Leitlinien werden Betroffene regelhaft als Teil der Leitlinien-Gruppe geladen. An dieser Stelle sei auch an die letzte Gesundheitsinformation [104] des IQWiG zu ME/CFS erinnert, die bis mindestens 2013 online war. Unter der Überschrift „Kognitive Verhaltenstherapie und eine Behandlung mit stufenweise gesteigerter Aktivität können Menschen mit chronischem Müdigkeitssyndrom helfen“ hieß es u. a.: „Wirklich schwerwiegende Symptome sind jedoch nicht sehr häufig. (...) Längere Ruhephasen scheinen keine geeignete CFS-Therapie zu sein. Im Allgemeinen ist es für eine Besserung offenbar entscheidend, dass die Menschen versuchen, wieder aktiver zu werden.“ Dieses Ergebnis des „regelhaften“ Vorgehens des IQWiG widerspricht dem aktuellen Vorbericht, hatte ein hohes Schadenspotenzial und wäre mit Patientenbeteiligung angemessener ausgefallen. <u>Initiales Betroffenengespräch:</u> Das initiale Betroffenengespräch fand ausgerechnet am 12. Mai, dem Internationalen ME/CFS-Tag statt, der jedes Jahr über Monate von Patient*innen vorbereitet wird. Es gab per E-Mail Bitten an das IQWiG, den Termin zu verschieben, die nicht beantwortet wurden (Dokumentation, S. 32). Ein mündliches Gespräch von rund zwei Stunden schloss zudem viele schwerer Erkrankte von Vornherein aus. Der Vorschlag, den Termin beispielsweise in zwei kürzere Sitzungen aufzuteilen, blieb ebenfalls

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	unbeantwortet. Auch lehnte das IQWiG ohne Begründung Patient*innen ab, die sich zuerst meldeten, es gab keine Transparenz nach welchen Kriterien die sechs Teilnehmenden ausgewählt wurden. <u>Schriftliche Anhörung zum Berichtsplan:</u> Die schriftliche Anhörung sieht hohe formale Hürden und kurze Fristen vor (zunächst vier Wochen für das Auswerten des Vorberichts und der Dokumentation, die zusammen 437 Seiten umfassen, nach Intervention sechs Wochen). Dies schließt viele Menschen mit ME/CFS, insbesondere auch mit schwerem und sehr schwerem ME/CFS, Angehörige mit der Doppelbelastung Beruf und Pflege oder Kinder und Jugendliche mit ME/CFS vom Stellungnahmeverfahren aus. Zudem sind Betroffene verpflichtet ihren Namen im Zusammenhang mit einer (stigmatisierten) Krankheit veröffentlichen zu lassen. Um auch die Erfahrungen, Perspektiven und Meinungen von schwer und schwerst Betroffenen berücksichtigen zu können, nutzte NICE beispielsweise u. a. Online-Fragebögen [105, S. 6]. Mit Kindern und Jugendlichen führte NICE Interviews durch [106, S. 5]. Das Ergebnis der schriftlichen und mündlichen Anhörung zum Berichtsplan fasste das IQWiG folgendermaßen zusammen: „Aus den Stellungnahmen ergaben sich keine Konsequenzen für den Berichtsplan.“ (Vorbericht, S. 210) <u>Mündliche Anhörung zum Berichtsplan:</u> Der mündliche Termin war für zwei Stunden angesetzt und dauerte 136 Minuten. Ein mündliches Gespräch über zwei Stunden war für mehrere Erkrankte, die eine Stellungnahme eingereicht hatten, nicht machbar. Es gab E-Mails mit Bitten an das IQWiG, die mündliche Anhörung barrierefreier zu gestalten. Zu den Vorschlägen gehörte u. a. den langen Termin auf zwei kürzere Sitzungen aufzuteilen oder schwer Betroffenen die Möglichkeit zu geben, Fragen schriftlich zu beantwortet. Die Anfragen der Stellungnehmenden wurden vom IQWiG nicht beantwortet, siehe die Dokumentation der mündlichen Anhörung (Dokumentation, S. 33–34 und S. 41). In der mündlichen Anhörung wurde zugesagt, zu prüfen, wie die nächste mündliche Anhörung barrierefreier gestaltet werden kann (Dokumentation, S. 34 und S. 41), hierzu gibt es bislang keine Informationen. <u>Nutzertestung der Gesundheitsinformation, insbesondere durch Betroffene unterschiedlicher Schweregrade:</u> Die Nutzertestung schließt nicht „insbesondere Betroffene verschiedener Schweregrade“ ein. Im Gegenteil sieht die Nutzertestung ein einstündiges Telefonat

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	vor, damit sind schwer und sehr schwer Betroffene überwiegend ausgeschlossen. Zudem gab es nur wenige Tage Zeit, die gesamte Gesundheitsinformation zu lesen, Kommentare vorzubereiten und sich mit einer Reihe vorgegebener Fragen zu beschäftigen. Obwohl das IQWiG im Vorbericht die starken Einschränkungen, das Symptom der kognitiven Dysfunktion und PEM durch geistige Tätigkeiten beschreibt, ist dies nicht in die Ausgestaltung der Nutzertestung eingeflossen. In der mündlichen Anhörung 2021 wurde zugesagt, für die Nutzertestung die Hinweise aus der mündlichen Anhörung zu berücksichtigen und sie so zu gestalten, dass auch schwer Betroffene einbezogen werden könnten (Dokumentation, S. 36). Dies ist (zumindest für die kürzlich durchgeführte Nutzertestung über die Universität Hannover) nicht geschehen. Zudem sieht die Nutzertestung nur vor, Texte auf ihre Verständlichkeit hin zu prüfen, es kann kaum inhaltlicher Input gegeben werden. Dies ersetzt keine Patientenbeteiligung. Darüber hinaus ist unklar, warum die Nutzertestung vor dem Abschluss des Stellungnahmeverfahren stattfand, das eine umfassende Bearbeitung der Gesundheitsinformation zur Folge haben kann. <u>Argument: „Das BMG hat das IQWiG mit der Aufarbeitung des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstands zum Thema ME/CFS beauftragt, jedoch nicht mit der Erstellung einer Leitlinie.“</u> Dass ein Bericht und eine Gesundheitsinformation keine Leitlinie seien und daher eine Patientenbeteiligung unnötig wäre, ist Semantik. Da es keine eigene Leitlinie zu ME/CFS gibt, kommen dem Bericht und der Gesundheitsinformation eine ähnliche Bedeutung wie einer Leitlinie zu. Beispielsweise hieß es am Runden Tisch mit den ME/CFS-Betroffenenorganisationen und dem BMG am 10. Dezember 2020, dass auf Grundlage des Berichts Ärzt*innen informiert werden sollen. Auch die Drucksache 20/1796 [107] der Bundesregierung erklärt, dass die Gesundheitsinformation für Fachkreise erarbeitet werde. Darüber hinaus wird die Beteiligung von Patient*innen nicht nur bei Leitlinien empfohlen, sondern für viele Bereiche darüber hinaus [108]. Am Runden Tisch hat das BMG in Vertretung durch Ministerialrat Dr. Thomas Stracke fest zugesagt, dass die Patientenorganisationen umfassend an der Berichtserstellung und der Ausarbeitung der Gesundheitsinformation beteiligt werden. Auch in der Drucksache 20/1796 [107] und weiteren Drucksachen der Bundesregierung heißt es, das BMG habe das IQWiG beauftragt, den wissenschaftlichen Kenntnisstand „unter Einbindung auch der Betroffenenverbände aufzuarbeiten” <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Wie vom Auftraggeber BMG zugesagt, sollten die Patientenorganisationen an der abschließenden Ausarbeitung der Gesundheitsinformation beteiligt werden.
A9 Überblick (pdf S. 275)	Textstelle: Die gesamte Gesundheitsinformation Anmerkung: Schweres und sehr schweres ME/CFS sollten entweder jeweils bei den einzelnen Themen der Gesundheitsinformation explizit berücksichtigt werden oder wie bei NICE [23] zusätzlich in einem eigenen Unterkapitel besprochen werden: „Care for people with severe or very severe ME/CFS. This section supplements the rest of the guideline with additional considerations for people with severe or very severe ME/CFS.“ (S. 50) Zur Begründung, warum ein eigenes Kapitel als notwendig erachtet wird, heißt es in der NICE-Leitlinie: „People with severe or very severe ME/CFS were named as a group for special consideration in the guideline scope. Evidence relating to people with severe ME/CFS reinforced the committee's experience that this group of people are often neglected, and the severity of their symptoms misunderstood, and with every recommendation the committee considered whether different or additional recommendations were needed for this group. The rationale and impact sections for these recommendations are below. These additional considerations for people with severe or very severe ME/CFS were placed in a separate section to make sure they could be easily found within the guideline.“ (S. 88) Vorgeschlagene Änderung: Erwägungen zu schwerem und sehr schwerem ME/CFS sollten in der Gesundheitsinformation entweder explizit bei jedem Thema oder in einem eigenen Unterkapitel berücksichtigt werden.
A9 Überblick (pdf S. 275)	Textstelle: „chronisches Fatigue-Syndrom“ Anmerkung: Die Krankheitsbezeichnung ist ein mehrteiliger Eigenname mit spezifischer medizinischer Bedeutung und sollte daher großgeschrieben werden. Siehe beispielsweise Renz-Polster und Scheibenbogen [109], die Vorabfassung der ICD für 2023 (BfArM) [110] sowie die Informationsseiten des Fatigue Centrums der Charité

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	– Universitätsmedizin Berlin und des Chronische Fatigue Centrums für junge Menschen der TU München. Vorgeschlagene Änderung: Chronisches Fatigue-Syndrom (fortlaufend für alle Nennungen in der Gesundheitsinformation)
A9 Auf einen Blick (pdf S. 275)	Textstelle: „• Typische Symptome von ME/CFS sind Erschöpfung, Schmerzen, Schlaf- und Konzentrationsstörungen. • Schon leichte Anstrengungen können zu einer Verschlechterung führen. • ME/CFS ist eine körperliche Erkrankung, deren Ursachen nicht geklärt sind. • Für die Diagnose sind sorgfältige Untersuchungen nötig. • Es gibt verschiedene Unterstützungsmöglichkeiten. • Wichtig ist es, Aktivitäten an die eigene Belastbarkeit anzupassen.“ Anmerkung: Kreislaufstörungen sollten in der Aufzählung typischer Symptome von ME/CFS ergänzt werden [43, S. 107] [111]. Zudem sollte die Verschlechterung nach Anstrengung (PEM) zur besseren Verständlichkeit weiter ausformuliert werden. Zu den charakteristischen Merkmalen gehören auch Infektionen als häufige Auslöser (siehe unsere Anmerkung zu 4.2.2.4 (S. 22) Ätiologie / Ursachen) und die sehr niedrige Lebensqualität [112]. Vorgeschlagene Änderung: • Typische Symptome von ME/CFS sind eine krankhafte Erschöpfung, Schmerzen, Kreislaufprobleme, Schlaf- und Konzentrationsstörungen. • Das Kernsymptom von ME/CFS ist, dass schon leichte Anstrengungen zu einer langanhaltenden oder dauerhaften Zustandsverschlechterung führen können. • ME/CFS ist eine körperliche Erkrankung, die oft nach einem Infekt beginnt. • Oft führt die Erkrankung zu einem hohen Grad der Behinderung und niedriger Lebensqualität. • Wichtig ist es, Aktivitäten an die eigene Belastbarkeit anzupassen.
A9 Einleitung (pdf S. 275)	Textstelle:

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	„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, dass sich die Symptome häufig schon nach leichten körperlichen oder geistigen Aktivitäten verschlimmern und dann tage- oder wochenlang anhalten können. ME/CFS schränkt die Lebensqualität oft stark ein.“ <u>Anmerkung</u>: PEM ist nach allen modernen Kriterien Voraussetzung für eine Diagnose und daher charakteristisch für ME/CFS. PEM kann auch zu dauerhaften Zustandsverschlechterungen führen [23]. Die Lebensqualität ist oft sehr stark eingeschränkt (siehe Schweregrade, Vorbericht S. 282 sowie [112]). <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> ME/CFS (Myalgische Enzephalomyelitis / Chronisches Fatigue-Syndrom) ist eine chronische Erkrankung mit vielen möglichen Symptomen. Dazu gehören unter anderem eine starke Erschöpfung, Schmerzen, Kreislaufprobleme sowie Schlaf- und Konzentrationsstörungen. Charakteristisch für ME/CFS ist, dass sich die Symptome häufig schon nach leichten körperlichen oder geistigen Aktivitäten verschlimmern und die Zustandsverschlechterung Tage, Wochen oder dauerhaft anhalten kann. ME/CFS schränkt die Lebensqualität oft sehr stark ein.
A9 Einleitung (pdf S. 275)	<u>Textstelle</u>: „Was die Erkrankung auslöst, ist bislang ungeklärt. Deshalb beschreibt der Name ME/CFS vor allem die Beschwerden: Der Fachbegriff „ME“ steht eher für Muskelschwäche und Schmerzen, „CFS“ für Erschöpfung. Die Erkrankung ist selbst vielen Ärztinnen und Ärzten noch nicht ausreichend bekannt.“ <u>Anmerkung</u>: Zahlreiche prospektive Verlaufsstudien belegen, dass Infektionskrankheiten ME/CFS auslösen können, siehe unsere Ausführungen zu 4.2.2.4 (S. 22) Ätiologie / Ursachen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> ME/CFS wird häufig von einem Infekt ausgelöst. Der Krankheitsprozess ist bis heute noch nicht vollständig verstanden. Der Name ME/CFS beschreibt vor allem die Beschwerden: Der

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Fachbegriff „ME“ steht eher für Muskelschwäche und Schmerzen, „CFS“ für krankhafte Erschöpfung. Die Erkrankung ist selbst vielen Ärztinnen und Ärzten noch nicht ausreichend bekannt.
A9 Einleitung (pdf S. 275)	Textstelle: „Es gibt verschiedene Möglichkeiten, mit ME/CFS umzugehen. Dazu gehört unter anderem, Aktivitäten so anzupassen und über den Tag zu verteilen, dass Krankheitsschübe vermieden werden. Zudem können verschiedene Unterstützungsleistungen im Alltag helfen.“ Anmerkung: Das hier beschriebene Pacing [113] ist bislang die einzige Möglichkeit, im Sinne eines Krankheitsmanagements mit ME/CFS umzugehen. Vorgeschlagene Änderung: Zum Umgang mit ME/CFS gehört, Aktivitäten so anzupassen, zu verringern und über Tage oder Wochen zu verteilen, dass Krankheitsschübe bestmöglich vermieden werden. Zudem können verschiedene Unterstützungsleistungen im Alltag helfen.
A9 Symptome (pdf S. 275)	Textstelle: „Symptome Zu den typischen Beschwerden von ME/CFS gehören: • 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. • Zunahme der Beschwerden nach körperlichen und geistigen Aktivitäten. Häufig reichen dafür leichte Aktivitäten aus, wie ein kurzer Spaziergang. Dies wird postexertionelle Malaise (PEM) genannt. Sie tritt manchmal erst 1 bis 2 Tage nach der Anstrengung auf und kann Tage bis Wochen andauern. • gestörter oder nicht erholsamer Schlaf. Dazu gehören Einschlafprobleme, häufiges Aufwachen oder das Gefühl, morgens genauso müde zu sein wie vor dem Zubettgehen. Konzentrationsstörungen, stark verlangsamtes Denken und ein schlechtes Kurzzeitgedächtnis sind häufig. Außerdem kann es [sic] Störungen der Wortfindung und Wahrnehmung kommen. Betroffene haben das Gefühl, ihr Gehirn sei wie vernebelt. Manche Kreislaufbeschwerden treten vor allem im Sitzen oder Stehen auf und bessern sich im Liegen. Dazu gehören Schwindel, Übelkeit, erhöhter Puls oder Herzrasen. Mögliche weitere Symptome sind zum Beispiel

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Schmerzen, grippeähnliche Beschwerden, eine erhöhte Reizempfindlichkeit oder Verdauungsbeschwerden.“ <u>Anmerkung</u>: Auch leichtere Aktivitäten und Reize können PEM auslösen, zudem kann PEM zu einer dauerhaften Zustandsverschlechterung führen. PEM tritt in der Regel 1 bis 2 Tage nach der Anstrengung auf. Siehe unsere Ausführungen zu 4.2.2.2 (S. 6) Beschwerden / Symptome: Post-exertional Malaise (PEM). Müdigkeit ist kein typisches Symptom von ME/CFS und keine zutreffende Beschreibung von Fatigue bei ME/CFS, siehe die Definition unter 4.2.2.2 (S. 5) Fatigue. Der Begriff Müdigkeit wird beispielsweise regelhaft mit einer erhöhten Schlafbereitschaft assoziiert, doch trifft das Gegenteil auf die Fatigue bei ME/CFS zu, die oft mit schweren Schlafstörungen einhergeht. Schmerzen sollten als eigener Punkt ergänzt werden, siehe unsere Ausführungen zu 4.2.2.2 (S. 7) Beschwerden / Symptome: Schmerzen. Zur besseren Verständlichkeit kann zudem näher ausgeführt werden, welche Reize die ausgeprägte Reizempfindlichkeit betrifft: vor allem Licht und Geräusche, aber beispielsweise auch Gerüche und in schweren Fällen Berührungen [109]. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Symptome Zu den typischen Symptomen von ME/CFS gehören: • das Kernsymptom postexertionelle Malaise (PEM). Schon nach leichten körperlichen und geistigen Aktivitäten kommt es zu einer Zunahme der Symptomatik. Häufig reichen dafür leichte Aktivitäten aus, wie ein kurzer Spaziergang, Zähneputzen oder ein Gespräch. PEM tritt in der Regel 1 bis 2 Tage nach der Anstrengung auf und kann Tage bis Wochen andauern oder zu einer dauerhaften Zustandsverschlechterung führen. • erhebliche Beeinträchtigung des Funktionsniveaus. Zur Arbeit, in die Schule zu gehen, oder sich mit Freunden und Familien zu treffen, kostet schon mit leichtem ME/CFS viel Kraft oder ist nicht mehr möglich. • starke, vorher nicht gekannte krankhafte Erschöpfung (Fatigue), die durch Ruhe und Erholung kaum besser wird. • gestörter oder nicht erholsamer Schlaf. Dazu gehören Einschlafprobleme, häufiges Aufwachen oder das Gefühl, morgens genauso erschöpft und gerädert zu sein wie vor dem Zubettgehen. • Konzentrationsstörungen, stark verlangsamtes Denken und ein schlechtes Kurzzeitgedächtnis sind häufig. Außerdem kann es zu

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Störungen der Wortfindung und Wahrnehmung kommen. Betroffene haben das Gefühl, ihr Gehirn sei wie vernebelt. • Schmerzen wie beispielsweise Muskel-, Gelenk- und Nervenschmerzen, Kopf- und Halsschmerzen. • Kreislaufbeschwerden, die vor allem im Sitzen oder Stehen auftreten und sich im Liegen bessern. Dazu gehören Schwindel, Übelkeit, erhöhter Puls oder Herzrasen. • weitere Symptome wie zum Beispiel grippeähnliche Beschwerden, eine erhöhte Reizempfindlichkeit (gegen Geräusche, Licht, Gerüche oder in schweren Fällen Berührungen) und Verdauungsbeschwerden.
A9 Symptome (pdf S. 276)	<u>Textstelle</u>: „Typisch für die Erkrankung ist auch, dass viele 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 (umgangssprachlich oft als „Crash“ bezeichnet).“ <u>Anmerkung</u>: Es sollte verdeutlicht werden, dass dies vom Schweregrad abhängt (siehe Schweregrade, Vorbericht S. 282) und die Einschränkungen möglicherweise nur für Außenstehende nicht wahrnehmbar sind, für Betroffene jedoch durchaus. Im Rahmen des Pacings können solche Aktivitäten zudem viel Vorbereitung in Anspruch nehmen, die wie die folgende PEM für Außenstehende ebenfalls nicht sichtbar ist. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es ist möglich, dass Patientinnen und Patienten je nach Schweregrad eine Aktivität ohne eine erkennbare Einschränkung wahrnehmen können und man ihnen die Erkrankung von außen nicht anmerkt. Für Außenstehende ist nicht sichtbar, dass solche Aktivitäten Planung brauchen, eine Anstrengung bedeuten und einige Tage später eine PEM (umgangssprachlich oft als „Crash“ bezeichnet) auslösen können.
A9 Häufigkeit und Verlauf (pdf S. 276)	<u>Textstelle</u>: „Schätzungen auf Basis von internationalen Studien zufolge ist etwa 1 von 1000 Erwachsenen in Deutschland an ME/CFS erkrankt - also rund 70.000 Menschen. Untersuchungen hierzulande fehlen. Frauen sind häufiger von ME/CFS betroffen als Männer. Auch Kinder und Jugendliche können erkranken.“ <u>Anmerkung</u>:

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Siehe unsere Ausführungen zu S. iv Fazit (Prävalenz). <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Schätzungen auf Basis von internationalen Studien zufolge sind etwa 3 von 1000 Erwachsenen in Deutschland an ME/CFS erkrankt – also rund 220.000. Untersuchungen hierzulande fehlen. Frauen sind häufiger von ME/CFS betroffen als Männer. Auch Kinder und Jugendliche können erkranken. Schätzungen auf Basis von internationalen Studien zufolge sind etwa 5 von 1000 Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis einschließlich 17 Jahren an ME/CFS erkrankt – also circa 50.000. Zusammengenommen sind dies 270.000 an ME/CFS erkrankte Menschen in Deutschland.
A9 Häufigkeit und Verlauf (pdf S. 277)	<u>Textstelle</u>: „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 zwar nach einigen Jahren bessern oder ganz legen, besonders bei Kindern und Jugendlichen. Bei Erwachsenen bleiben sie jedoch meist dauerhaft bestehen. (Froehlich, Hattesohl 2021; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022)“ <u>Anmerkung</u>: Ein Großteil der Patient*innen berichtet ein konkretes Ereignis, mit dem die Erkrankung begann, meist eine Infektion. Das Vorkommen einer schubweisen oder fluktuierenden Verlaufsform sollte ergänzt werden [114]. Da die Möglichkeiten aufgezählt werden, dass die Beschwerden sich bessern, legen oder bestehen bleiben, sollte der Vollständigkeit halber ebenfalls erwähnt werden, dass sie sich verschlechtern können. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Meist beginnt die Erkrankung plötzlich, bei der Mehrheit nach einem Infekt. Auch andere akute Auslöser sind bekannt. Seltener entwickelt sie sich schleichend. Die Krankheit kann schubweise verlaufen und sich sehr unterschiedlich entwickeln. Die Beschwerden können sich zwar nach einigen Jahren bessern oder ganz legen, besonders bei Kindern und Jugendlichen. Sie können sich jedoch auch verschlechtern und bleiben bei Erwachsenen meist dauerhaft bestehen. (Froehlich, Hattesohl 2021; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
A9 Häufigkeit und Verlauf (pdf S. 277)	Textstelle: „Etwa ein Viertel der Menschen mit ME/CFS kann das Haus nicht mehr verlassen oder ist sogar bettlägerig." Anmerkung: Die Formulierung „sogar" impliziert, dass hier die schwerste Ausprägung genannt wird, daher sollte auch vollständige Pflegebedürftigkeit ergänzt werden (siehe Schweregrade, Vorbericht S. 282). Vorgeschlagene Änderung: Etwa ein Viertel der Menschen mit ME/CFS kann das Haus nicht mehr verlassen oder ist sogar bettlägerig und vollständig auf Pflege angewiesen.
A9 Folgen (pdf S. 277)	Textstelle: „Zudem erhöht die Belastung durch ME/CFS das Risiko für psychische Erkrankungen wie eine Depression oder Angststörung." (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022; Nacul, Authier 2021; National Institute for Health Care and Excellence (NICE) 2021) Anmerkung: Die genannten Quellen sind nicht geeignet, diese Aussage zu belegen. Nacul und Authier erwähnen eine Depression oder Angststörung einmalig als letzten Punkt einer Symptomliste ohne weitere Ausführungen. Auch in der ausführlichen NICE-Leitlinie werden Depression und Angststörung lediglich einmal ohne weitere Ausführungen an letzter Stelle unter dem Punkt Managing coexisting conditions genannt (S. 44). Depressionen und Angststörungen sind kein Teil der ME/CFS-Diagnosekriterien (siehe CCC 2003 [115]; ICC 2011 [116]; IOM 2015 [43]; NICE 2021 [23]), doch werden sie im Vorbericht und der Gesundheitsinformation wiederholt genannt (beispielsweise Depressionen insgesamt 70-mal, nach Abzug der Nennungen in Tabellen und Quellen 25-mal, davon an 5 Stellen in der Gesundheitsinformation) und werden teils in Aufzählungen vor charakteristischen ME/CFS-Symptomen wie Schmerzen erwähnt. Vorgeschlagene Änderung: Wie in der NICE-Leitlinie ist es ausreichend, in der Gesundheitsinformation einmalig darzulegen, dass Depressionen oder Angststörungen reaktiv auftreten können. Weitere Ausführungen

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	und Nennungen sollten aus der Gesundheitsinformation gestrichen werden.
A9 Diagnose (pdf S. 277)	<u>Textstelle</u>: „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. Verschiedene Untersuchungen sind deshalb nötig, um andere Erkrankungen finden oder ausschließen zu können. 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. • 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. Oft dauert es Monate oder Jahre, bis die Diagnose klar ist und Menschen mit ME/CFS wissen, was sie haben. 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. (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022; Nacul, Authier 2021; National Institute for Health Care and Excellence (NICE) 2021)“ <u>Anmerkung</u>: Im Rahmen der Diagnostik muss PEM abgefragt werden. Es sollte erwähnt werden, dass die Diagnose ME/CFS bislang anhand etablierter klinischer Kriterien gestellt wird, wie den Kanadischen Konsenskriterien. Verzögerungen bei der Diagnose sind mit schwerer und langwieriger Erkrankung assoziiert [4]. Hingegen kann eine frühzeitige Diagnose verbunden mit der Empfehlung zum Pacing die Prognose verbessern [109]. Es sollte daher nicht als Standard dargestellt werden, dass die

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Diagnosestellung Jahre dauert. Die CCC [115] sehen eine ME/CFS-Diagnose nach sechs Monaten und für Kinder und Jugendliche nach drei Monaten vor. NICE [23] empfiehlt die Verdachtsdiagnose nach 6 Wochen (für Kinder und Jugendliche nach einem Monat) und die ME/CFS-Diagnose nach vier Monaten zu stellen. Sobald der Verdacht auf ME/CFS besteht, soll laut NICE Pacing empfohlen werden. Bisher sind in Deutschland nur zwei Hochschulambulanzen auf das Krankheitsbild ME/CFS spezialisiert und haben beide einen regionalen Versorgungsschwerpunkt. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es gibt noch keine Untersuchung, die eine ME/CFS direkt feststellen kann. Symptome wie eine anhaltende Erschöpfung oder Schmerzen können sehr unterschiedliche Ursachen haben. Verschiedene Untersuchungen sind deshalb nötig, um andere Erkrankungen abzuklären. 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. • körperliche Untersuchung • Test auf Kreislaufbeschwerden beim Aufstehen (Schellong-Test) • Blutuntersuchung, eventuell auch Urin • Abfragen von Post-Exertional Malaise (Verschlechterung nach Aktivität) 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. Die Diagnose ME/CFS wird anhand klinischer Kriterien wie den Kanadischen Konsenskriterien gestellt. Dabei ist insbesondere wichtig, ob das Leitsymptom Post-Exertional Malaise (PEM) vorliegt. Erste Anlaufstelle ist meist die Hausärztin oder der Hausarzt. Kinder und Jugendliche werden in der kinderärztlichen Praxis betreut. Sind weiterführende Untersuchungen nötig, wird an Fachärztinnen und -ärzte überwiesen, zum Beispiel für Neurologie oder Innere Medizin.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Bisher dauerte es oft Jahre, bis die Diagnose klar war und Menschen mit ME/CFS wussten, was sie haben. Eine frühzeitige Diagnosestellung ist jedoch wichtig, da sie verbunden mit der Empfehlung zum vorausschauenden Energiemanagement (Pacing), die Prognose günstig beeinflussen kann. NICE (2021) empfiehlt, dass die Verdachtsdiagnose nach sechs Wochen und eine ME/CFS-Diagnose nach drei Monaten anhaltender Symptome gestellt werden. Kinder und Jugendliche sollen die Verdachtsdiagnose nach einem Monat erhalten. Bislang gibt es in Deutschland nur zwei Ambulanzen mit regional begrenztem Zugang, die auf die Diagnose und Behandlung von Menschen mit ME/CFS spezialisiert sind. (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022; Nacul, Authier 2021; National Institute for Health Care and Excellence (NICE) 2021)
A9 Behandlung (pdf S. 278)	<u>Textstelle</u>: „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. Es gibt aber verschiedene Möglichkeiten, sich an die Einschränkungen so gut es geht anzupassen. Sie helfen zwar meist nur begrenzt gegen die Krankheitsbeschwerden, können aber beim Umgang mit der Erkrankung helfen. Dazu ist eine einfühlsame Begleitung der Betroffenen nötig. Möglicherweise hat ME/CFS bei verschiedenen Personen unterschiedliche Ursachen. Zudem ist die Schwere und Art der Beschwerden sehr unterschiedlich. Deshalb ist es nicht verwunderlich, dass Patientinnen und Patienten unterschiedliche Erfahrungen machen, welche Empfehlungen ihnen helfen und welche nicht. Möglichkeiten zum Umgang mit der Erkrankung sind unter anderem: • Energiemanagement: Dabei soll man lernen, Belastungen so zu dosieren, dass sich die Beschwerden möglichst nicht verstärken. Aktivitäten werden angepasst, damit

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	sich die dafür nötige Anstrengung in bestimmten Grenzen hält (sogenanntes „Pacing“, englisch für „Geschwindigkeit anpassen“). • Aktivierung: Hier liegt der Schwerpunkt darauf, unter ärztlicher und physiotherapeutischer Betreuung die körperlichen Belastungen schrittweise und langsam zu steigern. Dabei ist es wichtig, die Belastungen so anzupassen, dass sich die Beschwerden nicht verschlechtern. • 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. Für keine dieser drei Möglichkeiten haben gute Studien einen klaren Vorteil gezeigt. Einzelne Studien deuten aber darauf hin, dass die kognitive Verhaltenstherapie und die körperliche Aktivierung einigen Betroffenen mit leichter bis mittelschwerer ME/CFS helfen kann, bestimmte Beschwerden zumindest vorübergehend etwas zu mindern. Bei Menschen mit schwerer ME/CFS sind die Behandlungen kaum erforscht. 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. Einzelne Beschwerden lassen sich auch gezielt behandeln, beispielsweise durch eine bessere Schlafhygiene. Zudem gibt es verschiedene Medikamente gegen Beschwerden wie Schlaf- und Kreislaufstörungen, Depressionen oder Schmerzen. Menschen, die vorwiegend im Bett liegen, benötigen meist pflegerische Unterstützung zur Körperhygiene und um beispielsweise Gelenksteife oder Druckgeschwüre zu vermeiden und Thrombosen vorzubeugen. (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022; Nacul, Authier 2021; National Institute for Health Care and Excellence (NICE) 2021).“ <u>Anmerkung</u>:

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Einige Symptome von ME/CFS können gezielt behandelt und bestmöglich gelindert werden, beispielsweise Schlafstörungen, Schmerzen oder Kreislaufprobleme [109]. Komorbiditäten können ebenfalls behandelt werden. Diese gezielten Behandlungsansätze sollten zum Thema „Behandlung“ als erstes genannt werden. Zudem fällt Ärzt*innen die Aufgabe zu, kompetent zum Energiemanagement („Pacing“) zu beraten, sobald der Verdacht auf ME/CFS besteht. Patient*innen mit ME/CFS benötigen zwar wie alle Erkrankten auch eine „einfühlsame“, vor allem aber eine engagierte ärztliche Begleitung. Da es keine eigene Leitlinie gibt, ME/CFS meist nicht in der Aus- und Weiterbildung vorkommt und Patient*innen meist nicht an Spezialambulanzen überwiesen werden können, bedarf es der Eigeninitiative von Ärzt*innen. Ob das IQWiG etwas „nicht verwunderlich“ findet, ist eine Bewertung, die keinen Eingang in den Bericht finden sollte. Aufgrund mangelnden Forschungsinvestitionen wurden bislang noch keine Subgruppen definiert. Depressionen, die hier vor Schmerzen aufgezählt werden, sind laut Diagnosekriterien kein charakteristisches Symptom von ME/CFS, Schmerzen hingegen schon. Depressionen sollten daher aus der Aufzählung gestrichen werden. Alle positiven Nutzenaussagen und Behandlungsempfehlungen für GET bzw. körperliche Aktivierung sind aus den Gesundheitsinformation zu streichen, siehe unsere Anmerkung zu S. v „Evidenzkartierung und Nutzenbewertung“ und zu A9 (pdf S. 287) „Was ist bei körperlicher Aktivität zu beachten?“. Zudem wird GET (Aktivierung) hier nicht zutreffend beschrieben. Diese Beschreibung deckt sich weder mit der Definition der NICE-Leitlinie [23, S. 57] noch der der Studien PACE, GETSET und Janse. Auch die Darstellung der kognitiven Verhaltenstherapie in der Gesundheitsinformation deckt sich weder mit den Ausführungen im Vorbericht (siehe 4.3.2.1.1 CBT (kognitive Verhaltenstherapie), S. 37) noch mit dem Konzept der drei Studien PACE, GETSET und Janse. Der Stichpunkt zur KVT sollte gestrichen werden, siehe unsere Anmerkung zu S. v „Evidenzkartierung und Nutzenbewertung“ und zu A9 (pdf S. 287f) „Was soll eine kognitive Verhaltenstherapie bewirken?“. Ohne Evidenz sollten Behandlungen wie Physio- und Ergotherapie nicht als unterstützend aufgeführt werden. Bei allen Therapien,

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	insbesondere auch bei Physiotherapie, die klassischerweise mobilisierend ist und für die keine Evidenz vorliegt [117], sollte immer auf PEM und Pacing hingewiesen werden [118]. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Behandlung ME/CFS kann bislang nicht geheilt werden. Es gibt noch keine Medikamente, mit denen die Krankheit kausal behandelt werden kann. Es werden zwar einzelne Medikamente getestet, die Forschung ist jedoch noch nicht soweit um beurteilen zu können, wie gut diese helfen. Es gibt aber Möglichkeiten, einige Symptome gezielt zu behandeln und bestmöglich zu lindern, beispielsweise Schmerzen, Schlafstörungen oder Kreislaufprobleme. Auch Komorbiditäten können behandelt werden. Neben der symptomorientierten Behandlung ist ein weiterer wichtiger Baustein, dass Ärztinnen und Ärzte beim vorausschauenden Energiemanagement (Pacing) unterstützen. Es ist eine engagierte ärztliche Begleitung der Betroffenen nötig. Die Schwere und Art der Beschwerden können bei Betroffenen unterschiedlich sein. Möglicherweise hat ME/CFS bei verschiedenen Personen unterschiedliche Ursachen, die Untergruppen sind noch nicht erforscht. Es ist möglich, dass Patientinnen und Patienten unterschiedliche Erfahrungen machen, welche Behandlungen ihnen helfen und welche nicht. Vorausschauenden Energiemanagement hilft beim Umgang mit der Erkrankung und sollte von Ärztinnen und Ärzten empfohlen werden, sobald der Verdacht auf ME/CFS besteht. Dabei soll man lernen, Belastungen so zu dosieren, dass sich die Beschwerden möglichst nicht verstärken. Aktivitäten werden angepasst, verringert und über Tage oder Wochen verteilt, damit die dafür nötige Anstrengung unter den eigenen Belastungsgrenzen bleibt (sogenanntes „Pacing“, englisch für „Geschwindigkeit anpassen“). Menschen, die vorwiegend im Bett liegen, benötigen meist pflegerische Unterstützung zur Körperhygiene und um beispielsweise Gelenksteife oder Druckgeschwüre zu vermeiden und Thrombosen vorzubeugen. (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022; Nacul, Authier 2021; National Institute for Health Care and Excellence (NICE) 2021).

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
A9 Leben und Alltag (pdf S. 279)	Textstelle: „An ME/CFS-Erkrankte haben oft eine jahrelange Krankheitsgeschichte hinter sich und bereits verschiedene Fehldiagnosen bekommen. Viele fühlen sich von Ärztinnen und Ärzten nicht verstanden. Sie haben den Eindruck, dass ihre Beschwerden nicht ernst genommen oder gar als „eingebildet“ abgetan wurden. Viele Betroffene machen auch Erfahrungen mit Fehlbehandlungen. ME/CFS bedeutet, dass alle Aktivitäten schwerer fallen und zudem eine Verstärkung der Symptome (von vielen Betroffenen als „Crash“ bezeichnet) auslösen können. Wichtig ist es, die eigenen Belastungsgrenzen zu kennen und zu lernen, wie sich Schübe vermeiden lassen. 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 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 zum Beispiel eher eine Anpassung der Tätigkeit oder der Arbeitsbedingungen möglich. Schülerinnen und Schüler können zu Hause unterrichtet werden. Je nach Situation stehen weitere Versorgungsleistungen zur Verfügung: • Haushaltshilfen • Erwerbsunfähigkeitsrente • Unterstützung bei der Kinderbetreuung • Nachteilsausgleich während Schule, Ausbildung und Studium Durch einen Antrag auf Schwerbehinderung kann sich der Anspruch auf verschiedene Unterstützungsleistungen ergeben. Besonders wichtig ist die Unterstützung durch Freunde und Familie. Es kann auch helfen, sich mit anderen Betroffenen zu vernetzen, zum Beispiel in einer Selbsthilfegruppe oder über soziale Netzwerke. (Barcroft 2021; Cullinan, Ní Chomhraí 2020; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022; Nacul, Authier 2021; National Institute for Health Care and Excellence (NICE) 2021)“

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	<u>Anmerkung</u>: ME/CFS ist eine chronische Erkrankung, viele Betroffene sind seit Jahrzehnten erkrankt. Die in Studien beschriebenen Barrieren im Gesundheitssystem für ME/CFS-Erkrankte wie Unkenntnis, Unglauben und Vorurteile sollten in diesem Abschnitt nicht als nur subjektive Wahrnehmung von ME/CFS-Erkrankten dargestellt werden („fühlen sich“, „haben den Eindruck“). So heißt es auch bei NICE: „Recognise that people with ME/CFS may have experienced prejudice and disbelief (…).“ [23, S. 9] ME/CFS bedeutet nicht nur, dass alle Aktivitäten schwerer fallen, sondern dass das Funktionsniveau erheblich eingeschränkt ist und viele Aktivitäten nicht mehr möglich sind (siehe Schweregrade, Vorbericht S. 282). Über 60 % der Betroffenen sind erwerbsgemindert [119] und jede*r Vierte ist ans Haus oder Bett gebunden [43]. Die Lebensqualität ist oft niedriger als bei Krebspatient*innen [112]. Daher ist auch die generelle Aussage nicht angemessen, dass es trotz aller Belastungen gelingen könne, mit der Zeit besser mit der Erkrankung zurechtzukommen. PEM [120] lässt sich nicht vollständig, nur bestmöglich vermeiden. Der Begriff Erwerbsunfähigkeitsrente wurde Ende 2000 abgeschafft und durch die Rente wegen voller Erwerbsminderung (Erwerbsminderungsrente) ersetzt. Es braucht Versorgungsstrukturen, Betroffene können für die benötigte Unterstützung nicht über Jahrzehnte auf Freunde und Familie angewiesen sein, die auch nicht in allen Fällen zur Verfügung stehen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> An ME/CFS-Erkrankte haben oft eine jahre- oder jahrzehntelange Krankheitsgeschichte hinter sich und bereits verschiedene Fehldiagnosen bekommen. Sie haben möglicherweise erlebt, dass ihre Symptomatik von Ärztinnen und Ärzten nicht verstanden und ihre Beschwerden nicht ernst genommen oder gar als „eingebildet“ abgetan wurden. Viele Betroffene machen auch Erfahrungen mit Fehlbehandlungen. ME/CFS bedeutet, dass das Aktivitätsniveau erheblich eingeschränkt ist. Alle Aktivitäten fallen schwerer und können zudem eine vorübergehende oder dauerhafte Verstärkung der Symptome (von vielen Betroffenen als „Crash“ bezeichnet) auslösen. Viele Aktivitäten sind gar nicht mehr möglich. Die Lebensqualität ist oft sehr niedrig, ein Viertel der Betroffenen ist ans Haus oder Bett gebunden. Wichtig ist es, die eigenen engen Belastungsgrenzen zu kennen und zu

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	lernen, wie sich Schübe so gut wie möglich vermeiden lassen. Zum Beispiel ist es wichtig, Ruhepausen einzuplanen. Mögliche Hilfen im Alltag sind: • barrierefreie Gestaltung der Wohnung • Hilfsmittel wie Rollstühle oder Gehhilfen • Nutzung digitaler Kommunikationsmittel • ärztliche Hausbesuche oder Krankentransporte • pflegerische Unterstützung Ob es möglich ist, berufstätig zu bleiben, hängt vor allem von der Schwere der Erkrankung, aber auch vom Beruf ab. Bei Büroberufen mit der Option des Home Office ist zum Beispiel eher eine Anpassung der Tätigkeit oder der Arbeitsbedingungen möglich. Schülerinnen und Schüler können je nach Schweregrad mit Anpassungen 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. Besonders wichtig ist eine engagierte medizinische und soziale Versorgung. Zusätzlich können Familie und Freunde eine Unterstützung sein. Es kann auch helfen, sich mit anderen Betroffenen zu vernetzen, zum Beispiel in einer Selbsthilfegruppe oder über soziale Netzwerke. (Barcroft 2021; Cullinan, Ní Chomhraí 2020; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022; Nacul, Authier 2021; National Institute for Health Care and Excellence (NICE) 2021)
A9 Beschwerden und Diagnose bei ME/CFS (pdf S. 281)	<u>Textstelle</u>: „Wer sich dauernd stark erschöpft und wenig belastbar fühlt, wendet sich am besten zunächst an die hausärztliche Praxis.“ <u>Anmerkung</u>: Zahlreiche prospektive Verlaufsstudien belegen, dass Infektionskrankheiten ME/CFS auslösen können (siehe unsere

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Anmerkung zur Textstelle Infektionen 4.2.2.4 (S. 22)). Gerade in dem Zusammenhang mit der Erstdiagnose sollten ursächliche Zusammenhänge betont werden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Wer sich dauernd stark erschöpft und wenig belastbar fühlt, z. B. nach einem Infekt, wendet sich am besten zunächst an die hausärztliche Praxis.
A9 Beschwerden und Diagnose bei ME/CFS (pdf S. 281)	<u>Textstelle</u>: „Dann wird je nach Situation an Fachärztinnen und -ärzte überwiesen - zum Beispiel für Neurologie, Innere Medizin oder Psychosomatik." <u>Anmerkung</u>: Eine Überweisung in die Psychosomatik zu empfehlen, widerspricht der eigenen Einordnung des IQWiG, dass es sich bei ME/CFS um eine körperliche Erkrankung, für die es <u>keine</u> Hinweise auf eine psychische Ursache gibt. Gerade im psychosomatischen Kontext kommt es oft zu Fehldiagnosen, vor denen das IQWiG in diesem Abschnitt warnt. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Dann wird je nach Situation an Fachärztinnen und -ärzte überwiesen – zum Beispiel für Neurologie, Innere Medizin oder Immunologie.
A9 Welche Beschwerden treten bei ME/CFS auf? (pdf S. 281)	<u>Textstelle</u>: „Häufig reichen dafür leichte Aktivitäten aus, wie zum Beispiel ein kurzer Spaziergang." <u>Anmerkung</u>: Um die vier Schweregrade nach NICE [23, S. 8f] abzubilden sollten hier weitere Beispiele für leichte Aktivitäten aufgeführt werden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Häufig reichen dafür leichte Aktivitäten aus, wie zum Beispiel ein kurzer Spaziergang, Duschen, Zähneputzen oder ein Gespräch.
A9 Welche Beschwerden treten bei ME/CFS auf? (pdf S. 281)	<u>Textstelle</u>: „Hinzu kommen oft: Konzentrationsstörungen, stark verlangsamtes Denken und ein schlechtes Kurzzeitgedächtnis. Betroffene haben das Gefühl, ihr Gehirn sei wie vernebelt."

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Anmerkung: Wortfindungsstörungen sind häufig genannte neurokognitiven Probleme von ME/CFS-Kranken [23, S. 12] [121, S. 2]. Vorgeschlagene Änderung: Hinzu kommen oft: Konzentrations- und Wortfindungsstörungen, stark verlangsamtes Denken und ein schlechtes Kurzzeitgedächtnis. Betroffene haben das Gefühl, ihr Gehirn sei wie vernebelt (engl. Brain Fog).
A9 Welche Beschwerden treten bei ME/CFS auf? (pdf S. 281)	Textstelle: „gestörter oder nicht erholsamer Schlaf. Dazu gehören Einschlafprobleme, häufiges Aufwachen oder das Gefühl, morgens genauso müde zu sein wie vor dem Zubettgehen.“ Anmerkung: Müde zu sein beschreibt nicht adäquat den Zustand nach der Nichterholung. NICE beschreibt diesen als „feeling exhausted, feeling flu-like and stiff on waking“ [23, S.12]. IOM beschreibt diesen als „unrefreshing sleep, such as awakening feeling exhausted regardless of duration of sleep and daytime sleepiness“ [43, S. 330]. Vorgeschlagene Änderung: gestörter oder nicht erholsamer Schlaf. Dazu gehören Einschlafprobleme, häufiges Aufwachen oder das Gefühl, morgens genauso erschöpft und gerädert zu sein wie vor dem Zubettgehen.
A9 In welche Schweregrade wird ME/CFS eingeteilt? (pdf S. 282)	Textstelle: „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. Das Wochenende wird oft gebraucht, um sich einigermaßen von der Woche zu erholen.“ Anmerkung: Damit es nicht zu einer Verwechslung mit einem sozialen Rückzug wie beispielsweise bei Depressionen kommt, sollte die Formulierung verdeutlichen, dass die Freizeitaktivitäten nicht aktiv zurückgefahren werden, sondern durch die Symptomatik zurückgefahren werden müssen. Sollte noch eine Erwerbstätigkeit möglich sein, wird unserer Erfahrung nach meist neben den Wochenenden auch die restliche

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Freizeit wie der Feierabend gebraucht, um sich zu erholen bzw. zu pacen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> leicht: Es gelingt weitgehend, für sich selbst zu sorgen. Allerdings fallen viele Aktivitäten deutlich schwerer als früher. Freizeitaktivitäten müssen zurückgefahren werden und bei der Arbeit fällt man häufiger aus. Der Feierabend und das Wochenende werden meist gebraucht, um sich einigermaßen zu erholen.
A9 In welche Schweregrade wird ME/CFS eingeteilt? (pdf S. 282)	<u>Textstelle</u>: „moderat: Die Wohnung zu verlassen fällt schwerer, Aktivitäten werden sehr mühsam. Die Beschwerden schwanken stark. Es ist kaum mehr möglich zu arbeiten, zwischendurch sind lange Erholungspausen nötig. Der Schlaf ist gestört.“ <u>Anmerkung</u>: Aktivitäten sind nicht nur mühsam, sondern enden oft in „Crashs“ bzw. lösen längere PEM aus [44]. Dies sollte mit aufgenommen werden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> moderat: Die Wohnung zu verlassen fällt schwerer, Aktivitäten sind sehr mühsam und lösen vermehrt „Crashs“ aus. Die Beschwerden schwanken stark. Es ist kaum mehr möglich zu arbeiten, zwischendurch sind lange Erholungspausen nötig. Der Schlaf ist gestört.
A9 In welche Schweregrade wird ME/CFS eingeteilt? (pdf S. 282)	<u>Textstelle</u>: „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.“ <u>Anmerkung</u>: Hier sollte unserer Meinung nach betont werden, dass die Erkrankten durch ihre körperlichen Einschränkungen viel Zeit im Bett verbringen **müssen**. Siehe NICE: „Be aware that people with severe or very severe ME/CFS may experience the following symptoms […]: extreme weakness, with severely reduced movement”. [23, S. 50]

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Vorgeschlagene Änderung: 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 nehmen zu. Es gelingt kaum noch, das Haus zu verlassen, und es muss die meiste Zeit im Bett verbracht werden. Um sich fortzubewegen, kann ein Rollstuhl nötig sein. Es braucht viel Zeit, um sich von kleineren Aktivitäten zu erholen.
A9 Wie zeigt sich die Krankheit bei Kindern und Jugendlichen? (pdf S. 283)	Textstelle: „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.“ Anmerkung: Auch Kinder und Jugendliche können schwer und sehr schwer an ME/CFS erkranken. Fallbeispiele sind in der Literatur beschrieben [122,123]. Vorgeschlagene Änderung: 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, Kreislaufprobleme sowie Schmerzen. Bei Kindern und Jugendlichen heilt ME/CFS eher wieder aus als bei Erwachsenen. Gelegentlich können auch Kinder und Jugendliche so schwer an ME/CFS erkrankt sein, dass sie auf einen Rollstuhl angewiesen oder bettlägerig und pflegebedürftig sind. Abschließende Daten dazu fehlen bisher.
A9 Wie zeigt sich die Krankheit bei Kindern und Jugendlichen? (pdf S. 283)	Textstelle: „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

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	und in Abhängigkeit leben zu müssen. (Brigden, Shaw 2021; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022; Nacul, Authier 2021; Parslow, Anderson 2020; Parslow, Anderson 2018)“ <u>Anmerkung</u>: Durch die Einschränkungen sind oft Anpassungen und besondere Unterstützung im Schulalltag nötig [122]. Dies sollte in den Gesundheitsinformationen ergänzt werden. Zudem sind die Sorgen, „zurückzubleiben“ auf Grund von chronischer Krankheit berechtigt. Stimmungsschwankungen sind im Gegensatz zu Konzentrationsstörungen kein Kernsymptom von ME/CFS. Die Reihenfolge sollte daher geändert werden <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> 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. Zudem können die Schulnoten schlechter werden, weil die Konzentration schwerer fällt. Stimmungsschwankungen können hinzukommen. Viele Jugendliche machen sich berechtigterweise 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) 2022; Nacul, Authier 2021; Parslow, Anderson 2020; Parslow, Anderson 2018). Durch die Einschränkungen der Krankheit sind Anpassungen und besondere Unterstützung im Schulalltag durch die Schulleitung, Lehrkräfte und Behörden nötig. Alle Beteiligten sollten über die Krankheit aufgeklärt werden. Unterstützungsmöglichkeiten können ein reduzierter, flexibler Stundenplan sein, die Befreiung vom Sportunterricht, die Möglichkeit einen Ruheraum zu nutzen sowie die Möglichkeit zum Online-Unterricht. Ziel sollte sein, dass die Jugendlichen einen Abschluss machen können, ohne dass sich ihre Symptome verschlechtern [122].
A9 Wann wird ME/CFS diagnostiziert? (pdf S. 283)	<u>Textstelle</u>: „• Es bestehen sowohl eine Erschöpfung (Fatigue) als auch eine starke Zunahme der Beschwerden schon nach leichten körperlichen und geistigen Aktivitäten (Post-exertional malaise, PEM).“ <u>Anmerkung</u>:

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	PEM sollte als Kardinalsymptom von ME/CFS getrennt aufgeführt werden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> • Es bestehen sowohl eine Erschöpfung (Fatigue), die durch Ruhe und Erholung kaum besser wird • sowie eine starke Zunahme der Beschwerden schon nach leichten körperlichen und geistigen Aktivitäten (Post-Exertional Malaise, PEM).
A9 Welche Untersuchungen finden statt? (pdf S. 283)	<u>Textstelle</u>: „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 • körperliche Untersuchung • Test auf Kreislaufbeschwerden beim Aufstehen (Schellong-Test) • Blutuntersuchung, eventuell auch Urin Auch die Messung der Handkraft kann sinnvoll sein. 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. (Nacul, Authier 2021; National Institute for Health Care and Excellence (NICE) 2021) (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022)“ <u>Anmerkung</u>: Die Diagnostik von PEM als Kardinalsymptom sollte ergänzt werden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Als zusätzlichen Punkt aufführen: • Abfragen von Post-Exertional Malaise (Verschlechterung nach Aktivität)
A9 Welche Erkrankungen können ähnliche Symptome wie bei ME/CFS	<u>Textstelle</u>: „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: • (…)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
hervorrufen? (pdf S. 284)	ME/CFS kann auch gemeinsam mit diesen Erkrankungen auftreten. (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022; Nacul, Authier 2021; National Institute for Health Care and Excellence (NICE) 2021)“ <u>Anmerkung</u>: Es wäre hilfreich hier explizit anzumerken, dass es sich bei ME/CFS um keine Ausschlussdiagnose handelt, da diese Fehlannahme noch verbreitet ist. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> ME/CFS kann auch gemeinsam mit diesen und weiteren Erkrankungen auftreten, es handelt sich nicht um eine Ausschlussdiagnose.
A9 Gibt es einen Zusammenhang zwischen ME/CFS und COVID-19? (pdf S. 284)	<u>Textstelle</u>: „Manche Betroffene berichten von starker Erschöpfung, mangelnder Belastbarkeit und Konzentrationsstörungen, die auch noch Monate nach Erkrankungsbeginn bestehen.“ <u>Anmerkung</u>: Mangelnde Belastbarkeit kann als Dekonditionierung missverstanden werden. PEM sollte ausformuliert werden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Manche Betroffene berichten von starker Erschöpfung, Verschlechterung ihrer Symptome nach Belastung und Konzentrationsstörungen, die auch noch Monate nach Erkrankungsbeginn bestehen.
A9 Gibt es einen Zusammenhang zwischen ME/CFS und COVID-19? (pdf S. 284)	<u>Textstelle</u>: „Bei manchen dieser Betroffenen wird die Diagnose ME/CFS gestellt.“ <u>Anmerkung</u>: Inzwischen zeigen mehrere Studien, dass eine bedeutende Subgruppe von Post-COVID die ME/CFS-Kriterien erfüllt [52,57, u.w.] und Symptome [124] wie pathophysiologische Veränderungen [125] sich erheblich überschneiden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Eine Subgruppe dieser Betroffenen erfüllt die Diagnosekriterien für ME/CFS.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
A9 Behandlung von ME/CFS (pdf S. 286)	Textstelle: „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, Schmerzen sowie Konzentrations- und Schlafstörungen.“ Anmerkung: Kreislaufstörungen sollten als Kernsymptom [z.B. 43] mit aufgenommen werden. Vorgeschlagene Änderung: 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, Schmerzen sowie Konzentrations-, Kreislauf- und Schlafstörungen.
A9 Behandlung von ME/CFS (pdf S. 286)	Textstelle: „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.“ Anmerkung: Alle positiven Nutzenaussagen und Behandlungsempfehlungen für KVT und körperliche Aktivierung sind aus den Gesundheitsinformation zu streichen (siehe unsere Anmerkung zu S. v „Evidenzkartierung und Nutzenbewertung“). Vorgeschlagene Änderung: Der Abschnitt sollte auf Pacing, Schlafhygiene und symptomatische medikamentöse Therapie begrenzt werden.
A9 Behandlung von ME/CFS (pdf S. 286)	Textstelle: „Zudem gibt es verschiedene Medikamente gegen einzelne Beschwerden wie Schlafstörungen, Depressionen oder Schmerzen.“ Anmerkung:

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Depressionen sind kein Symptom von ME/CFS, sondern wenn eine reaktive Begleiterscheinung auf die Krankheit. Stattdessen sollte z. B. die Versorgung der Kreislaufbeschwerden genannt werden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Zudem gibt es verschiedene Medikamente gegen einzelne Beschwerden wie Schlafstörungen, Schmerzen oder Kreislaufstörungen.
A9 Was ist Energiemanagement? (pdf S. 287)	<u>Textstelle</u>: „Beim Energiemanagement geht es darum, Belastungen so anzupassen, dass sich die Beschwerden möglichst nicht verschlechtern. Eine gängige Strategie bei ME/CFS ist das sogenannte Pacing. Dabei werden Aktivitäten so angepasst, dass die Anstrengung innerhalb der eigenen Grenzen bleibt – Überlastung also vermieden wird. Dazu gehört, 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. 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. Es wird davon abgeraten, gegen eine spürbare Erschöpfung „anzukämpfen“ oder „die Zähne zusammenzubeißen“. Dies kann die Beschwerden verstärken.“ <u>Anmerkung</u>: Das Konzept des Energiemanagement bzw. Pacings sollte weiter ausgeführt werden, z. B. welche konkreten Strategien angewendet werden können (Aktivitäten verringern, Besorgungen an Angehörige abgeben, Aktivitäten schonender ausführen; im Sitzen kochen, im Liegen arbeiten, Muskelgruppen nur einzeln belasten, Aktivitäten bei aufkommenden Beschwerden abbrechen). Ebenso sollte aufgenommen werden, dass sich bei mangelndem Pacing Beschwerden auch dauerhaft verschlechtern können [23, S. 30f] [113,126]. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Beim Energiemanagement geht es darum, schonend mit den eigenen Energieressourcen umzugehen und eine Verschlechterung der Beschwerden durch Aktivität und Überlastung strikt zu vermeiden. Eine gängige Strategie bei ME/CFS ist das sogenannte Pacing (in etwa: sich das eigene Tempo vorgeben). Dabei werden Aktivitäten so angepasst, dass die Anstrengung innerhalb der eigenen Grenzen bleibt – Überlastung also vermieden wird. Dazu gehört z. B. Aktivitäten zu verringern und Besorgungen an Angehörige abzugeben, Aktivitäten schonender auszuführen (im Sitzen kochen, im Liegen arbeiten), Muskelgruppen nur einzeln zu belasten und ausreichend Ruhezeiten einzuplanen. Wichtig ist es, auf den Körper zu hören, und bei aufkommenden Beschwerden (wie Muskelschmerzen oder Konzentrationsproblemen) Aktivitäten auch abzubrechen. „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. Es kann helfen, 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. Es wird davon abgeraten, gegen eine spürbare Erschöpfung und andere Beschwerden wie Muskelschmerzen und einen vernebelten Kopf „anzukämpfen“ oder „die Zähne zusammenzubeißen“. Dies kann die Beschwerden vorübergehend oder dauerhaft verstärken.
A9 Was ist bei körperlicher Aktivität zu beachten? (pdf S. 287)	<u>Textstelle</u>: „Wenn Bewegungsübungen oder sogar Sport möglich sind, sollte dies immer im Tagesablauf mit eingeplant sein. Dabei ist es wichtig, die eigenen Grenzen zu beachten. Körperliche Aktivität sollte so sein, dass sie nicht übermäßig belastet. Es gilt zu vermeiden, dass sich die Beschwerden dadurch deutlich verstärken. Eine Aktivierung plant – und beobachtet – man deshalb am besten in Abstimmung mit ärztlichen oder physiotherapeutischen Fachkräften, die sich mit dem Krankheitsbild ME/CFS auskennen. Die Vor- und Nachteile einer gezielten und angepassten körperlichen Aktivierung sind nur bei Menschen mit leichter und mittelschwerer ME/CFS erforscht. Studien

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	deuten darauf hin, dass einige Menschen aus dieser Gruppe davon profitieren können. Bei stärkerer ME/CFS ist die körperliche Aktivierung nicht gut erforscht. Gerade bei Menschen mit schwerer ME/CFS kommt es vor, dass sich die Beschwerden schon bei leichten Steigerungen der Aktivität deutlich verschlechtern. Ärztinnen oder Physiotherapeuten müssen deshalb auf die Grenzen der Betroffenen achten.“ >Textbox: Wichtig ist: Anzeichen für eine Verschlechterung von Beschwerden sollten ernst genommen werden, um rechtzeitig darauf reagieren zu können. >Textbox Ende <u>Anmerkung</u>: Alle positiven Nutzenaussagen und Behandlungsempfehlungen für GET bzw. körperliche Aktivierung sind aus den Gesundheitsinformation zu streichen (siehe unsere Anmerkung zu S. v „Evidenzkartierung und Nutzenbewertung“). Der Abschnitt gibt zudem nicht wieder, was in den Therapiehandbüchern für teilnehmende Therapeut*innen des PACE-Trials an Krankheits- und Therapiekonzeption besprochen wurde (der GETSET-Trial basierte auf demselben Ansatz). Unter anderem steht in den Handbüchern: „A central concept of GET is to MAINTAIN exercise as much as possible during a CFS/ME setback.”, oder: „It is important to explain that although they have an increase in difficult symptoms, ‚hurt does not equal harm'“[31, S. 51]. Diese Aussagen verletzten eklatant die restlichen Empfehlungen der Gesundheitsinformationen, in denen klar – und richtigerweise! – vor Überschreiten der Belastungsgrenzen und sich verstärkende Beschwerden gewarnt wird. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der Absatz sollte im Ganzen gestrichen werden.
A9 Was soll eine kognitive Verhaltenstherapie bewirken? (pdf S. 287f)	<u>Textstelle</u>: „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 Erkrankung und ihren belastenden Auswirkungen helfen. Sie soll auch dazu dienen, depressiven Gedanken entgegenzuwirken und mit Ängsten umzugehen. Die Forschung deutet darauf hin, dass eine kognitive Verhaltenstherapie etwas bewirken kann. So konnte sie in Studien dazu beitragen, die Erschöpfung bei ME/CFS zu lindern und dabei helfen, früher in die

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Schule oder zum Arbeitsplatz zurückzukehren. An diesen Studien nahmen vorwiegend Menschen mit leichter bis mittelschwerer ME/CFS teil.“ <u>Anmerkung</u>: Alle positiven Nutzenaussagen und Behandlungsempfehlungen für CBT als kurative Therapiemaßnahme sind aus den Gesundheitsinformation zu streichen (siehe unsere Anmerkung zu S. v „Evidenzkartierung und Nutzenbewertung“). Der Abschnitt gibt zudem nicht wieder, was in den Therapiehandbüchern für teilnehmende Therapeut*innen des PACE-Trials an Krankheits- und Therapiekonzeption besprochen wurde (die Janse-Studie basierte auf demselben Ansatz). Unter anderem steht in den Handbüchern: „According to this model, the symptoms and disability of CFS/ME are perpetuated predominantly by unhelpful illness beliefs (fears) and coping behaviours (avoidance).” (S. 18). Oder: „A purely physical attribution of illness may be a block to overcoming their CFS/ME.”[127, S 47]. Diese Aussagen verletzten eklatant die restlichen Empfehlungen der Gesundheitsinformationen, in denen klar – und richtigerweise! – ME/CFS als körperliche Erkrankung eingeordnet wird. Die Aussage, dass KVT dazu helfen könne, früher in die Schule oder zum Arbeitsplatz zurückzukehren, ist zudem nicht korrekt. Der PACE-Trial zeigte bei den beiden Endpunkten „verlorene Arbeitstage“ und „Sozial-/Erwerbsminderungsleistungen“ keinen Unterschied zwischen den Interventionsarmen GET/CBT und SMC [33]. Der Janse- und GETSET-Trial haben keine Daten dazu erhoben. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der Absatz zur KVT sollte im Ganzen gestrichen werden. Evtl. lässt sich in einem kurzen Abschnitt ergänzen, dass eine psychotherapeutische Begleitung bei den belastenden Auswirkungen der Erkrankung und den seelischen Folgen (wie eine reaktive Depression) – wie bei jeder anderen körperlichen Erkrankung – helfen kann.
A9 Wann kommen Medikamente infrage? (pdf S. 288)	<u>Textstelle</u>: „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.“

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Anmerkung: Depressionen sind kein Symptom von ME/CFS und treten – wenn – nur reaktiv auf. Der Bezug auf depressive Verstimmungen sollte daher gestrichen werden oder als reaktiv gekennzeichnet werden. Auf die Behandlung von Komorbiditäten sollte eingegangen werden [128]. Vorgeschlagene Änderung: „Es gibt bislang keine Medikamente, die direkt gegen die Krankheit ME/CFS wirken. Bestimmte Beschwerden wie Schlaf- und Kreislaufstörungen oder Schmerzen lassen sich aber medikamentös behandeln. Auf Begleiterkrankungen, die häufig auftreten (z. B. Fibromyalgie, Hashimoto-Thyreoiditis, Vitamin D-Mangel), sollte geachtet werden. Werden dauerhaft Arzneimittel eingenommen, ist es wichtig, dies mit einer Ärztin oder einem Arzt abzusprechen.“
A9 Welche Möglichkeiten gibt es, Schlafstörungen zu behandeln? (pdf S. 288)	Textstelle: „Schlafstörungen sind besonders belastend. Manche Menschen mit ME/CFS liegen nachts häufig wach, weil zum Beispiel ihr Tag-Nacht-Rhythmus verschoben ist. Andere schlafen zwar viel, der Schlaf ist aber nicht erholsam. 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.“ Anmerkung: NICE beschreibt die oft schweren Schlafstörungen als „feeling exhausted, feeling flu-like and stiff on waking“ und „broken or shallow sleep, altered sleep pattern or hypersomnia.“[23, S. 12], der IOM-Bericht weist zusätzlich auf häufige Komorbiditäten wie Schlaf-Apnoe-Syndrom und Narkolepsie hin, die fachärztlich untersucht werden sollten [43, S. 92]. Die Beschreibung sollte entsprechend nachgeschärft werden. Vorgeschlagene Änderung: Schlafstörungen sind besonders belastend. Der Schlaf ist häufig nicht erholsam und die Erkrankten wachen „gerädert“ mit einem grippeartigen Gefühl auf. Der Schlaf ist oft leicht und unterbrochen.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Bei manchen Menschen ist der Tag-Nacht-Rhythmus verschoben, und sie liegen nachts wach, während sie am Tag schläfrig sind. 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. Schlafstörungen wie Schlaf-Apnoe-Syndrom oder Narkolepsie können beim Facharzt ausgeschlossen werden.
A9 ME/CFS: Unterstützung im Alltag (pdf S. 290)	<u>Textstelle</u>: „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. Auch Schamgefühle können ein Grund sein, nicht offen über die eigenen Bedürfnisse zu sprechen.“ <u>Anmerkung</u>: Ein weiterer Grund für erschwerte Verständigung ist, dass Erkrankten oft nicht geglaubt wird, da ME/CFS missverstanden oder stigmatisiert wird [23,91]. Dieser Punkt sollte in den Gesundheitsinformationen mit aufgenommen werden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> 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. Aber auch, dass die Krankheit oft missverstanden und stigmatisiert wird, kann ein Grund für eine erschwerte Verständigung sein.
A9 ME/CFS: Unterstützung im Alltag (pdf S. 290)	<u>Textstelle</u>: „Entscheidend ist die Unterstützung durch Partnerin oder Partner, Familie- und Freunde. 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) 2022; Kesler 2018; Strassheim, Newton 2021).“

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Anmerkung: Entscheidend ist eine ausreichende medizinische Versorgung, die nicht durch Unterstützung aus dem sozialen Umfeld ersetzt werden kann. Eine Abstimmung der Behandelnden mit Angehörigen wird empfohlen [z.B. 129], um die Behandlung und Versorgung im Rahmen der Bedürfnisse und Grenzen der Betroffenen gewährleisten zu können. Durch Stigmatisierung und insbesondere bei schwer Erkrankten kann die Unterstützung durch das soziale Umfeld massiv eingeschränkt oder gar nicht mehr vorhanden sein. Auch in diesen Fällen müssen Strukturen für eine ausreichende alltägliche und medizinische Versorgung vorhanden sein. Vorgeschlagene Änderung: Entscheidend sind eine ausreichende medizinische Versorgung und eine Abstimmung der Behandlungs- und Versorgungsangebote auf die Bedürfnisse und Grenzen der Betroffenen. Hierbei ist eine Zusammenarbeit der Behandelnden mit dem sozialen Umfeld der Betroffenen (Partnerin oder Partner, Familie und Freunde, Kolleginnen und Kollegen, die Nachbarschaft oder Bekannte) wichtig. Zudem kann der Austausch mit anderen Betroffenen helfen, etwa in einer Selbsthilfegruppe oder über soziale Medien. (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022; Kesler 2018; Strassheim, Montoya et al., 2021; Newton 2021).
A9 Was kann helfen, wenn die Beschwerden zunehmen? (pdf S. 290)	Textstelle: „ME/CFS bedeutet, 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. Es ist dann zum Beispiel kaum möglich, sich anzuziehen, sich in der Wohnung zu bewegen oder sich etwas zu Essen zu machen. Sogar die Mahlzeiten zu sich zu nehmen, kann schon die Kräfte überfordern. (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 eines Krankheitsschubs 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. Manchmal ist auch pflegerische Hilfe

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	nötig. (Nacul, Authier 2021; National Institute for Health Care and Excellence (NICE) 2021)“ <u>Anmerkung</u>: Bei ME/CFS kann es nicht nur Phasen einer Zustandsverschlechterung von „ein paar Tagen oder länger“ geben, sondern eine Verschlechterung kann auch dauerhaft sein. Zudem wird die Schwere der Erkrankung im letzten Absatz nicht thematisiert. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> ME/CFS bedeutet, 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. Es ist dann zum Beispiel kaum möglich, sich anzuziehen, sich in der Wohnung zu bewegen oder sich etwas zu Essen zu machen. Sogar die Mahlzeiten zu sich zu nehmen, kann schon die Kräfte überfordern. Eine Zustandsverschlechterung kann auch dauerhaft bestehen bleiben. (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 eines Krankheitsschubs sollte es jederzeit möglich sein, sich hinzulegen – wenn möglich in einem ruhigen Raum, der sich abdunkeln lässt. In Phasen mit starken Beschwerden und in Abhängigkeit des allgemeinen Schweregrads der Erkrankung ist die Unterstützung durch andere besonders wichtig, denn bei einer schweren Erkrankung wird Hilfe bei fast allen Alltagstätigkeiten gebraucht. Bei einer sehr schweren Erkrankung ist auch pflegerische Hilfe nötig. (Nacul, Authier 2021; National Institute for Health Care and Excellence (NICE) 2021)
A9 Welche Unterstützung braucht es im Beruf? (pdf S. 291)	<u>Textstelle</u>: „Viele Menschen mit ME/CFS möchten weiter berufstätig sein. In bestimmten Berufen ist dies trotz der Einschränkungen durch die Krankheit möglich. 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. Schwerbehinderte Menschen haben besondere Rechte und Ansprüche, zum Beispiel einen verbesserten Kündigungsschutz und den Anspruch auf einen behindertengerechten Arbeitsplatz.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Menschen mit ME/CFS müssen sich öfter krankmelden, manchmal für mehrere Wochen. Der Umgang damit sollte mit dem Arbeitgeber besprochen werden. Wichtig ist auch, Vorgesetzten, Kolleginnen und Kollegen die Erkrankung und die damit verbundenen Einschränkungen zu erklären. (Barcroft 2021) 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. (…)“ <u>Anmerkung</u>: Basierend auf der Klassifikation der Schweregrade von ME/CFS [z. B. ,129] ist eine Berufstätigkeit nur bei leichtem ME/CFS möglich, was lediglich 25 % der Betroffenen betrifft – der Großteil der Erkrankten ist also nicht in der Lage, einer regelmäßigen Berufstätigkeit nachzugehen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Viele Menschen mit ME/CFS möchten weiter berufstätig sein. Dies ist jedoch in der Regel nur bei leicht Betroffenen möglich, die etwa ein Viertel der Betroffenen ausmachen. In bestimmten Berufen ist dies trotz der Einschränkungen durch die Krankheit möglich. Anpassungen können jedoch nötig sein, etwa der Arbeitszeit, der Aufgaben oder des Arbeitsorts. 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. 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. Wichtig ist auch, Vorgesetzten, Kolleginnen und Kollegen die Erkrankung und die damit verbundenen Einschränkungen zu erklären. (Barcroft 2021) Die Mehrheit der Betroffenen kann aber nur noch sehr eingeschränkt oder gar nicht mehr arbeiten. Sie müssen ihre bisherigen Berufspläne aufgeben, und es stellt sich die Frage nach Berufsunfähigkeit und Erwerbsminderung. (…)
A9 Was ist bei einer Rehabilitation zu	<u>Textstelle</u>: „Was ist bei einer Rehabilitation zu beachten? Eine Reha dient meist dazu, nach schwerer Krankheit wieder gesund zu werden oder einer

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
beachten? (pdf S. 292)	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 sorgen sich deshalb, dass eine Rehabilitation ihnen gar nicht helfen, sondern ihre Beschwerden sogar noch verstärken könnte. Umso wichtiger ist es, sich bei Ärztinnen und Ärzten oder der Krankenkasse über geeignete Angebote zu informieren.“ <u>Anmerkung</u>: Eine Reha dient normalerweise der Wiederherstellung oder Verbesserung der körperlichen und geistigen Fähigkeiten nach einer Behandlung bzw. schweren Krankheit sowie der Wiedereingliederung in das Berufsleben [vgl. z.B. 130,131]. Für ME/CFS gibt es jedoch aktuell keine kurative Behandlung und übliche Rehamaßnahmen haben das Potential, durch Überlastung, Aktivität und Sport die Symptomatik und damit die körperlichen und geistigen Fähigkeiten deutlich zu verschlechtern – also das Gegenteil einer Rehabilitation zu erreichen. Aktivierende Maßnahmen bringen ME/CFS-Kranke <u>nicht</u> zurück in das Arbeitsleben [132]. Die meisten Rehaeinrichtungen haben unserer Erfahrung nach nur eine geringe Kenntnis oder ein falsches Verständnis von ME/CFS. Zudem ist fraglich, ob viele ME/CFS-Kranke auf Grund ihrer starken Einschränkungen und mangelnden Belastbarkeit überhaupt rehafähig sind (ein Viertel der Erkrankten kann das Haus nicht verlassen oder ist bettlägerig [43]). Für ME/CFS geeignete Rehamaßnahmen müssen erst noch entwickelt werden (siehe CFS_Care, BKK und Charité Fatigue Centrum). Worauf in einer Reha-Einrichtung zur Sicherheit, Erholung und Edukation der ME/CFS-Erkrankten besonders geachtet werden sollte, lässt sich z. B. aus NICE [23] oder den Empfehlungen der 2019 gegründeten Organisation Physios for ME ableiten. Eine Rehamaßnahme sollte die Patient*innen in Pacing und Energiemanagement schulen, der Rehabilitationsaufenthalt sollte so flexibilisiert bzw. reduziert werden, dass Post-Exertional Malaise vermieden werden kann, symptomatische Linderung sowie Schmerztherapie sollte angeboten werden, sensorische Reize soweit es geht reduziert werden (z. B. durch ein Einzelzimmer), des Weiteren ist eine Beratung zu Sozialversicherung und Hilfsmitteln (Rollstuhl, Gehhilfe, barrierefreie Wohnung) anzubieten.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Was ist bei einer Rehabilitation zu beachten? Eine Reha dient meist 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. Für ME/CFS geeignete Reha-Maßnahmen sollten die Patient*innen in Pacing und Energiemanagement schulen, der Rehabilitationsaufenthalt sollte so flexibilisiert bzw. reduziert werden, dass Post-Exertional Malaise vermieden werden kann, symptomatische Linderung sowie Schmerztherapie sollte angeboten werden, sensorische Reize soweit es geht reduziert werden (z. B. durch ein Einzelzimmer), des Weiteren ist eine Beratung zu Sozialversicherung und Hilfsmitteln (Rollstuhl, Gehhilfe, barrierefreie Wohnung) anzubieten.
A9 Wie können Kinder und Jugendliche unterstützt werden? (pdf S. 292)	<u>Textstelle</u>: „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 körperliche Anstrengung kann die Beschwerden verstärken. (Brigden, Shaw 2021).“ <u>Anmerkung</u>: Eine Anpassung der schulischen Anforderungen an die Bedürfnisse und Belastungsfähigkeit des Kindes oder Jugendlichen muss umfassender sein als die „Rücksichtnahme“ beim Sportunterricht. Laut Rowe et al. [122] können Anpassungen in folgenden Bereichen nötig sein: in der Schule, im Klassenzimmer, bei Leistungstests und beim Sport. Einige im Artikel aufgeführten Beispiele für entsprechende Anpassungen sollten in den Text übernommen werden.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> 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. Durch die Einschränkungen der Krankheit sind oft Anpassungen und besondere Unterstützung im Schulalltag durch die Schulleitung, Lehrkräfte und Behörden nötig. Alle Beteiligten sollten über die Krankheit aufgeklärt werden. Unterstützungsmöglichkeiten können ein reduzierter, flexibler Stundenplan sein, die Befreiung vom Sportunterricht, die Möglichkeit einen Ruheraum zu nutzen sowie die Möglichkeit zum Online-Unterricht. Ziel sollte sein, dass die Jugendlichen einen Abschluss machen können, ohne dass sich ihre Symptome verschlechtern [122].
A9 Wie bekomme ich Kontakt zu anderen Menschen mit ME/CFS? (pdf S. 292)	<u>Textstelle</u>: „In Deutschland gibt es unter anderem folgende Selbsthilfeorganisationen und Patientenverbände: • Fatigatio e.V. - Bundesverband ME/CFS • Deutsche Gesellschaft für ME/CFS e.V. • 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.“ <u>Anmerkung</u>: Der Begriff Selbsthilfeorganisationen sollte gestrichen werden. Die Patientenorganisationen im Bereich ME/CFS klären die gesellschaftliche Öffentlichkeit und medizinischer Fachkreise über ME/CFS und die Situation der Betroffenen auf, vertreten in der Gesundheits- und Forschungspolitik die Belange von ME/CFS-Betroffenen, setzen sich für den Ausbau der medizinischen und sozialen Versorgung von ME/CFS-Erkrankten sowie den Ausbau der biomedizinischen und klinischen Forschung und die Verbesserung der Lehre ein und informieren ME/CFS-Betroffene sachgerecht auf Grundlage der aktuellsten Studienlage. Sie arbeiten beispielsweise an

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Leitlinien mit, bieten akkreditierte Fortbildungen an und veranstalten Fachtagungen. Das Engagement der Patientenorganisationen hat u. a. dazu beigetragen, dass in diesem Jahr die öffentlich geförderten Forschungsprojekte IMMME und NKSG gestartet sind. Da Patientenorganisationen alle dringenden Aufgaben übernehmen müssen, die eigentlich Fachgesellschaften zufallen würden – die es aber für ME/CFS bislang nicht gibt – bleiben kaum Kapazitäten für Selbsthilfeangebote. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> In Deutschland gibt es unter anderem folgende 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 Die Patientenverbände informieren die Öffentlichkeit und medizinischen Fachkreise über die Erkrankung, setzen sich für den Ausbau der Versorgung und Forschung ein, vertreten in der Gesundheitspolitik die Belange von ME/CFS-Erkrankten und ermöglichen den Austausch mit anderen Betroffenen. Zudem gibt es verschiedene Personen und Initiativen, die in sozialen Netzwerken aktiv sind.
A9 Wie bekomme ich Kontakt zu anderen Menschen mit ME/CFS? (pdf S. 293)	<u>Textstelle</u>: „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.“ <u>Anmerkung</u>: Die auf der Liste zusammengestellten Anlaufstellen sind noch nicht über ME/CFS und die Besonderheiten wie die Post-Exertional Malaise informiert, was in der Vergangenheit zu Fehlberatungen geführt hat. Mindestens eine der Stellen hatte jahrelang kontraindizierte Empfehlungen für ME/CFS-Patient*innen auf der Seite. Wie im Nationalen Aktionsplan für ME/CFS und das Post-COVID-Syndrom gefordert, braucht es eine flächendeckende Aufklärungskampagne, die auch diese Stellen miteinschließt. Zudem braucht es wie im Aktionsplan dargelegt eigene Anlaufstellen zur Information über ME/CFS.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Vorgeschlagene Änderung: Die Textstelle sollte so angepasst werden, dass sie den Bedarf an Aufklärung und dem Einrichten von Informationsstellen widerspiegelt.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. Nacul LC, Lacerda EM, Pheby D, Campion P, Molokhia M, Fayyaz S, Leite JC, Poland F, Howe A, Drachler ML. 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 Dec;9(1):91.

2. Jason LA, Taylor RR, Kennedy CL, Song S, Johnson D, Torres S. Chronic Fatigue Syndrome: Occupation, Medical Utilization, and Subtypes in a Community-Based Sample: J Nerv Ment Dis. 2000 Sep;188(9):568–76.

3. Solomon L, Reeves WC. Factors Influencing the Diagnosis of Chronic Fatigue Syndrome. Arch Intern Med. 2004 Nov 8;164(20):2241.

4. Pheby DFH, Araja D, Berkis U, Brenna E, Cullinan J, de Korwin JD, Gitto L, Hughes DA, Hunter RM, Trepel D, Wang-Steverding X. A Literature Review of GP Knowledge and Understanding of ME/CFS: A Report from the Socioeconomic Working Group of the European Network on ME/CFS (EUROMENE). Medicina (Mex). 2020 Dec 24;57(1):7.

5. Hng K, Geraghty K, Pheby D. An Audit of UK Hospital Doctors' Knowledge and Experience of Myalgic Encephalomyelitis. Medicina (Mex). 2021 Aug 27;57(9):885.

6. Lim EJ, Ahn YC, Jang ES, Lee SW, Lee SH, Son CG. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). J Transl Med. 2020 Dec;18(1):100.

7. Jason LA, Richman JA, Rademaker AW, Jordan KM, Plioplys AV, Taylor RR, McCready W, Huang CF, Plioplys S. A Community-Based Study of Chronic Fatigue Syndrome. Arch Intern Med. 1999 Oct 11;159(18):2129.

8. Jason LA, Katz BZ, Sunnquist M, Torres C, Cotler J, Bhatia S. The Prevalence of Pediatric Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome in a Community-Based Sample. Child Youth Care Forum. 2020 Aug;49(4):563–79.

9. Komaroff AL, Bateman L. Will COVID-19 Lead to Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome? Front Med. 2021 Jan 18;7:606824.

10. Mirin AA, Dimmock ME, Jason LA. Updated ME/CFS prevalence estimates reflecting post-COVID increases and associated economic costs and funding implications. Fatigue

Biomed Health Behav. 2022 Apr 3;10(2):83–93.

11. Twisk FNM, Maes M. A review on cognitive behavorial therapy (CBT) and graded exercise therapy (GET) in myalgic encephalomyelitis (ME) / chronic fatigue syndrome (CFS): CBT/GET is not only ineffective and not evidence-based, but also potentially harmful for many patients with ME/CFS. Neuro Endocrinol Lett. 2009;30(3):284–99.

12. Kindlon T. Do graded activity therapies cause harm in chronic fatigue syndrome? J Health Psychol. 2017 Aug;22(9):1146–54.

13. Vink M, Vink-Niese A. The Updated NICE Guidance Exposed the Serious Flaws in CBT and Graded Exercise Therapy Trials for ME/CFS. Healthcare. 2022 May 12;10(5):898.

14. Marks DF. Special issue on the PACE Trial. J Health Psychol. 2017 Aug;22(9):1103–5.

15. Twisk F, Corsius L. Cognitive–behavioural therapy for chronic fatigue syndrome: neither efficacious nor safe. Br J Psychiatry. 2018 Aug;213(2):500–1.

16. ME Association. The ME Association Review: The GETSET Randomised Controlled Trial for CFS [Internet]. 2017. Available from: https://meassociation.org.uk/wp-content/uploads/MEA-Review-GETSET-RCT-28.06.17.pdf

17. Saunders RH. Graded exercise self-help for chronic fatigue syndrome in GETSET. The Lancet. 2018 Mar;391(10126):1160–1.

18. Tuller D. An open letter to The Lancet, again [Internet]. 2016. Available from: https://www.virology.ws/2016/02/10/open-letter-lancet-again/

19. Tuller D. Trial By Error: Yet Another Appeal to The Lancet, With More On Board [Internet]. 2018. Available from: https://www.virology.ws/2018/07/10/trial-by-error-yet-another-appeal-to-the-lancet-with-more-on-board/

20. Stevens S, Snell C, Stevens J, Keller B, VanNess JM. Cardiopulmonary Exercise Test Methodology for Assessing Exertion Intolerance in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Front Pediatr. 2018 Sep 4;6:242.

21. Campen C (Linda) M van, Rowe PC, Visser FC. Reductions in Cerebral Blood Flow Can Be Provoked by Sitting in Severe Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Patients. Healthcare. 2020 Oct 11;8(4):394.

22. Germain A, Giloteaux L, Moore GE, Levine SM, Chia JK, Keller BA, Stevens J, Franconi CJ, Mao X, Shungu DC, Grimson A, Hanson MR. Plasma metabolomics reveals disrupted response and recovery following maximal exercise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. JCI Insight. 2022 May 9;7(9):e157621.

23. National Institute for Health Care and Excellence (NICE). Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management [Internet]. NICE guideline [NG206]; 2021. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/resources/myalgic-encephalomyelitis-or-encephalopathychronic-fatigue-syndrome-diagnosis-and-management-pdf-66143718094021

24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Treatment of ME/CFS [Internet]. [cited 2022 Nov 1]. Available from: https://www.cdc.gov/me-cfs/treatment/index.html

25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Managing Post-Exertional Malaise (PEM) in ME/CFS [Internet]. [cited 2022 Nov 15]. Available from: https://www.cdc.gov/me-cfs/pdfs/toolkit/Managing-PEM_508.pdf

26. World Health Organization (WHO). Clinical management of COVID-19 – LIVING GUIDELINE [Internet]. 2022. Available from: https://www.who.int/teams/health-care-

readiness/covid-19

27. White P, Goldsmith K, Johnson A, Potts L, Walwyn R, DeCesare J, Baber H, Burgess M, Clark L, Cox D, Bavinton J, Angus B, Murphy G, Murphy M, O'Dowd H, Wilks D, McCrone P, Chalder T, Sharpe M. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. The Lancet. 2011 Mar;377(9768):823–36.

28. Green CR, Cowan P, Elk R, O'Neil KM, Rasmussen AL. National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop: Advancing the Research on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Ann Intern Med. 2015 Jun 16;162(12):860–5.

29. PACE Trial Coordinating Centre. pace Participants Newsletter [Internet]. 2008. Available from: https://www.me-pedia.org/images/a/a0/Participants%27_newsletter_Issue_3_December_2008_PACE_trial.pdf

30. Wilshire C, Kindlon T, Matthees A, McGrath S. Can patients with chronic fatigue syndrome really recover after graded exercise or cognitive behavioural therapy? A critical commentary and preliminary re-analysis of the PACE trial. Fatigue Biomed Health Behav. 2017 Jan 2;5(1):43–56.

31. Bavinton J, Darbishire L, White P. Manual For Therapists GRADED EXERCISE THERAPY FOR CFS/ME [Internet]. 2004. Available from: https://me-pedia.org/images/8/89/PACE-get-therapist-manual.pdf

32. Wilshire CE, Kindlon T, Courtney R, Matthees A, Tuller D, Geraghty K, Levin B. Rethinking the treatment of chronic fatigue syndrome—a reanalysis and evaluation of findings from a recent major trial of graded exercise and CBT. BMC Psychol. 2018 Dec;6(1):6.

33. McCrone P, Sharpe M, Chalder T, Knapp M, Johnson AL, Goldsmith KA, White PD. Adaptive Pacing, Cognitive Behaviour Therapy, Graded Exercise, and Specialist Medical Care for Chronic Fatigue Syndrome: A Cost-Effectiveness Analysis. van Baal PHM, editor. PLoS ONE. 2012 Aug 1;7(8):e40808.

34. Chalder T, Goldsmith KA, White PD, Sharpe M, Pickles AR. Rehabilitative therapies for chronic fatigue syndrome: a secondary mediation analysis of the PACE trial. Lancet Psychiatry. 2015 Feb;2(2):141–52.

35. Tuller D. Trial By Error: Open Letter to The Lancet, version 3.0 [Internet]. 2018. Available from: https://www.virology.ws/2018/08/13/trial-by-error-open-letter-to-the-lancet-version-3-0/

36. Monaghan C. ME: Treatment and Research [Internet]. 2018 [cited 2022 Nov 1]. Available from: https://hansard.parliament.uk/Commons/2018-06-21/debates/A49A6117-B23B-4E35-A83B-49FEF0D6074F/METreatmentAndResearch

37. Janse A, Worm-Smeitink M, Bleijenberg G, Donders R, Knoop H. Efficacy of web-based cognitive–behavioural therapy for chronic fatigue syndrome: randomised controlled trial. Br J Psychiatry. 2018 Feb;212(2):112–8.

38. Clark LV, Pesola F, Thomas JM, Vergara-Williamson M, Beynon M, White PD. Guided graded exercise self-help plus specialist medical care versus specialist medical care alone for chronic fatigue syndrome (GETSET): a pragmatic randomised controlled trial. The Lancet. 2017 Jul;390(10092):363–73.

39. Clark LV, McCrone P, Ridge D, Cheshire A, Vergara-Williamson M, Pesola F, White PD. 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 Jun 8;5(2):e70.

40. White P. Graded Exercise Therapy guided SElf-help Treatment for CFS/ME [Internet]. ISRCTN; [cited 2022 Nov 21]. Available from: http://www.isrctn.com/ISRCTN22975026

41. McPhee G, Baldwin A, Kindlon T, Hughes BM. Monitoring treatment harm in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A freedom-of-information study of National Health Service specialist centres in England. J Health Psychol. 2021 Jun;26(7):975–84.

42. Lacerda et al. Open Letter to the members of the Institute Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) [Internet]. 2022. Available from: https://www.mecfs.de/wp-content/uploads/2022/11/221110_Open_Letter_IQWiG_DE_EN.pdf

43. Institute of Medicine. Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2015 [cited 2022 Nov 22]. Available from: http://www.nap.edu/catalog/19012

44. Stussman B, Williams A, Snow J, Gavin A, Scott R, Nath A, Walitt B. Characterization of Post–exertional Malaise in Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Front Neurol. 2020 Sep 18;11:1025.

45. Roessler M, Tesch F, Batram M, Jacob J, Loser F, Weidinger O, Wende D, Vivirito A, Toepfner N, Ehm F, Seifert M, Nagel O, König C, Jucknewitz R, Armann JP, Berner R, Treskova-Schwarzbach M, Hertle D, Scholz S, Stern S, Ballesteros P, Baßler S, Bertele B, Repschläger U, Richter N, Riederer C, Sobik F, Schramm A, Schulte C, Wieler L, Walker J, Scheidt-Nave C, Schmitt J. 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. Persson LÅ, editor. PLOS Med. 2022 Nov 10;19(11):e1004122.

46. Sørensen AIV, Spiliopoulos L, Bager P, Nielsen NM, Hansen JV, Koch A, Meder IK, Ethelberg S, Hviid A. A nationwide questionnaire study of post-acute symptoms and health problems after SARS-CoV-2 infection in Denmark. Nat Commun. 2022 Dec;13(1):4213.

47. Nehme M, Chappuis F, Kaiser L, Assal F, Guessous I. The Prevalence, Severity, and Impact of Post-COVID Persistent Fatigue, Post-Exertional Malaise, and Chronic Fatigue Syndrome. J Gen Intern Med [Internet]. 2022 Nov 10 [cited 2022 Nov 22]; Available from: https://link.springer.com/10.1007/s11606-022-07882-x

48. Cotler J, Holtzman C, Dudun C, Jason L. A Brief Questionnaire to Assess Post-Exertional Malaise. Diagnostics. 2018 Sep 11;8(3):66.

49. Lam MHB. Mental Morbidities and Chronic Fatigue in Severe Acute Respiratory Syndrome Survivors: Long-term Follow-up. Arch Intern Med. 2009 Dec 14;169(22):2142.

50. González-Hermosillo JA, Martínez-López JP, Carrillo-Lampón SA, Ruiz-Ojeda D, Herrera-Ramírez S, Amezcua-Guerra LM, Martínez-Alvarado M del R. 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 Jun 8;11(6):760.

51. Mirfazeli FS, Sarabi-Jamab A, Pereira-Sanchez V, Kordi A, Shariati B, Shariat SV, Bahrami S, Nohesara S, Almasi-Dooghaee M, Faiz SHR. Chronic fatigue syndrome and cognitive deficit are associated with acute-phase neuropsychiatric manifestations of COVID-19: A 9-month follow-up study. Neurol Sci. 2022 Apr;43(4):2231–9.

52. Kedor C, Freitag H, Meyer-Arndt L, Wittke K, Hanitsch LG, Zoller T, Steinbeis F, Haffke M, Rudolf G, Heidecker B, Bobbert T, Spranger J, Volk HD, Skurk C, Konietschke F, Paul F, Behrends U, Bellmann-Strobl J, Scheibenbogen C. A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity. Nat Commun. 2022 Aug 30;13(1):5104.

53. Mancini DM, Brunjes DL, Lala A, Trivieri MG, Contreras JP, Natelson BH. Use of Cardiopulmonary Stress Testing for Patients With Unexplained Dyspnea Post–Coronavirus Disease. JACC Heart Fail. 2021 Dec;9(12):927–37.

54. Haffke M, Freitag H, Rudolf G, Seifert M, Doehner W, Scherbakov N, Hanitsch L, Wittke K, Bauer S, Konietschke F, Paul F, Bellmann-Strobl J, Kedor C, Scheibenbogen C, Sotzny F. Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS). J Transl Med. 2022 Dec;20(1):138.

55. Jason LA, Islam MF. A CLASSIFICATION SYSTEM FOR POST-ACUTE SEQUELAE OF SARS CoV-2 INFECTION. Cent Asian J Med Hypotheses Ethics. 2022 Mar 29;3(1):38–51.

56. Bonilla H, Quach T, Tiwari A, Bonilla A, Miglis M, Yang P, Eggert L, Sharifi H, Horomanski A, Subramanian A, Smirnoff L, Simpson N, Halawi H, Sum-Ping O, Kalinowski A, Patel Z, Shafer R, Geng L. 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 [Internet]. Infectious Diseases (except HIV/AIDS); 2022 Aug [cited 2022 Nov 22]. Available from: http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.08.03.22278363

57. Tokumasu K, Honda H, Sunada N, Sakurada Y, Matsuda Y, Yamamoto K, Nakano Y, Hasegawa T, Yamamoto Y, Otsuka Y, Hagiya H, Kataoka H, Ueda K, Otsuka F. Clinical Characteristics of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) Diagnosed in Patients with Long COVID. Medicina (Mex). 2022 Jun 25;58(7):850.

58. Sotzny F, Filgueiras IS, Kedor C, Freitag H, Wittke K, Bauer S, Sepúlveda N, Mathias da Fonseca DL, Baiocchi GC, Marques AHC, Kim M, Lange T, Plaça DR, Luebber F, Paulus FM, De Vito R, Jurisica I, Schulze-Forster K, Paul F, Bellmann-Strobl J, Rust R, Hoppmann U, Shoenfeld Y, Riemekasten G, Heidecke H, Cabral-Marques O, Scheibenbogen C. Dysregulated autoantibodies targeting vaso- and immunoregulatory receptors in Post COVID Syndrome correlate with symptom severity. Front Immunol. 2022 Sep 27;13:981532.

59. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, Redfield S, Austin JP, Akrami A. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. eClinicalMedicine. 2021 Aug;38:101019.

60. Choutka J, Jansari V, Hornig M, Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes. Nat Med. 2022 May;28(5):911–23.

61. Hickie I, Davenport T, Wakefield D, Vollmer-Conna U, Cameron B, Vernon SD, Reeves WC, Lloyd A. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. BMJ. 2006 Sep 16;333(7568):575.

62. Katz BZ, Shiraishi Y, Mears CJ, Binns HJ, Taylor R. Chronic Fatigue Syndrome After Infectious Mononucleosis in Adolescents. Pediatrics. 2009 Jul 1;124(1):189–93.

63. Moss-Morris R, Spence MJ, Hou R. The pathway from glandular fever to chronic fatigue syndrome: can the cognitive behavioural model provide the map? Psychol Med. 2011 May;41(5):1099–107.

64. White PD, Thomas JM, Amess J, Crawford DH, Grover SA, Kangro HO, Clare AW. Incidence, risk and prognosis of acute and chronic fatigue syndromes and psychiatric disorders after glandular fever. Br J Psychiatry. 1998 Dec;173(6):475–81.

65. Pedersen M, Asprusten TT, Godang K, Leegaard TM, Osnes LT, Skovlund E, Tjade T, Øie MG, Wyller VBB. Predictors of chronic fatigue in adolescents six months after acute Epstein-Barr virus infection: A prospective cohort study. Brain Behav Immun. 2019 Jan;75:94–100.

66. Jason LA, Cotler J, Islam MF, Sunnquist M, Katz BZ. Risks for Developing Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome in College Students Following Infectious Mononucleosis: A Prospective Cohort Study. Clin Infect Dis. 2021 Dec 6;73(11):e3740–6.

67. Øie MG, Rødø ASB, Bølgen MS, Pedersen M, Asprusten TT, Wyller VBB. Subjective and objective cognitive function in adolescent with chronic fatigue following Epstein-Barr virus infection. J Psychosom Res. 2022 Dec;163:111063.

68. Magnus P, Gunnes N, Tveito K, Bakken IJ, Ghaderi S, Stoltenberg C, Hornig M, Lipkin WI, Trogstad L, Håberg SE. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) is associated with pandemic influenza infection, but not with an adjuvanted pandemic influenza vaccine. Vaccine. 2015 Nov;33(46):6173–7.

69. Tsai SY, Yang TY, Chen HJ, Chen CS, Lin WM, Shen WC, Kuo CN, Kao CH. Increased risk of chronic fatigue syndrome following herpes zoster: a population-based study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014 Sep;33(9):1653–9.

70. Tanaka S, Kuratsune H, Hidaka Y, Hakariya Y, Tatsumi KI, Takano T, Kanakura Y, Amino N. Autoantibodies against muscarinic cholinergic receptor in chronic fatigue syndrome. Int J Mol Med [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2022 Nov 22]; Available from: http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijmm.12.2.225

71. Loebel M, Grabowski P, Heidecke H, Bauer S, Hanitsch LG, Wittke K, Meisel C, Reinke P, Volk HD, Fluge Ø, Mella O, Scheibenbogen C. Antibodies to β adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with Chronic Fatigue Syndrome. Brain Behav Immun. 2016 Feb;52:32–9.

72. Bynke A, Julin P, Gottfries CG, Heidecke H, Scheibenbogen C, Bergquist J. 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 Aug;7:100107.

73. Gravelsina S, Vilmane A, Svirskis S, Rasa-Dzelzkaleja S, Nora-Krukle Z, Vecvagare K, Krumina A, Leineman I, Shoenfeld Y, Murovska M. Biomarkers in the diagnostic algorithm of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Front Immunol. 2022 Oct 10;13:928945.

74. Freitag H, Szklarski M, Lorenz S, Sotzny F, Bauer S, Philippe A, Kedor C, Grabowski P, Lange T, Riemekasten G, Heidecke H, Scheibenbogen C. 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 Aug 19;10(16):3675.

75. Mardin CY, Lucio M, Wallukat G, Szewczykowski C, Hoffmanns J, Raith F, Schroeder T, Schottenhamml J, Laemmer R, Hohberger B. Possible Impact of functional active GPCR-autoantibodies on retinal microcirculation in Long-COVID. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2022 Jun 1;63(7):3315-F0124-3315-F0124.

76. Szewczykowski C, Mardin C, Lucio M, Wallukat G, Hoffmanns J, Schröder T, Raith F, Rogge L, Heltmann F, Moritz M, Beitlich L, Schottenhamml J, Herrmann M, Harrer T, Ganslmayer M, Kruse FE, Kräter M, Guck J, Lämmer R, Zenkel M, Gießl A, Hohberger B. Long COVID: Association of Functional Autoantibodies against G-Protein-Coupled Receptors with an Impaired Retinal Microcirculation. Int J Mol Sci. 2022 Jun 29;23(13):7209.

77. Schlick S, Lucio M, Wallukat G, Bartsch A, Skornia A, Hoffmanns J, Szewczykowski C, Schröder T, Raith F, Rogge L, Heltmann F, Moritz M, Beitlich L, Schottenhamml J, Herrmann M, Harrer T, Ganslmayer M, Kruse FE, Lämmer R, Mardin C, Hohberger B. Post-COVID-19 Syndrome: Retinal Microcirculation as a Potential Marker for Chronic Fatigue. Int J Mol Sci. 2022 Nov 8;23(22):13683.

78. Corbitt M, Eaton-Fitch N, Staines D, Cabanas H, Marshall-Gradisnik S. A systematic review of cytokines in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis/systemic exertion intolerance disease (CFS/ME/SEID). BMC Neurol. 2019 Dec;19(1):207.

79. Hornig M, Montoya JG, Klimas NG, Levine S, Felsenstein D, Bateman L, Peterson DL, Gottschalk CG, Schultz AF, Che X, Eddy ML, Komaroff AL, Lipkin WI. Distinct plasma immune signatures in ME/CFS are present early in the course of illness. Sci Adv. 2015 Feb 6;1(1):e1400121.

80. Broderick G, Fuite J, Kreitz A, Vernon SD, Klimas N, Fletcher MA. A formal analysis of cytokine networks in Chronic Fatigue Syndrome. Brain Behav Immun. 2010 Oct;24(7):1209–17.

81. Hornig M, Gottschalk G, Peterson DL, Knox KK, Schultz AF, Eddy ML, Che X, Lipkin WI. Cytokine network analysis of cerebrospinal fluid in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Mol Psychiatry. 2016 Feb;21(2):261–9.

82. Giloteaux L, O'Neal A, Castro-Marrero J, Levine SM, Hanson MR. Cytokine profiling of extracellular vesicles isolated from plasma in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a pilot study. J Transl Med. 2020 Dec;18(1):387.

83. Jason LA, Gaglio CL, Furst J, Islam M, Sorenson M, Conroy KE, Katz BZ. Cytokine network analysis in a community-based pediatric sample of patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Chronic Illn. 2022 May 16;174239532211016.

84. Montoya JG, Holmes TH, Anderson JN, Maecker HT, Rosenberg-Hasson Y, Valencia IJ, Chu L, Younger JW, Tato CM, Davis MM. Cytokine signature associated with disease severity in chronic fatigue syndrome patients. Proc Natl Acad Sci [Internet]. 2017 Aug 22 [cited 2022 Nov 22];114(34). Available from: https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1710519114

85. Jason LA, Cotler J, Islam MF, Furst J, Sorenson M, Katz BZ. Cytokine networks analysis uncovers further differences between those who develop myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome following infectious mononucleosis. Fatigue Biomed Health Behav. 2021 Jan 2;9(1):45–57.

86. Eaton-Fitch N, du Preez S, Cabanas H, Staines D, Marshall-Gradisnik S. A systematic review of natural killer cells profile and cytotoxic function in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Syst Rev. 2019 Dec;8(1):279.

87. Cliff JM, King EC, Lee JS, Sepúlveda N, Wolf AS, Kingdon C, Bowman E, Dockrell HM, Nacul L, Lacerda E, Riley EM. Cellular Immune Function in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). Front Immunol. 2019 Apr 16;10:796.

88. Mandarano AH, Maya J, Giloteaux L, Peterson DL, Maynard M, Gottschalk CG, Hanson MR. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients exhibit altered T cell metabolism and cytokine associations. J Clin Invest. 2020 Feb 10;130(3):1491–505.

89. Hornig M. Can the light of immunometabolism cut through "brain fog"? J Clin Invest. 2020 Feb 10;130(3):1102–5.

90. Deutsche Gesellschaft für ME/CFS, Long COVID Deutschland. Nationaler Aktionsplan für ME/CFS und das Post-COVID-Syndrom [Internet]. 2022. Available from: https://www.mecfs.de/wp-content/uploads/2022/02/Aktionsplan.pdf

91. Froehlich L, Hattesohl DBR, Jason LA, Scheibenbogen C, Behrends U, Thoma M. Medical Care Situation of People with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome in Germany. Medicina (Mex). 2021 Jun 23;57(7):646.

92. Peterson TM, Peterson TW, Emerson S, Meredyth A. Evans ER, Jason LA. Coverage of CFS within U.S. Medical Schools. Univers J Public Health. 2013 Dec;1(4):177–9.

93. Cullinan J, Pheby DFH, Araja D, Berkis U, Brenna E, de Korwin JD, Gitto L, Hughes DA, Hunter RM, Trepel D, Wang-Steverding X. Perceptions of European ME/CFS Experts Concerning Knowledge and Understanding of ME/CFS among Primary Care Physicians in Europe: A Report from the European ME/CFS Research Network (EUROMENE). Medicina (Mex). 2021 Feb 26;57(3):208.

94. Muirhead N, Muirhead J, Lavery G, Marsh B. Medical School Education on Myalgic Encephalomyelitis. Medicina (Mex). 2021 May 28;57(6):542.

95. 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 [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 14]. Available from: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/ressortforschung-1/handlungsfelder/gesundheitsversorgung/mecfs.html

96. Deutsche Gesellschaft für ME/CFS. Alle vier ME/CFS-Patientenorganisationen fordern Runden Tisch mit Ministerien, Betroffenen und Wissenschaftlern [Internet]. 2020 [cited 2022 Nov 14]. Available from: https://www.mecfs.de/alle-vier-me-cfs-patientenorganisationen-fordern-runden-tisch/

97. 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)) [Internet]. 2020 [cited 2022 Nov 14]. Available from: https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-9-2020-0140_DE.html

98. Charité Universitätsmedizin Berlin. Charité startet erste klinische Studien bei Post COVID und Chronischem Fatigue-Syndrom [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 14]. Available from: https://www.charite.de/service/pressemitteilung/artikel/detail/charite_startet_erste_klinische_studien_bei_post_covid_und_chronischem_fatigue_syndrom/

99. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy) / chronic fatigue syndrome: diagnosis and management [H] Appendices for the management of ME/CFS [Internet]. NICE guideline NG206; 2021. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/evidence/h-management-of-mecfs-pdf-9265183029

100. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Risiken melden [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 18]. Available from: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risiken-melden/_node.html

101. 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 Sep;24(10):1318–33.

102. Forward-ME Group. Forward-ME Group CBT and GET Survey 2019 [Internet]. Oxford Clinical Allied Technology and Trials Services Unit (OxCATTS); 2019. Available from: http://www.meaction.net/wp-content/uploads/2019/04/Forward-ME-Group-CBT-GET-Survey-Appendices-1-6.pdf

103. Arild Angelsen, Trude Schei. (bevorstehend): A Pan European survey of ME patients and their course of illness. Norwegian ME Association and EMEA; 2021.

104. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Chronisches Müdigkeitssyndrom: Was kann die Symptome bei Erwachsenen und Kindern lindern? [Internet]. 2008 [cited 2022 Nov 16]. Available from: https://web.archive.org/web/20120516112806/http://www.gesundheitsinformation.de/chronisc

hes-muedigkeitssyndrom-was-kann-die-symptome-bei-erwachsenen.397.de.print

105. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy) / chronic fatigue syndrome: diagnosis and management Appendix 2: Involving adults with severe ME/CFS symptoms in developing a NICE guideline on myalgic encephalomyelitis / chronic fatigue syndrome: diagnosis and management [Internet]. NICE guideline NG206; 2021. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/evidence/appendix-2-involving-adults-with-severe-mecfs-symptoms-pdf-333546588759

106. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy) / chronic fatigue syndrome: diagnosis and management Appendix 1: Involving children and young people in developing a NICE guideline on myalgic encephalomyelitis / chronic fatigue syndrome: diagnosis and management [Internet]. NICE guideline NG206; 2021. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/evidence/appendix-1-involving-children-and-young-people-pdf-333546588758

107. Deutscher Bundestag. Antwort der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage der Fraktion der CDU/CSU – Drucksache 20/1493 –Handlungsbedarf – Verbesserung der Situation von ME/CFS-Betroffenen [Internet]. 2022. Available from: https://dserver.bundestag.de/btd/20/017/2001796.pdf

108. de Wit M, Cooper C, Tugwell P, Bere N, Kirwan J, Conaghan PG, Roberts C, Aujoulat I, Al-Daghri N, Araujo de Carvalho I, Barker M, Bedlington N, Brandi ML, Bruyère O, Burlet N, Halbout P, Hiligsmann M, Jiwa F, Kanis JA, Laslop A, Lawrence W, Pinto D, Prieto Yerro C, Rabenda V, Rizzoli R, Scholte-Voshaar M, Vlaskovska M, Reginster JY. Practical guidance for engaging patients in health research, treatment guidelines and regulatory processes: results of an expert group meeting organized by the World Health Organization (WHO) and the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Aging Clin Exp Res. 2019 Jul;31(7):905–15.

109. Renz-Polster H, Scheibenbogen C. Post-COVID-Syndrom mit Fatigue und Belastungsintoleranz: Myalgische Enzephalomyelitis bzw. Chronisches Fatigue-Syndrom. Inn Med. 2022 Aug;63(8):830–9.

110. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). ICD-10-GM Version 2023 [Internet]. [cited 2022 Nov 14]. Available from: https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2023/block-g90-g99.htm

111. van Campen C (Linda) MC, Rowe PC, Verheugt FWA, Visser FC. Cognitive Function Declines Following Orthostatic Stress in Adults With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). Front Neurosci. 2020 Jun 26;14:688.

112. Falk Hvidberg M, Brinth LS, Olesen AV, Petersen KD, Ehlers L. The Health-Related Quality of Life for Patients with Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). Furlan R, editor. PLOS ONE. 2015 Jul 6;10(7):e0132421.

113. Deutsche Gesellschaft für ME/CFS. Pacing als Strategie zum Krankheitsmanagement bei ME/CFS [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 14]. Available from: https://www.mecfs.de/was-ist-me-cfs/pacing/

114. Chu L, Valencia IJ, Garvert DW, Montoya JG. Onset Patterns and Course of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Front Pediatr. 2019 Feb 5;7:12.

115. Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner AM, Bested AC, Flor-Henry P, Joshi P, Powles ACP, Sherkey JA, van de Sande MI. Myalgic

Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols. J Chronic Fatigue Syndr. 2003 Jan;11(1):7–115.

116. Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, Staines D, Powles ACP, Speight N, Vallings R, Bateman L, Baumgarten-Austrheim B, Bell DS, Carlo-Stella N, Chia J, Darragh A, Jo D, Lewis D, Light AR, Marshall-Gradisbik S, Mena I, Mikovits JA, Miwa K, Murovska M, Pall ML, Stevens S. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. J Intern Med. 2011 Oct;270(4):327–38.

117. Wormgoor MEA, Rodenburg SC. The evidence base for physiotherapy in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome when considering post-exertional malaise: a systematic review and narrative synthesis. J Transl Med. 2021 Dec;19(1):1.

118. Physios for ME. Physio Management [Internet]. 2020 [cited 2022 Nov 14]. Available from: https://www.physiosforme.com/physio-management

119. Bateman L, Darakjy S, Klimas N, Peterson D, Levine SM, Allen A, Carlson SA, Balbin E, Gottschalk G, March D. Chronic fatigue syndrome and co-morbid and consequent conditions: evidence from a multi-site clinical epidemiology study. Fatigue Biomed Health Behav. 2015 Jan 2;3(1):1–15.

120. Deutsche Gesellschaft für ME/CFS. Post-Exertional Malaise (PEM) [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 14]. Available from: https://www.mecfs.de/was-ist-me-cfs/pem/

121. Carruthers BM, van de Sande MI. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Clinical Case Definition and Guidelines for Medical Practitioners An Overview of the Canadian Consensus Document [Internet]. National Library of Canada cataloguing in publication data; 2005 [cited 2022 Nov 12]. Available from: http://sacfs.asn.au/download/consensus_overview_me_cfs.pdf

122. Rowe PC, Underhill RA, Friedman KJ, Gurwitt A, Medow MS, Schwartz MS, Speight N, Stewart JM, Vallings R, Rowe KS. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Diagnosis and Management in Young People: A Primer. Front Pediatr. 2017 Jun 19;5:121.

123. Speight N. Severe ME in Children. Healthcare. 2020 Jul 14;8(3):211.

124. 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 (Mex). 2021 Apr 26;57(5):418.

125. Sukocheva OA, Maksoud R, Beeraka NM, Madhunapantula SV, Sinelnikov M, Nikolenko VN, Neganova ME, Klochkov SG, Amjad Kamal M, Staines DR, Marshall-Gradisnik S. Analysis of post COVID-19 condition and its overlap with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. J Adv Res. 2022 Sep;40:179–96.

126. Goudsmit EM, Nijs J, Jason LA, Wallman KE. Pacing as a strategy to improve energy management in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a consensus document. Disabil Rehabil. 2012 Jun;34(13):1140–7.

127. Burgess M, Chalder T. Manual for Therapists COGNITIVE BEHAVIOUR THERAPY for CFS/ME [Internet]. 2004. Available from: https://me-pedia.org/images/b/b4/PACE-cbt-therapist-manual.pdf

128. Castro-Marrero J, Faro M, Aliste L, Sáez-Francàs N, Calvo N, Martínez-Martínez A, de Sevilla TF, Alegre J. Comorbidity in Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: A Nationwide Population-Based Cohort Study. Psychosomatics. 2017 Sep;58(5):533–43.

129. Montoya J, Dowell T, Mooney A, Dimmock M, Chu L. Caring for the Patient with Severe or Very Severe Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Healthcare. 2021 Oct 6;9(10):1331.

130. Negrini S, Selb M, Kiekens C, Todhunter-Brown A, Arienti C, Stucki G, Meyer T, 3rd Cochrane Rehabilitation Methodology Meeting participants. Rehabilitation Definition for Research Purposes: A Global Stakeholders' Initiative by Cochrane Rehabilitation. Am J Phys Med Rehabil. 2022 Jul;101(7):e100–7.

131. Deutsche Rentenversicherung. Rehabilitation [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 10]. Available from: https://www.deutsche-rentenversicherung.de/DRV/DE/Reha/reha_node.html

132. Vink, Vink-Niese. Work Rehabilitation and Medical Retirement for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Patients. A Review and Appraisal of Diagnostic Strategies. Diagnostics. 2019 Sep 20;9(4):124.

A.1.2 Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e. V. (DGPM) und Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin e. V. (DKPM)

Autorinnen und Autoren

- Henningsen, Peter

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Henningsen, Peter, Prof. Dr. med.
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☒ **im Namen folgender Institution / Organisation: DGPM, DKPM** ☐ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
Wir danken dem IQWiG für den sehr sorgfältig erarbeiteten Vorbericht. Wir wissen es zu schätzen, dass das IQWiG basierend auf umfänglichen Evidenzbewertungen zu eigenen, unabhängigen Aussagen insbesondere zum möglichen Nutzen von Psychotherapie und gestufter Aktivierungstherapie bei ME/ CFS kommt. Wir haben an dieser Stelle eine allgemeine methodische Anmerkung: der Vorbericht stützt sich einzig auf die im Kontext der Aktualisierung der NICE-Leitlinie zu ME/ CFS erarbeiteten Evidenzreviews, die als ausreichend aktuell und qualitativ hochwertig bewertet wurden (vgl. 4.3.1 und A4.3.1). Dabei wird leider die erhebliche Kritik an der Methodik der NICE-Leitlinie und der ihr zugrundegelegten Evidenzbasis, wie sie z.B. 2022 in Lancet [1] formuliert wurde, im Vorbericht nicht berücksichtigt. Wir fügen unserer Stellungnahme das Manuskript einer Arbeit [2] bei, die derzeit als eingeladenes Review im Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry in Begutachtung ist und in der von über 50 Autoren aus vielen Ländern und Fachrichtungen acht methodische Fehler der NICE-Leitlinie zu ME/ CFS detailliert geschildert werden (Hauptautor und Mit-Herausgeber haben die Erlaubnis gegeben, das unveröffentlichte Manuskript Regierungsstellen wie IQWiG zur Verfügung zu stellen, vor einer Veröffentlichung dieser Stellungnahme muss ggf. die Annahme der Arbeit abgewartet werden). Wir bitten das IQWiG, sich mit dieser methodischen Kritik an der NICE-Leitlinie auseinanderzusetzen und zu prüfen, ob die eigenen Aussagen und Bewertungen auf dieser Grundlage nochmal angepasst werden müssen. Wir selbst gehen davon aus, dass bei kritischerer Bewertung der NICE-Methodik die Aussagen zur Nützlichkeit von Psychotherapie und gestufter Aktivierungstherapie bei ME/ CFS noch eindeutiger ausfallen würden (vgl. [3, 4]), aber hier ist auch uns das Urteil von IQWiG wichtig.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
4.2.2.1 (S.5)	Anmerkung: Es sollte darauf hingewiesen werden, dass der Begriff "Myalgische Encephalomyelitis" (ME) in Abgrenzung zu Poliomyelitis geprägt wurde, ohne dass eine entzündliche Pathologie des Zentralen Nervensystems als Ursache der Erkrankung je nachgewiesen werden konnte. Die unkritische Verwendung des Begriffs ME ist problematisch, da sie Betroffene in der unbelegten Überzeugung bestärken kann, an einer

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	schweren und prognostisch ungünstigen Entzündungskrankheit des ZNS zu leiden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es wird am Ende des zweiten Absatzes auf S. 5 ergänzend auf die Tatsache hingewiesen, dass eine Encephalomyelitis nie als Ursache nachgewiesen wurde und dass Betroffene bei Verwendung des Begriffs darauf hingewiesen werden sollten.
4.2.2.2 (S. 6)	<u>Anmerkung</u>: PEM ist nicht spezifisch für ME/ CFS, sie wird auch bei anderen Erkrankungen mit Fatigue und Schmerzen beschrieben (vgl. z.B. [5,6], siehe auch [2] <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Am Ende des dritten Absatzes zu PEM auf S. 6 wird darauf hingewiesen, dass PEM gehäuft bei ME/ CFS auftritt, dass es aber nicht spezifisch für diese Erkrankung ist.
5.6.11 (S. 139)	<u>Anmerkung:</u> Eine aktuelle Individual Patient Data Meta-Analyse [7,8] von acht RCTs erbrachte keinen Einfluss von PEM auf den Effekt von CBT auf Fatigue und funktionelle Beeinträchtigung bei Patienten mit ME/ CFS: <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es wird am Ende des Absatzes in 5.6.11 zu Vergleich CBT vs SMT auf die o.g. Meta-Analyse hingewiesen.
A9 Überblick S.1 u 2.	<u>Anmerkung:</u> Bei unklarer, vermutlich multikausaler Ursache und multipler, auch kognitiver u.a. psychischer Symptomatik kann ME/ CFS nicht als „körperliche“ Erkrankung bezeichnet werden. S. 2: Es ist im übrigen nicht richtig, dass es keine Hinweise auf psychische Mit-Ursachen in einem multikausalen Gesamterklärungsbild gibt – sowohl in der Disposition, in der Auslösung wie in der Aufrechterhaltung. Dies wird auch von Verfechtern einer überwiegend biologischen Verursachung akzeptiert. Eine rein duale Betrachtung „körperliche versus psychische Verursachung“ ist bei chronischen Erkrankungen grundsätzlich falsch. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> „körperlich“ in Bulletpoint 3 und im vorletzten Absatz S. 2 streichen oder ersetzen durch „sich vorwiegend körperlich äußernde“. Den Satz „Es gibt keine Hinweise auf eine psychische Ursache“ streichen oder zumindest ergänzen „Es gibt keine Hinweise auf eine überwiegend psychische Ursache“.
A9 Überblick S. 3	<u>Anmerkung:</u> es ist klar, dass eine sehr schwere ME/ CFS zu Pflegebedürftigkeit führt, es ist aber nicht klar, dass das zwangsläufig dauerhaft so ist.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Die Herkunft der Prozentangabe „Ein Viertel der Menschen kann das Haus nicht mehr verlassen etc.“ ist unklar. Vorgeschlagene Änderung: „dauerhafter“ streichen. Angabe zum Viertel belegen oder streichen.
A9 Überblick S. 3	Anmerkung: Zu den Standarduntersuchungen gehört neben einer körperlichen Untersuchung auch eine psychische, z.B. hinsichtlich des Vorliegens eines psychopathologischen Befundes wie bei Depression oder Angststörung Vorgeschlagene Änderung: Bulletpoint 2 Körperliche „und psychische“ Untersuchung
A9 Überblick S. 5	Anmerkung: Es ist jenseits anekdotischer Berichte unbelegt, dass die Beschwerden der Erkrankten regelhaft nicht ernst genommen oder als eingebildet angesehen werden oder dass „viele“ Betroffene Erfahrungen mit Fehlbehandlungen machen. Hier werden Vorurteile transportiert und kein Wissen. Vorgeschlagene Änderung: Die zwei Sätze „Sie haben den Eindruck…mit Fehlbehandlungen“ streichen.
A9 Überblick S. 5	Anmerkung: Die „Hilfen im Alltag“ beziehen sich nur auf schwerste Verläufe. Vorgeschlagene Änderung: Mögliche Hilfen im Alltag „bei sehr schweren Verläufen“ ergänzen
A9 Mehr Wissen Beschwerden S. 1	Vorgeschlagene Änderung: Im dritten Absatz den Satz „Viele haben…abtun“ streichen, Begründung s.o.
A9 Mehr Wissen Beschwerden S. 3	Vorgeschlagene Änderung: im 3. Bulletpoint von unten „und psychische“ ergänzen, Begründung s.o.
A9 Mehr Wissen Unterstützung S. 1	Vorgeschlagene Änderung: Im dritten Absatz im Satz „Zum Beispiel…“ „überwiegend“ vor „psychische“ ergänzen, Begründung s.o.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. Flottorp SA, Brurberg KG, Fink P, Knoop H, Wyller VBB. New NICE guideline on chronic fatigue syndrome: more ideology than science? Lancet. 2022 Feb 12;399(10325):611-613.
2. White P et al. Eight major errors in the review process and interpretation of the evidence in the NICE guideline for chronic fatigue syndrome and myalgic encephalomyelitis. Paper submitted to JNNP (Volltext siehe Anhang zur Stellungnahme)
3. Sharpe M, Chalder T, White PD. Evidence-Based Care for People with Chronic Fatigue Syndrome and Myalgic Encephalomyelitis. J Gen Intern Med. 2022 Feb;37(2):449-452.
4. Ingman T, Smakowski A, Goldsmith K, Chalder T. A systematic literature review of randomized controlled trials evaluating prognosis following treatment for adults with chronic fatigue syndrome. Psychol Med. 2022 Sep 5:1-13.
5. Barhorst EE, Boruch AE, Cook DB, Lindheimer JB. Pain-Related Post-Exertional Malaise in Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) and Fibromyalgia: A Systematic Review and Three-Level Meta-Analysis. Pain Med. 2022; 23(6):1144-1157.
6. Twomey R, Yeung ST, Wrightson JG, Millet GY, Culos-Reed SN. Post-exertional Malaise in People With Chronic Cancer-Related Fatigue. J Pain Symptom Manage. 2020; 60:407-416.
7. Knoop H. Moderators of the response to cognitive behaviour therapy for ME/CFS: an individual patient data meta-analysis. Mind Body Lab Research Seminar, University of Oslo, 13th October, 2022.
8. Kuut TA et al. Moderators of the response to cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome (ME/CFS): an individual patient data meta-analysis. In preparation (Volltext siehe Anhang zur Stellungnahme)

A.1.3 Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e. V. (DGPPN), Referat Schlafmedizin

Autorinnen und Autoren

- Nissen, Christoph
- Norra, Christine
- Wetter, Thomas-C.

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Norra, Christine, PD Dr.
Nissen, Christoph, Prof. Dr.
Wetter, Thomas-C., Prof. Dr.
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) X **im Namen folgender Institution / Organisation: DGPPN, Referat Schlafmedizin** ☐ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
Schlafqualität In einem ersten systematischen Review [Maksoud et al. 2021] zu objektiven Schlafparametern (Polysomnographie PSG oder Multipler-Schlaf-Latenz-Test MSLT) im Zusammenhang mit subjektiven Parametern der Schlafqualität bei Patientinnen und Patienten mit ME/CFS konnten 20 kontrollierte Studien analysiert werden. Abgesehen von einem - in fünf Studien erfassten - erhöhten Mikroaroual-Index zeigten sich bei ME/CFS-Erkrankten gegenüber gesunden Kontrollen keine oder inkonsistent signifikante Unterschiede für relevante objektive Parameter der Schlafqualität (Schlaf-Onset-Latenz, NON-REM-Schlaf, Slow-wave-sleep SWS, Apnoe-Hypopnoe-Index AHI, Spektrale Aktivität, Multipler-Schlaf-Latenz-Test MSLT). Schlussfolgerung: Die Datenlage für apparative Parameter der Schlafqualität bei ME/CFS ist derzeit inkonsistent; erste Hinweise ergeben sich für einen erhöhten Mikorarousal-Index.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
4.2.2.2. (S. 6) Unterkapitel Schlafprobleme	Anmerkung: s.o. [Maksoud et al. 2021] und Begründung: Basierend auf apparativen Parametern der Schlafkontinuität und -architektur ergibt sich derzeit keine ausreichende wissenschaftliche Evidenz für ein einheitliches Bild bzw. Hinweise auf eine spezifische ME/CFS-Schlafstörung. Vorgeschlagene Änderung: Die Datenlage für apparative Parameter der Schlafkontinuität und -architektur (Polysomnographie, Multipler-Schlaf-Latenz-Test) bei ME/CFS-Erkrankten mit verminderter subjektiver Schlafqualität ist derzeit inkonsistent [Maksoud et al. 2021].

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

Maksoud R, Eaton-Fitch N, Matula M et al. Systematic Review of Sleep Characteristics in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Healthcare (Basel) 2021;9(5):568: doi: 10.3390/healthcare9050568. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34065013

Anhang:

Sondervotum von DGPM, DKPM, DGIM, DGPPN zum Thema „ME/ CFS“ in der AWMF S3-Leitlinie „Müdigkeit“

Einigen Aussagen in der aktuellen Fassung der o.g. Leitlinie können die genannten wissenschaftlichen Fachgesellschaften nicht zustimmen, da sie nach deren Einschätzung nicht durch aktuelle wissenschaftliche Evidenz gedeckt sind und Betroffenen wichtige therapeutische Optionen regelrecht verschließen. Zum einen dominieren im Vergleich zur Vorversion der Leitlinie „Müdigkeit“ aus dem Jahre 2017 nun die Aussagen zu „ME/CFS“, die den anderen Müdigkeits-Empfehlungen teilweise widersprechen und neben denen nun andere Formen von Müdigkeit verblassen. Die beteiligten Patient:innen-Vertreter:innen repräsentieren ausschließlich „ME/CFS“-Betroffene; Menschen mit Müdigkeit bei Krebs, Multipler Sklerose, Schlafapnoe, Narkolepsie, Depressionen etc. scheinen nicht eingebunden gewesen zu sein. Die Literaturrecherche wirkt bei anderen Formen von Müdigkeit nicht ausreichend aktuell und systematisch. Vor allem aber analysiert die Leitlinie wissenschaftliche Evidenz nicht durchgängig selbst, sondern übernimmt vor allem in Abschnitt 5.7. unkritisch große Teile der hochumstrittenen britischen NICE-Leitlinie zu "Myalgic Encephalomyelitis/ Chronic Fatigue Syndrome (ME/ CFS)". Im Einzelnen:

1. Die in der Vorversion der Leitlinie verwendete neutrale Bezeichnung „Chronic Fatigue Syndrom (CFS)“ für Patienten mit ausgeprägter und chronischer Erschöpfung ist unstrittig. Die Bezeichnung „ME/CFS“ („ME“ für Myalgische Enzephalomyelitis bzw. Myalgische Enzephalomyelopathie) impliziert hingegen eine organische Erkrankung, nämlich eine Entzündung bzw. Erkrankung von Gehirn und Rückenmark. Dies kann Betroffene zunächst nachvollziehbar entlasten, v.a. wenn sie zuvor medizinisches Desinteresse bzw. eine Fehleinschätzung oder sogar Stigmatisierung als „psychisch krank“ erfahren haben. Die Bezeichnung „ME“ entbehrt aber belastbarer wissenschaftlicher Evidenz und ist konzeptuell irreführend – siehe auch 2.. Angesichts vielfältiger Befunde zum "Nocebo"-Effekt haben wir vor allem die Sorge, dass das diagnostische Etikett einer möglicherweise durch eine vorhergehende Viruserkrankung ausgelösten, prognostisch ungünstigen irreversiblen bzw. fortschreitenden ZNS-Erkrankung bei Betroffenen Hoffnungslosigkeit und negative Erwartungen mit entsprechenden Auswirkungen auf ihre Beschwerden, ihre Lebensqualität und ihre Lebensführung auslöst. Die Bezeichnung „ME“ soll nicht unkritisch weitertransportiert werden.

2. Ohne zu belegen, spricht die Leitlinie davon, dass „die meisten Ärzt:innen und Wissenschaftler:innen „ME/CFS“ als eine „Multisystemerkrankung“, u.a. mit(auto-)immunologischen und neuronalen Dysregulationen betrachten. Als ICD-10-Codierungsmöglichkeit bei Patienten mit „ME/CFS“ nach COVID-19 führt die Leitlinie den neuen Code U10.9 an, der aber ein noch weitgehend unerforschtes, mit ganz anderen Symptomen einhergehendes, meist bei Kindern auftretendes „Kawasaki-like“ multisystemisches Entzündungssyndrom in Verbindung mit COVID-19 bezeichnet. Diese vorschnellen Gleichsetzungen implizieren eine einseitig biologistische Sicht auf CFS, die bisher nicht hinreichend evidenzbasiert ist. Moderne neuropsychobehaviorale Modelle zur Entstehung von belastenden Körperbeschwerden werden dagegen nicht thematisiert. Damit wird die Leitlinie auch dem allgemeinen Anspruch einer biopsychosozialen Medizin nicht gerecht, die Erkrankungen nicht nur als biomechanische Störungen sieht, sondern auch individuelle Erfahrungen, Lebensumstände und Verhaltensweisen berücksichtigt (als Beispiel seien hier Lifestylefaktoren bei Herz-Kreislauferkrankungen genannt, die

sowohl eine ursächliche als auch eine aufrechterhaltende Rolle spielen). Wir regen an, entsprechend der Leitlinienempfehlung 6.1. („Es sollte beachtet werden, dass häufig mehrere ursächliche Gesundheitsprobleme anzunehmen und zu behandeln sind“) ausgewogener von einer multifaktoriellen Ätiologie von CFS zu sprechen. Die Bezeichnung von CFS als angeblich breit anerkannte „Multisystemerkrankung“ und die Angabe des Codes U10.9 sind irreführend.

3. Die Leitlinie vertritt die Ansicht, dass es sich bei CFS um eine von anderen Zuständen vermehrter Müdigkeit (z.B. im Rahmen von organischen Erkrankungen wie Krebs oder Multipler Sklerose, oder auch im Rahmen von psychischen Erkrankungen wie Depressionen) klar abgrenzbare Erkrankung handele, die sich vor allem durch eine spezifische sog. post exertional malaise (PEM) auszeichne, d.h. eine subjektiv erlebte, mehr als 24 Stunden anhaltende Verschlechterung des Befindens nach vorheriger Anstrengung. Unstrittig ist, dass es zu PEM nach vorheriger Anstrengung kommen kann, allerdings ist diese, wie auch nicht erholsamer Schlaf, wenig spezifisch, und wird z.B. auch bei Patient:innen mit Fibromyalgiesyndrom, krebsassoziierter Fatigue und anderen Erschöpfungssyndromen berichtet. Die Betonung von PEM als spezifisches Kennzeichen von bzw. als Warnzeichen für CFS ist irreführend.
4. Klinisch besonders problematisch sind die entsprechenden Therapieempfehlungen bzw. sogar Warnungen vor Verschlechterung: Bei „ME/CFS“ sollen laut der Leitlinie keine körperlichen Aktivierungen auf Basis des Dekonditionierungskonzeptes angeboten werden. Die Vermeidung von Aktivitäten kann aber kontraproduktiv zu Chronifizierung und Vereinsamung durch Dekonditionierung und Rückzug führen. Weil PEM wenig spezifisch ist, kann diese Empfehlung auch negative Auswirkungen auf das Verhalten, die Lebensqualität, die Gesundheit und damit die Prognose anderer Patient:innen mit Müdigkeit haben, die dann befürchten, ebenfalls an „ME/CFS“ zu leiden. Weil sie auf „Modellen einer „falschen Krankheitsüberzeugung“ basiere, solle bei „ME/CFS“ laut der Leitlinie auch Verhaltenstherapie nicht bzw. nur zur Therapie von Begleitsymptomen angeboten werden. Die gute Evidenz für eine zwar begrenzte, aber eindeutige Wirksamkeit von gestufter Aktivierungstherapie und kognitiver Verhaltenstherapie bei Patient:innen auch mit schwerem CFS, auch bei PEM, wird hier ignoriert. Diese (und womöglich weitere, z.B. MBSR oder ACT) evidenzbasierten Therapieoptionen sollen Betroffenen nicht vorenthalten bzw. angstbesetzt dargestellt werden.

Zusammenfassend besteht zweifellos nicht nur hinsichtlich biologischer, sondern auch hinsichtlich psychoneurobehavioraler bzw. psychosozialer Ätiologie und Therapie des CFS erheblicher Forschungsbedarf, wie beim Phänomen Müdigkeit allgemein. Nach derzeitigem Stand der Wissenschaft sollten jedoch auch und gerade Patient:innen mit CFS nach entsprechend sorgfältiger Untersuchung und Indikationsstellung Aktivierung und geeignete Psychotherapieverfahren angeboten bzw. eine iatrogene Passivierung und Chronifizierung vermieden werden

Literatur

Flottorp SA, Brurberg KG, Fink P, Knoop H, Wyller VBB. New NICE guideline on chronic fatigue syndrome: more ideology than science? Lancet. 2022; 399: 611-613.

Henningsen P, Gündel H, Kop WJ, Löwe B, Martin A, Rief W, Rosmalen JGM, Schröder A, van der Feltz-Cornelis C, Van den Bergh O; EURONET-SOMA Group. Persistent Physical

Symptoms as Perceptual Dysregulation: A Neuropsychobehavioral Model and Its Clinical Implications. Psychosom Med. 2018; 80:422-431.

S3-Leitlinie “Funktionelle Körperbeschwerden. https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/051-001.html

Sharpe M, Chalder T, White PD. Evidence-Based Care for People with Chronic Fatigue Syndrome and Myalgic Encephalomyelitis. J Gen Intern Med. 2022 ; 37:449-452.

White P et al. (in preparation). NICE guidelines for chronic fatigue syndrome and myalgic encephalomyelitis – eight major errors in the review process and interpretation of the evidence.

A.1.4 Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e. V. (DGSM), AG Hypersomnie der DGSM

Autorinnen und Autoren

- Kallweit, Ulf
- Veauthier, Christian

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
PD Dr. Christian Veauthier (Sprecher der AG Hypersomnie der DGSM)
Prof. Dr. Ulf Kallweit (Stellvertretender Sprecher der AG Hypersomnie der DGSM)
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☒ **im Namen folgender Institution / Organisation: AG Hypersomnie der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und -medizin e.V. (DGSM)** ☐ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
S. 17	Anmerkung: Vergleich der Kriterienkataloge (2. Absatz) /Zitat: „Insgesamt werden in den Kriterienkatalogen zahlreiche Einzelsymptome genannt, die sich in neurologische Symptome (wie Schlafprobleme),……“. „Schlafprobleme“ werden auf Seite 17 als neurologische Symptome aufgelistet. Wir möchten darauf hinweisen, dass es sich bei Schlafproblemen nicht nur um neurologische Probleme handelt. Um dem breiten Spektrum der verschiedenen Ursachen und Folgen von gestörtem Schlaf gerecht zu werden, arbeitet die Schlafmedizin in hohem Maße interdisziplinär, wobei Internisten, insbesondere Pneumologen und Kardiologen, Neurologen, Psychiater, Pädiater, HNO-Ärzte und weitere Fachdisziplinen intensiv zusammenarbeiten. Dies drückt sich auch darin aus, dass den Schlafstörungen in der kommenden ICD-11 ein eigenes, die traditionellen Fächer übergreifendes Kapitel gewidmet wird. Vorgeschlagene Änderung: Insgesamt werden in den Kriterienkatalogen zahlreiche Einzelsymptome genannt, die sich in Schlafstörungen, kognitive Symptome (wie Konzentrationsprobleme), autonome Symptome (wie orthostatische Intoleranz) und immunologische Symptome (wie Erkältungssymptome) einteilen lassen. Zu den am häufigsten genannten Symptomen gehören insbesondere:
Gesamtes Dokument	Anmerkung: die Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) und die AG Hypersomnie der DGSM nehmen wie folgt zu dem Vorbericht des IQWiG zu "Myalgische Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)“ (Version 1.0 vom 6.10.22) Stellung:

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Wie unter Punkt 4.2.2.3 des Vorberichts genannt schließen alle einschlägigen Kriterienkataloge für ME/CFS auch schlafbezogene Symptome ein, die Mehrzahl der vorgestellten Kriterienkataloge sogar als obligatorisches Symptom (z.B. die Kanadischen Konsensus-Kriterien (Engl. Canadian Consensus Criteria, CCC); Institute of Medicine (IoM) 2015 und National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2021). (1–3) Während die IoM-Kriterien, die NICE-Kriterien und auch die internationalen Konsensus-Kriterien bei der Diagnosestellung nicht den Ausschluss einer Schlafapnoe fordern, empfehlen die heute in Studien überwiegend verwendeten CCC-Kriterien den Ausschluss einer schlafbezogenen Atemstörung und auch eines Syndroms der unruhigen Beine (Engl. Restless Legs Syndrome, RLS). (1–4). Die CCC-Kriterien weisen explizit darauf hin, dass es möglich ist, an mehreren Krankheiten zu leiden und dass es wichtig sei alle Krankheiten, welche zu einer Fatigue-Symptomatik führen können, zu behandeln. (1) Der vorliegende Vorbericht zum aktuellen Kenntnisstand nennt außerdem die Fukuda-Kriterien (auch Center for Disease Control and Prevention-Kriterien (CDC-1994) genannt) welche einen Ausschluss einer Narkolepsie und einer obstruktiven Schlafapnoe (OSA) fordern – allerdings werden diese älteren Kriterien heute ohnehin nicht mehr häufig verwendet, da sie nicht die „*Post-Exertional Malaise*“ (PEM) als Kardinalsymptom implizieren. (5,6) Da einerseits Schlafstörungen ein Symptom von ME/CFS sein können und andererseits ME/CFS-Patienten gleichzeitig an komorbiden, schlafmedizinischen Erkrankungen leiden können, ist es im Einzelfall nicht immer möglich zu beurteilen, inwiefern die Schlafstörung im Rahmen des ME/CFS zu interpretieren ist oder im Rahmen einer komorbiden, schlafmedizinischen Erkrankung. Methodisch könnte diese Frage evtl. durch prospektive, kontrollierte Studien beantwortet werden: wenn sich die Fatigue bei denjenigen ME/CFS-Patienten, welche zusätzlich komorbide unter einer obstruktiven Schlafapnoe (OSA) leiden, unter einer Überdrucktherapie besseren würde, könnte dies ein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen der Fatigue-Symptomatik und dem OSA sein. Die häufigsten schlafmedizinischen Erkrankungen, die als mit-verursachende Diagnosen oder Komorbiditäten in Frage kommen, sind die (primäre) chronische insomnische Störung, das OSA und das RLS. Die Häufigkeit einer chronischen insomnischen Störung in einem klinisch relevanten Ausmaß mit störender Tagesmüdigkeit wird auf 6-10% in der Allgemeinbevölkerung geschätzt. (7) Die Krankenkasse DAK-Gesundheit berichtet in ihrem Gesundheitsreport 2017, dass hochgerechnet auf die Bevölkerung in Deutschland etwa 34 Millionen Menschen unter Schlafstörungen leiden und unter besonders schweren Schlafstörungen (chronische Insomnie) leide jeder zehnte Arbeitnehmer. (8) In einer repräsentativen epidemiologischen Studie (SHIP-Trend-Studie; Study of Health in Pomerania) wurden Datensätze von 1208 Polysomnographien von 1208 in Deutschland lebenden Personen aus der Allgemeinbevölkerung ausgewertet. (9) Von dieser Kohorte litten 21% an einem moderaten OSA mit einem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) ≥ 15 Apnoen/Hypopnoen pro Stunde Schlaf. An einem RLS leiden 9,5% aller in Deutschland lebenden erwachsenen Personen (10). Bei der Narkolepsie, die

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	in diesem Zusammenhang ebenfalls zu diskutieren ist und die mit einer exzessiven / imperativen Schläfrigkeit und erhöhten Werten im Epworth Schläfrigkeits-Fragebogen (ESS) einhergeht, handelt es sich hingegen um eine seltene Erkrankung. (11,12) Die genannten schlafmedizinischen Erkrankungen sind durch entsprechende spezifische Untersuchungen in der Regel positiv zu diagnostizieren oder auch auszuschließen. Wenn sich durch das diagnostische Interview eines schlafmedizinischen Experten und ambulante Voruntersuchungen keine eindeutige Diagnose stellen lässt, ist eine Video-Polysomnographie entsprechend den international anerkannten Vorgaben erforderlich. (13,14) Es liegen hingegen nur wenige Studien vor, welche ME/CFS-Patienten mittels Polysomnographie untersuchten und es gibt keine repräsentativen Daten über die Prävalenz des OSA, der Schlaf-Wach-Rhythmus-Störungen, Insomnie und des RLS in ME/CFS-Patienten. (15–17) Des Weiteren wird angeführt, dass es für Schlafstörungen wie Schlafapnoe wirksame Behandlungen gibt (bspw. kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck). Es gibt auch, wie das IQWiG richtig anmerkt, wenig Erkenntnisse dazu, ob die Behandlung der Schlafstörungen die ME/CFS-Symptome und die Fatigue verbessert. (2) Aus schlafmedizinischer Sicht besteht hier dringender Handlungsbedarf. Im Rahmen der Abklärung von ME/CFS sollte aus klinisch-schlafmedizinsicher Sicht vor dem Hintergrund der sehr eingeschränkten Therapieoptionen eine eingehende schlafmedizinische Untersuchung hinsichtlich der behandelbaren Komorbiditäten erfolgen, welche mindestens aus einem diagnostischen Interview seitens eines schlafmedizinischen Experten sowie einer Polygraphie und evtl. weiterer schlafmedizinischer Untersuchungen bestehen sollte (evtl. Video-Polysomnographie, Multipler Schlaflatenz-Test, Schlaftagebücher und Aktigraphien). Studien, welche die Auswirkung einer schlafmedizinischen Diagnostik und Therapie auf die Prognose des ME/CFS untersuchen, sind dringend erforderlich. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die heute in Studien überwiegend verwendeten CCC-Kriterien fordern den Ausschluss einer schlafbezogenen Atemstörung und eines Syndroms der unruhigen Beine (Engl. Restless Legs Syndrome, RLS). Im Rahmen der Abklärung von ME/CFS sollte insbesondere vor dem Hintergrund der hohen Prävalenz und guten Behandelbarkeit schlafmedizinischer Erkrankungen eine eingehende schlafmedizinische Untersuchung erfolgen, welche mindestens aus einem diagnostischen Interview seitens eines schlafmedizinischen Experten sowie einer kardiorespiratorischen Polygraphie und evtl. weiterer schlafmedizinischer Untersuchungen bestehen sollte (evtl. kardiorespiratorische Polysomnographie, Multipler Schlaflatenz-Test, Schlaftagebücher und Aktigraphien). Studien, welche die Auswirkung einer schlafmedizinischen Diagnostik und Therapie auf die Prognose des ME/CFS untersuchen, sind dringend erforderlich.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner AM, u. a. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols. J Chronic Fatigue Syndr. Januar 2003;11(1):7–115.

2. Institute of Medicine (U.S.), Institute of Medicine (U.S.), Herausgeber. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: redefining an illness. Washington, D.C: The National Academies Press; 2015. 282 S.

3. Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021.

4. Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, u. a. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. J Intern Med. Oktober 2011;270(4):327–38.

5. Fukuda K. The Chronic Fatigue Syndrome: A Comprehensive Approach to Its Definition and Study. Ann Intern Med. 15. Dezember 1994;121(12):953.

6. Nacul L, Authier FJ, Scheibenbogen C, Lorusso L, Helland IB, Martin JA, u. a. 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 (Mex). 19. Mai 2021;57(5):510.

7. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, u. a. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. J Sleep Res. 5. September 2017;

8. Pressestelle DAK-Gesundheit. Infos auch unter www.dak.de/presse und www.twitter.com/dak_presse 1 Müdes Deutschland: Schlafstörungen steigen deutlich an [Internet]. Verfügbar unter: https://www.dak.de/dak/download/pressemeldung-gesundheitsreport-2017-2108942.pdf

9. Fietze I, Laharnar N, Obst A, Ewert R, Felix SB, Garcia C, u. a. Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences - Results of SHIP-Trend. J Sleep Res. Oktober 2019;28(5):e12770.

10. Szentkirályi A, Stefani A, Hackner H, Czira M, Teismann IK, Völzke H, u. a. Prevalence and associated risk factors of periodic limb movement in sleep in two German population-based studies.

Sleep [Internet]. 1. März 2019 [zitiert 31. Oktober 2022];42(3). Verfügbar unter: https://academic.oup.com/sleep/article/doi/10.1093/sleep/zsy237/5248299

11. Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. Sleep. August 1992;15(4):376–81.

12. Bassetti CLA, Kallweit U, Vignatelli L, Plazzi G, Lecendreux M, Baldin E, u. a. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. Eur J Neurol. September 2021;28(9):2815–30.

13. American Academy of Sleep Medicine, Herausgeber. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL; 2014.

14. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Marcus CL, Vaughn BV. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.0. www.aasmnet.org. American Academy of Sleep Medicine; 2012. Darien, Illinois.

15. Maksoud R, Eaton-Fitch N, Matula M, Cabanas H, Staines D, Marshall-Gradisnik S. Systematic Review of Sleep Characteristics in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Healthcare. 11. Mai 2021;9(5):568.

16. Neu D, Hoffmann G, Moutrier R, Verbanck P, Linkowski P, Le Bon O. Are patients with chronic fatigue syndrome just „tired“ or also „sleepy“? J Sleep Res. Dezember 2008;17(4):427–31.

17. Mariman AN, Vogelaers DP, Tobback E, Delesie LM, Hanoulle IP, Pevernagie DA. Sleep in the chronic fatigue syndrome. Sleep Med Rev. Juni 2013;17(3):193–9.

A.1.5 Mandat als Mitglied des Europäischen Parlaments

Autorinnen und Autoren

- Lucke, Karsten

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Karsten Lucke
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☒ **im Namen folgender Institution / Organisation: Im Rahmen meines Mandates als Mitglied des Europäischen Parlaments** ☐ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
Wird durch eigene Anlage ersetzt

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
z. B. 3.4 (S.16)	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

Stellungnahme zum Vorbericht
Berichtnr: N21-01
Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

- EIGENE ANLAGE KARSTEN LUCKE, MdEP -

26. November 2022

Sehr geehrte Damen und Herren,

In Ihrem Vorbericht mit dem Titel „Myalgische Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): aktueller Kenntnisstand“ vom 6.10 2022, treffen Sie folgende Aussage: „Einzelne Studien deuten aber darauf hin, dass die kognitive Verhaltenstherapie und die körperliche Aktivierung einigen Betroffenen mit leichter bis mittelschwerer ME/CFS helfen kann, bestimmte Beschwerden zumindest vorübergehend etwas zu mindern. Bei Menschen mit schwerer ME/CFS sind die Behandlungen kaum erforscht.“

Weiterhin sagen Sie:
„Den vielfach geäußerten Vorbehalten von Seiten vieler Patientinnen und Patienten vor einer undifferenzierten Anwendung insbesondere einer GET sollte dadurch Rechnung getragen werden, dass die Behandlung nur von ärztlichen oder physiotherapeutischen Fachkräften durchgeführt wird, die ausreichend Kenntnisse und Erfahrung mit dem Krankheitsbild ME/CFS haben sowie unter Berücksichtigung der jeweiligen Krankheitsschwere anhand gemeinsam vereinbarter Aktivitätsziele.“

Diese Aussagen werfen Fragen auf. Ihre Autoren beziehen sich auf Daten, die das britische National Institute for Health and Care Excellence (NICE) für die neue britische ME/CFS-Leitlinie (Oktober 2021) dazu bewogen haben, die Aktivierungstherapie ausdrücklich nicht zu empfehlen.

Das IQWiG diese nun propagiert schlägt alle Empfehlungen in den Wind, die dem Erkenntnisstand in Deutschland entsprechen, etwa denen des Corona-ExpertInnenrates der Bundesregierung, der Stellungnahme der Bundesärztekammer oder denen der Deutschen Gesellschaft für ME/CFS und von Prof. Carmen Scheibenbogen, die Vorsitzende des Ärztlichen Beirats ist.

Führende internationale WissenschaftlerInnen haben bereits in einem offenen Brief an das IQWiG reagiert und darum gebeten, die Empfehlungen zu überdenken (der Brief wurde auf der Seite der Deutschen Gesellschaft für ME/CFS veröffentlicht).

Als Folge von Corona-Infektionen wird die Zahl von PatientInnen mit der schweren neuroimmunologischen Erkrankung ME/CFS in den nächsten Jahren stark ansteigen. Weil eine angemessene medikamentöse Behandlung von Long Covid fehlt, entwickelt ein Teil der PatientInnen nach einem halben Jahr Erkrankungsdauer die Diagnosekriterien für ME/CFS, dessen Schlüsselmerkmal eine schwere Belastungsintoleranz ist.

Der ExpertInnenrat der Bunderegierung hat am 15. Mai eine einstimmig beschlossene Stellungnahme zum Thema „Erforschung von Long/Post-COVID und klinische Versorgung Betroffener verbunden mit der notwendigen Aufklärung und Kommunikation“ veröffentlicht, in die als Langzeitfolge auch ME/CFS eingebunden ist.

Darin wird unter anderem gefordert: „Die Etablierung von Zentren für klinische Studien u.a. zur Prüfung von bereits zugelassenen (drug re-purposing) und neuen Medikamenten und Behandlungsverfahren“ sowie die „Nutzung des Standortvorteils (pharmazeutische Industrie mit vielversprechenden Kandidaten für Medikamente und Medizinprodukte, Expertise zu ME/CFS und bestehende Studienplattformen)“.

Umso erstaunlicher ist es, dass der IQWiG-Vorbericht mit der Aktivierungstherapie für ME/CFS PatientInnen einem Behandlungsansatz Vorschub leistet, der sämtliche internationale Fachgesellschaften, wie WHO, NICE, CDC und EUROMENE vollkommen außer Acht lässt.

Ich bitte Sie, den IQWiG-Vorbericht zurückzuziehen und vollkommen neu zu überarbeiten. Die Studien, auf deren Grundlage IQWiG seine Schlussfolgerungen zieht, sind für eine Beurteilung nicht geeignet, weil sie eine Vielzahl methodischer Schwächen aufweisen und zumindest ein Teil der PatientInnen gar kein ME/CFS hatte. Die Aktivierungstherapie, die bei anderen Krankheitsbildern ihre Berechtigung hat, könnte PatientInnen mit einer ME/CFS schweren Schaden zufügen.

Mit freundlichen Grüßen,
Karsten Lucke, MdEP

A.1.6 European ME Coalition

Autorinnen und Autoren

- Hermisson, Joachim
- Van Den Brink, Evelien

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Van Den Brink, Evelien
Hermisson, Joachim, Prof. Dr.
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☒ **im Namen folgender Institution / Organisation: European ME Coalition** ☐ **als Privatperson(en)**

0.1% ist eine untere Schranke der Prävalenz

4.2.2.5 Epidemiologische und versorgungsrelevante Aspekte – Häufigkeit – S. 24

Der IQWiG-Bericht gibt die Zahl der erwachsenen ME/CFS-Patienten in Deutschland mit etwa 70.000 an. Dies basiert auf einer Prävalenzschätzung von 0,1%, die Nacul und Kollegen 2011 in Großbritannien anhand der kanadischen Konsenskriterien ermittelt haben. [1] Diese Studie basiert jedoch nicht auf einem Populationsscreening auf ME/CFS, sondern auf der Meldung möglicher ME/CFS-Fälle durch Hausärzte. Die Autoren erklären selbst, dass diese Methodik die tatsächliche Prävalenzrate von ME/CFS systematisch unterschätzt, da manche Menschen ihren Hausarzt nicht aufsuchen oder dort keine ME/CFS-Diagnose erhalten (*"some people may not consult their GPs, or do not receive a diagnosis"*). Die Forscher stellen fest, dass ihre Zahlen am unteren Ende der Literaturschätzungen für Großbritannien liegen und interpretieren sie deshalb bewusst als „Mindestprävalenz in der Primärversorgung" (*"minimum prevalence in primary care"*). [1]

Diese Interpretation erscheint berechtigt, wenn man die von Nacul *et al.* ebenfalls ermittelte Prävalenz für die Falldefinition von Fukuda 1994 mit den Schätzungen anderer Forscher vergleicht. Während Nacul und Kollegen eine Prävalenz von 0,2% ermittelten, fanden andere Studien deutlich höhere Werte. In einer neueren Meta-Analyse wurde für die Fukuda-Falldefinition von ME/CFS eine Prävalenz von 0,89% errechnet, mehr als viermal so hoch wie die Schätzung von Nacul et al. [2]

Der IQWiG-Bericht verwendet also die Schätzung einer unteren Schranke für die ME/CFS-Prävalenz, ohne klarzustellen, dass es sich dabei - laut der Quelle, auf die er sich stützt - höchstwahrscheinlich um eine Unterschätzung der wahren Prävalenz handelt. Um den Standards guter wissenschaftlicher Praxis zu genügen, empfehlen wir, eine Erklärung hinzuzufügen, die klarstellt, dass die Prävalenz von ME/CFS deutlich höher sein kann und dass 0,1% (70.000 erwachsene Patienten in Deutschland) lediglich eine untere Schranke darstellt. Um eine Orientierung zu geben, könnte der Fukuda-Konsensus von 0,89% [2] als obere Schranke genannt werden.

Literatur

[1] 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. Verfügbar unter: https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-9-91

[2] Lim EJ, Ahn YC, Jang ES, Lee SW, Lee SH, Son CG. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). Journal of translational medicine. 2020 Dec;18(1):1-5. Verfügbar unter: Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) | Journal of Translational Medicine | Full Text (biomedcentral.com)

Die pädiatrische Prävalenz nach Jason et al. (2020)

4.2.2.5 Epidemiologische und versorgungsrelevante Aspekte – Häufigkeit – S. 24

Die Prävalenz von pädiatrischem ME/CFS wurde von Jason und Kollegen im Jahr 2020 geschätzt. [1] Die Autoren untersuchten 10.119 Jugendliche im Alter von 5-17 Jahren im

Großraum Chicago. Die Diagnosen wurden nach einer medizinischen Untersuchung durch ein erfahrenes Ärzteteam gestellt. Die Prävalenz von pädiatrischem ME/CFS wurde auf 0,75% geschätzt, also mehr als das Siebenfache der Schätzung, die der IQWiG-Bericht für Erwachsene verwendet. Eine britische Studie zu Kindern im Alter von 11 bis 16 Jahren und Daten aus Schulkliniken kam zu einer noch höheren Prävalenzschätzung von 1% für die 2007 vom *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) festgelegte Falldefinition. [2]

Es ist unklar, warum die Schätzung von 0,75% für die pädiatrische ME/CFS Prävalenz im IQWiG-Bericht nirgends erwähnt wird, zumal da sie auf einer populationsbasierten Screening-Studie basiert, die Verzerrungen durch Unterdiagnosen vermeidet. Der Bericht stellt lediglich fest, dass die Ergebnisse von Jason et al. 2020 „nicht zuverlässig“ seien, ohne dies weiter zu erläutern.

Im IQWiG-Bericht heißt es außerdem, dass eine Extrapolation der Daten von Jason et al. 2020 nicht möglich sei, weil Informationen zur Altersstandardisierung fehlten. Tabelle 2 des Papiers enthält jedoch eine Aufschlüsselung nach Alter, sowohl für alle Studienteilnehmer als auch für die ME/CFS-Patienten. Sollten weitere Informationen benötigt werden, empfehlen wir, diese von Prof. Leonard Jason, DePaul Universität Chicago zu erbitten.

Literatur

[1] Jason LA, Katz BZ, Sunnquist M, Torres C, Cotler J, Bhatia S. The prevalence of pediatric myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome in a community-based sample. InChild & youth care forum 2020 Aug (Vol. 49, No. 4, pp. 563-579). Springer US. Verfügbar unter: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8186295/

[2] 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 Jan 1;1(2): e000252. Verfügbar unter: https://bmjopen.bmj.com/content/1/2/e000252

Veraltete Falldefinitionen

4.3.2 Ergebnisse zu Therapieoptionen – S. 30

Der IQWiG-Bericht schließt Therapiestudien ein, die Patienten mit veralteten Falldefinitionen wie den Oxford-Kriterien auswählen, wenn mindestens 80 Prozent der Studienteilnehmer PEM aufweisen. Allerdings können sich nach diesen Falldefinitionen ausgewählte Patienten, selbst wenn sie PEM haben, immer noch erheblich von Patienten unterscheiden, die nach modernen Diagnosekriterien ausgewählt wurden. Die Oxford-Definition verlangt zum Beispiel, dass chronische Müdigkeit das „Hauptsymptom" des Syndroms ist, was bei vielen ME/CFS-Patienten nicht der Fall ist. [1] Für die Fukuda-Kriterien haben Studien gezeigt, dass nur etwa die Hälfte der Patienten auch neuere Falldefinitionen wie die Kanadischen Konsenskriterien (CCC) erfüllen. [2] Die Relevanz solcher Studien für die Wirksamkeit von Behandlungen für Patienten mit ME/CFS gemäß moderner Diagnosekriterien ist daher fraglich. Die Forderung, dass zumindest 80% der Patienten eine PEM-Symptomatik aufweisen müssen, wird diesem Problem nicht ausreichend gerecht, da PEM nur eines von mehreren Kernmerkmalen von ME/CFS ist.

Wir empfehlen strengere Einschlusskriterien, nach denen mindestens 80% der Teilnehmer moderne Diagnosekriterien für ME/CFS erfüllen müssen, wie z. B. die Kanadischen

Kriterien, die Internationalen Konsenskriterien oder die Kriterien der *National Academy of Medicine* von 2015. Dies würde sicherstellen, dass die Ergebnisse auf ME/CFS, wie es heute definiert und diagnostiziert wird, anwendbar sind.

Literatur

[1] Sharpe MC. A report–chronic fatigue syndrome: guidelines for research. Journal of the Royal Society of Medicine. 1991 Feb;84(2):118-21. Verfügbar unter: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1293107/

[2] 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. Verfügbar unter: https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-9-91

Kriterien zur Bestimmung von PEM

4.3.2 Ergebnisse zu Therapieoptionen – S 30

Darüber hinaus bestehen erhebliche Zweifel, dass ältere Studien PEM angemessen untersucht haben. Die PACE-Studie zum Beispiel verwendete die Frage nach „Krankheitsgefühl nach Anstrengung" (“*feeling ill after exertion*”), um PEM zu messen. Sie entält keine Anforderungen bezüglich Qualität, Dauer und Intensität der Symptomverschlechterung, wie es bei den neueren ME/CFS-Diagnosekriterien der Fall ist. Die *Common Data Elements* für ME/CFS definieren PEM zum Beispiel wie folgt: „eine pathologische Reaktion auf minimale körperliche oder kognitive Anstrengung, die gekennzeichnet ist durch: i. Verschlimmerung einiger oder aller ME/CFS-Symptome eines Studienteilnehmers. […] ii. Verlust von Belastbarkeit und/oder funktioneller Kapazität iii. Ein Einsetzen, das sofort oder erst Stunden, Tage oder sogar länger nach dem Belastungsreiz erfolgen kann iv. Eine längere, nicht vorhersehbare Erholungsphase, die Tage, Wochen oder sogar Monate dauern kann. v. Schwere und Dauer der Symptome, die oft in keinem Verhältnis zu Art, Intensität, Häufigkeit und/oder Dauer der Anstrengung stehen. Bei einigen Studienteilnehmern können selbst grundlegende Aktivitäten des täglichen Lebens wie Toilettengang, Baden, Anziehen, Kommunizieren und Lesen PEM auslösen“ (“*an abnormal response to minimal amounts of physical or cognitive exertion that is characterized by: i. Exacerbation of some or all of an individual study participant's ME/CFS symptoms. […] ii. Loss of stamina and/or functional capacity iii. An onset that can be immediate or delayed after the exertional stimulus by hours, days, or even longer iv. A prolonged, unpredictable recovery period that may last days, weeks, or even months. v. Severity and duration of symptoms that is often out-of proportion to the type, intensity, frequency, and/or duration of the exertion. For some study participants, even basic activities of daily living like toileting, bathing, dressing, communicating, and reading can trigger PEM*”). [1]

Die unspezifische Frage nach dem Krankheitsgefühl ist nicht geeignet, die wesentlichen Merkmale von PEM zu erfassen. Sich nach einer Anstrengung krank zu fühlen, kann sich auf kurze und leichte Rückschläge nach einer Anstrengung beziehen. Der IQWiG-Bericht benennt dieses Problem in seiner Diskussion der Ergebnisse auch sehr deutlich. Auf Seite 139 heißt es zur Bewertung von PEM in der PACE-Studie:

“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“ [121]) 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.”

Die Bestimmung von PEM in der PACE-Studie war jedoch die gleiche, unabhängig davon, ob sie als Einschlusskriterium oder als Ergebnismaß verwendet wurde. Da die Studie ein Maß verwendete, das viel breiter angelegt war als PEM, ist es sehr wahrscheinlich, dass weniger als 80% der Studienteilnehmer von PEM betroffen waren.

Da die PACE-Studie – nach eigener Einschätzung des IQWiG – PEM nicht angemessen erhoben hat, erscheint es fragwürdig, sie in den Bericht aufzunehmen. Um eine interne Inkonsistenz des IQWiG Berichts zu vermeiden, empfehlen wir, die Studie auszuschließen.

Literatur

[1] National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Common Data Elements on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Guidance for Core PEM Assessment. Verfügbar unter: https://www.commondataelements.ninds.nih.gov/sites/nindscde/files/Doc/MECFS/F2771_Guidance_for_Core_PEM_Assessment.pdf

Unverblindete Studien mit subjektiven Endpunkten

5 Nutzenbewertungen – S. 78

Die Evidenz für GET und CBT wurde aus 3 Studien extrahiert: PACE, GETSET und aus der niederländischen Studie von Janse *et al.* In allen drei Studien wurden subjektive Messungen als primäre Endpunkte verwendet, und Patienten und Therapeuten konnten den Studienarmen nur unverblindet zugewiesen werden. Solche Studien haben ein hohes Verzerrungsrisiko und nur eine begrenzte Aussagekraft: Patienten, die (wissentlich) eine aktive Intervention erhalten sind hinsichtlich der Auswirkungen auf ihre Gesundheit möglicherweise optimistischer, Therapeuten projizieren ihren eigenen Optimismus auf die Patienten und diese geben ihre Symptome so an, wie sie glauben, dass es den Prüfärzten gefällt. Patienten der Therapiearme können daher ihre Gesundheit als besser einschätzen als Patienten in der Kontrollgruppe, selbst wenn die Behandlung ihren Gesundheitszustand nicht tatsächlich verbessert hat.

Das Allgemeine Methodenhandbuch des IQWiG, Version 6.1, ist sich dieser Problematik bewusst und nennt Kriterien, nach denen die Evidenz von Studien bewertet werden kann, bei denen eine Verblindung von Patienten und Therapeuten nicht möglich war. Auf Seite 171, Abschnitt 9.1.4 heißt es:

“Falls eine verblindete Zielgrößenerhebung nicht möglich ist, sollte ein möglichst objektiver Endpunkt gewählt werden, der in seiner Ausprägung und in der Stringenz der Erfassung so wenig wie möglich durch diejenige Person, die den Endpunkt (unverblindet) erhebt, beeinflusst werden kann.”

Die objektiven Endpunkte der untersuchten Studien, wie der 6-Minuten-Gehtest oder die Aktigrafie, zeigten jedoch weder für GET noch für CBT einen klinischen Effekt. Dies entspricht auch dem Befund mehrerer Übersichtsarbeiten, die beobachten, dass objektive Endpunkte von GET- und CBT-Studien im Gegensatz zu subjektiven Messungen keine Verbesserungen anzeigen. [1,2]

Im Allgemeinen Methodenhandbuch des IQWiG heißt es in Abschnitt 3.2.4 (S 61) zu patientenberichteten Endpunkten (*Patient-reported outcomes*, PROs) ferner:

„Da Angaben zu PROs aufgrund ihrer Natur subjektiv sind, sind offene, d.h. nicht verblindete Studien in diesem Bereich nur von eingeschränkter Validität. Für die Frage, ob sich aus offenen Studien ein Hinweis auf einen Nutzen einer Intervention bezüglich PROs ableiten lässt, ist die Größe des beobachteten Effekts ein wichtiges Entscheidungskriterium.”

Dies führt zu der Frage, wie groß ein Effekt sein muss, damit sich trotz Verzerrung ein Hinweis auf einen Nutzen ableiten lässt. Eine Antwort gibt die 2014 von Hróbjartsson *et al.* durchgeführte Übersichtsstudie zur Messung von Verzerrungseffekten bei fehlender Verblindung. Der Vergleich verblindeter und unverblindeter Gruppen ergab einen durchschnittlichen Unterschied in der Effektgröße für PROs von 0,56. [3] Das heißt: In Gruppen mit unverblindeten Patienten war die berichtete Effektstärke um etwa eine halbe Standardabweichung überhöht. Dies entspricht aber in etwa der Effektgröße, die in den vorliegenden Studien zu GET und CBT gefunden wurde. Es ist daher zweifelhaft, ob diese Unterschiede einen echten Behandlungseffekt darstellen. Für *Fatigue* beispielsweise betrug die vom IQWiQ angegebene SMD -0,48 [-0,71; -0,25] für den Vergleich CBT versus SMC bei der 52-Wochen-Nachbeobachtung und -0,37 [-0,54; -0,19] für GET versus SMC bei der 12-Wochen-Bewertung. Für den anderen primären Endpunkt, *körperliche Funktion*, betrug die SMD 0,32 [0,09; 0,55] für den Vergleich CBT versus SMC bei der 52-Wochen-Nachbeobachtung und 0,19 [0,02; 0,37] für GET versus SMC bei der 12-Wochen-Bewertung. Alle diese Effekte können problemlos und in vollem Umfang durch Verzerrung aufgrund fehlender Verblindung erklärt werden.

In der Tat sprechen, aufgrund von Besonderheiten der Interventionen, mehrere Faktoren für eine besonders starke Verzerrung in den vorliegenden Studien zu GET und CBT. Erstens wurden die Patienten im Rahmen der Behandlung aktiv dazu angehalten, ihre ME/CFS-Symptome als reversibles Resultat von Dekonditionierung, Stress, Angst oder Schlafstörungen zu interpretieren und nicht als eine unbekannte Krankheit, die noch nicht behandelt werden kann. Im Therapeutenhandbuch der PACE-Studie heißt es: „Die Teilnehmer werden ermutigt, ihre Symptome als vorübergehend und reversibel zu betrachten, als Folge ihrer derzeitigen körperlichen Schwäche, und nicht als Zeichen einer fortschreitenden Pathologie" (*“participants are encouraged to see symptoms as temporary and reversible, as a result of their current physical weakness, and not as signs of progressive pathology”*). [4] Auf ähnlichen Prinzipien beruhte die von Janse et al. angewandte CBT, die das Ziel hatte, schädliche Überzeugungen (*“unhelpful beliefs”*) der Patienten über ihre Krankheit zu korrigieren. Die Therapeuten wurden ermutigt, zu suggerieren, dass eine Heilung möglich sei, um positive Erwartungen auf Seiten der Patienten zu erzeugen und so

die Wahrnehmung ihrer Symptome und der Behinderung zu ändern. [5] Solche Anweisungen können dazu führen, dass Patienten der Interventionsgruppe ihre Symptome gutartiger einschätzen als Patienten mit Symptomen gleicher Stärke, die in der Kontrollgruppe nicht auf diese Weise angeleitet wurden.

Zweitens wurden die Therapeuten ausdrücklich angewiesen, den Patienten die Überzeugung zu vermitteln, dass sie durch GET oder CBT gesund werden könnten, wenn sie sich auf die Behandlung einlassen. Im Therapeutenhandbuch zur GET heißt es zum Beispiel: „Es ist wichtig, dass Sie den Optimismus hinsichtlich der Fortschritte, die sie mit diesem Ansatz erzielen können, fördern. Sie können die bisherigen positiven Forschungsergebnisse der GET erläutern und durch die Art und Weise, wie Sie die Ziele besprechen und durch ihre Sprache zeigen, dass Sie an eine Besserung glauben“ (“*it is important that you encourage optimism about the progress that they may make with this approach. You can explain the previous positive research findings of GET and show in the way you discuss goals and use language that you believe they can get better*”). [4] Ähnlich heißt es im Handbuch der PACE-Studie für die Teilnehmer der CBT-Gruppe: „Die kognitive Verhaltenstherapie ist eine starke und sichere Behandlung, die sich bei einer Vielzahl von Krankheiten als wirksam erwiesen hat“ (“*Cognitive behaviour therapy (CBT) is a powerful and safe treatment which has been shown to be effective in a variety of illnesses*”) und dass „viele Menschen CFS/ME mit Hilfe der kognitiven Verhaltenstherapie erfolgreich überwunden haben" (“*many people have successfully overcome CFS/ME using cognitive behaviour therapy*”). [6] Solche Aussagen könnten die Patienten schon vor Behandlungsbeginn davon überzeugt haben, dass GET und CBT wirksam sind.

Drittens: Den Patienten wurde suggeriert, dass sie zu einem großen Teil selbst für die Behandlungseffekte von GET und CBT verantwortlich seien. Das Ausbleiben einer Besserung musste von ihnen also (auch) als persönliches Versagen verstanden werden. Dass dies zu Druck führte, in den Symptomfragebögen in jedem Fall eine Besserung anzugeben, zeigt die folgende Aussage eines Teilnehmers der PACE-Studie: „Nachdem ich immer wieder gefragt wurde, wie schwer meine Symptome waren [...], hatte ich das Gefühl, dass ich meinen Antworten eine positive Wendung geben musste. Ich konnte nicht ehrlich sagen, wie schlimm es war, denn das hätte den Ärzten gezeigt, dass ich mich nicht bemühte und nicht positiv genug war. Beim Ausfüllen der Fragebögen habe ich immer wieder an mir gezweifelt und bei jeder Antwort gedacht: Ist es wirklich so schlimm? Sehe ich die Dinge nur nicht positiv genug?“ (“*After repeatedly being asked how severe my symptoms were […] I started to feel like I had to put a positive spin on my answers. I could not be honest about just how bad it was, as that would tell the doctors I wasn’t trying and I wasn’t being positive enough. When I was completing questionnaires, I remember second guessing myself and thinking for every answer: ‘Is it really that bad? Am I just not looking at things positively enough?’*”). [7]

Auch den Therapeuten wurde nahegelegt, dass ihre Leistung beim Überzeugen der Patienten entscheidend sei. Im Therapeutenhandbuch der GETSET-Studie heißt es: „Es ist wichtig, dass Sie bei der Arbeit mit den Patienten positive Bestärkung zeigen. Oft neigen die Patienten dazu, sich eher auf das zu konzentrieren, was sie nicht erreicht haben, als auf das, was sie erreicht haben. Daher ist es wichtig, dass Sie das, was sie erreicht haben, hervorheben und sehr positiv bewerten. In jeder Sitzung sollten Sie alle Errungenschaften des Patienten positiv hervorheben.“ (“*It is essential that you demonstrate positive reinforcement when you work with patients. Often, patients may be more inclined to focus on what they have not achieved rather than what they have. It is therefore important that you emphasise and are very positive about what they have achieved. Every session you should positively reinforce all of their*

achievements.”) [8] Ein Therapierfolg wird damit zum gemeinsamen Erfolg von Patienten und Therapeut. Ein solches Versuchssetting führt aber dazu, dass sich in den Einschätzungen der Patienten das Urteil über ihren Gesundheitszustand nicht mehr sauber von einem Urteil über die eigene Leistung und die Leistung des Therapeuten trennen lässt.

Viertens tragen auch Studienabbrecher zu dieser Verzerrung bei, da Teilnehmer aus den Therapiearmen, deren Gesundheitszustand sich verbessert, seltener ausscheiden werden als Patienten, deren Gesundheit sich während der Therapie verschlechtert. Diese Asymmetrie in den Abbrecherquoten gibt es in der Kontrollgruppe nicht.

Wir empfehlen deshalb, in Übereinstimmung mit dem IQWiG Methodenhandbuch, sich bei Studien, in denen weder Patienten noch Therapeuten verblindet werden können, auf objektive Endpunkte zu konzentrieren. Kleine oder mittlere Effektstärken sind in unverblindeten Studien bei subjektiven Endpunkten wie Symptomfragebögen keine zuverlässigen Indikatoren für einen Behandlungseffekt. Sie geben bei mutmaßlich starker Verzerrung auch keinen „Anhaltspunkt“. Die Empfehlungen des IQWiG-Berichts zu GET und CBT scheinen jedoch hauptsächlich auf solchen fragwürdigen Ergebnissen zu beruhen. Es stellt sich die Frage, ob IQWiG auch bei Homöopathiestudien einen ähnlichen, zweifelhaften Ansatz gewählt hätte. Insbesondere hält sich der Bericht nicht an das IQWiG Methodenhandbuch, da der Behandlungseffekt nirgends zur Größe der Verzerrung in Beziehung gesetzt wird. Wie oben dargestellt ist aber bei den besprochenen Studien nicht nur das Verzerrungs*potential hoch* (= hohe Wahrscheinlichkeit einer Verzerrung, was im Bericht auch betont wird), sondern auch der mutmaßliche Verzerrungs*effekt* im Vergleich zum festgestellten Unterschied zwischen den Gruppen *groß*. Der IQWiG-Bericht geht auf dieses zentrale Problem an keiner Stelle ein.

Literatur

[1] Vink M, Vink-Niese A. Graded exercise therapy for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome is not effective and unsafe. Re-analysis of a Cochrane review. Health Psychol Open. 2018;5; 2055102918805187. Verfügbar unter: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2055102918805187?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org

[2] Wiborg JF, Knoop H, Stulemeijer M, Prins JB, Bleijenberg G. How does cognitive behaviour therapy reduce fatigue in patients with chronic fatigue syndrome? The role of physical activity. Psychological medicine. 2010 Aug;40(8):1281-7. Verfügbar unter: https://www.researchgate.net/publication/40846607_How_does_cognitive_behaviour_therapy_reduce_fatigue_in_patients_with_chronic_fatigue_syndrome_The_role_of_physical_activity

[3] Tack M, Tuller DM, Struthers C. Bias caused by reliance on patient-reported outcome measures in non-blinded randomized trials: an in-depth look at exercise therapy for chronic fatigue syndrome. Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior. 2020 Oct 1;8(4):181-92. Verfügbar unter: https://www.researchgate.net/publication/346390823_Bias_caused_by_reliance_on_patient-reported_outcome_measures_in_non-blinded_randomized_trials_an_in-depth_look_at_exercise_therapy_for_chronic_fatigue_syndrome_-_author%27s_original_manuscript_AOM

[4] Bavinton J, Darbishire L, White PD. PACE manual for therapists. Graded Exercise Therapy (GET) for CFS/ME. Final trial version: version 7 (MREC Version 2). PACE Trial Management Group; 2004. Verfügbar unter: https://me-pedia.org/images/8/89/PACE-get-therapist-manual.pdf

[5] Knoop H, Bleijenberg G, Gielissen MF, van der Meer JW, White PD. Is a full recovery possible after cognitive behavioural therapy for chronic fatigue syndrome? Psychotherapy and psychosomatics. 2007;76(3):171-6. Verfügbar unter: https://www.researchgate.net/publication/51390566_Is_a_Full_Recovery_Possible_after_Cognitive_Behavioural_Therapy_for_Chronic_Fatigue_Syndrome

[6] Burgess M, Chalder T. PACE manual for participants. Cognitive Behavior Therapy for CFS/ME. MREC version 2 – November 2004 Verfügbar unter: https://me-pedia.org/images/7/7a/PACE-cbt-participant-manual.pdf

[7] UK Parliament. PACE Trial: People with ME Volume 636: debated on Tuesday 20 February 2018. Transcript Verfügbar unter: https://hansard.parliament.uk/commons/2018-02-20/debates/990746c7-9010-4566-940d-249f5026ff73/pacetrialpeoplewithme

[8] Clark LV, Tims E, White PD On behalf of the GETSET Trial Management Group. GETSET Study. Guided graded exercise self-help (GES) for CFS/ME. Therapist Manual. Verfügbar unter: https://www.qmul.ac.uk/wiph/media/wolfson/current-projects/GETSET-therapists-manual-with-appendices.pdf

Keine angemessene Kontrollintervention

5 Nutzenbewertungen – S. 98

Ein weiteres Problem besteht darin, dass die Studien zu GET und CBT keine angemessene Kontrollintervention enthielten. In der niederländischen Studie von Janse et al. wurden die Patienten der Kontrollgruppe einfach auf eine Warteliste gesetzt. In der GETSET-Studie wurde fachärztliche Versorgung (*specialist medical care*, SMC) inklusive angeleitetem GET mit SMC alleine verglichen. Mit anderen Worten: Bei diesem Studiendesign wurde ein Vergleich von "A gegen A + B" durchgeführt, der nicht geeignet ist, die Wirksamkeit einer Intervention zu messen. Ähnliches gilt für die PACE-Studie. Die Patienten in der Kontrollgruppe erhielten nur SMC, während die Patienten in der Interventionsgruppe zusätzlich zu SMC mit GET oder CBT behandelt wurden.

Das Allgemeine Methodenhandbuch des IQWiG betont, dass eine Kontrollgruppe die erste Voraussetzung für eine Bewertung des Nutzens von Interventionen ist (S. 10):

"Unverzichtbare Bedingung für den Nachweis von Kausalität ist ein vergleichendes Experiment, das so angelegt sein muss, dass ein Unterschied zwischen Interventionsgruppen – ein Effekt – nur auf eine einzige Einflussgröße – die geprüfte Intervention – zurückgeführt werden kann. Dieses Ziel macht für klinische Studien erhebliche Anstrengungen nötig, weil es zahlreiche unerwünschte Einflüsse gibt, die einen Effekt vortäuschen oder auch verbergen können (Verzerrung)."

Dies ist in diesen Studien nicht der Fall. Da die Kontrollgruppe keine Intervention erhielt, könnten verbesserte Symptomwerte auf die erhöhte Aufmerksamkeit und den Kontakt mit den Therapeuten zurückzuführen sein.

Eine Warteliste ist keine fachärztliche Versorgung

5.3 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – S. 81

Der IQWiG-Bericht geht davon aus, dass Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe von Janse et al. 2018 fachärztlich versorgt wurden. Auf Seite 81 heißt es dazu:

"*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.*"

Diese Annahme ist problematisch und wahrscheinlich unzutreffend. Aufgrund unserer Erfahrungen mit dem niederländischen Gesundheitssystem und dem gravierenden Mangel an spezialisierten Einrichtungen für ME/CFS in den Niederlanden halten wir es für sehr viel wahrscheinlicher, dass die Patienten der Kontrollgruppe nur Zugang zu ihrem Hausarzt hatten, aber keine fachärztliche Versorgung. Die Teilnehmer der Kontrollgruppe *warteten* auf eine fachärztliche Behandlung, nämlich die kognitive Verhaltenstherapie der Studie. Wir bezweifeln insbesondere, dass die Teilnehmer auf der Warteliste irgendeine spezialisierte Betreuung oder Behandlung durch einen Arzt des Studienteams erhielten. Janse et al. weisen in ihrer Veröffentlichung auf diese Einschränkung auch selbst hin. Sie schreiben: „Man könnte argumentieren, dass die Verwendung einer Wartelistenkontrolle keine Kontrolle für unspezifische Therapiefaktoren darstellt und die externe Validität einschränkt" ("*One could argue that the use of a waiting-list control does not control for non-specific therapy factors and limits the external validity*").

Wir empfehlen daher, die Janse-Studie unter der Voraussetzung zu analysieren, dass für die Warteliste keine fachärztliche Versorgung zur Verfügung stand. Jede darüberhinausgehende Annahme müsste jedenfalls evidenzbasiert sein und nicht nur ad-hoc.

Sensivitätsanalyse: klinische Relevanz

5.6.15 Sensitivitätsanalysen – S. 144

Die Sensitivitätsanalyse des IQWiG Berichts bewertet die erforderliche Effektgröße für Nicht-PEM-Patienten, wenn der Behandlungseffekt für die Untergruppe der PEM-Patienten marginal nicht-signifikant ist. Dies ist jedoch nicht die Analyse, die hier erforderlich ist. Vielmehr muss zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials durch Nicht-PEM-Fälle ein Szenario mit einem Behandlungseffekt bei PEM-Patienten knapp unterhalb der Schwelle der klinischen Relevanz betrachtet werden. D.h. in Übereinstimmung mit der statistischen Analyse des IQWiG für die gesamte Stichprobe (PEM und Nicht-PEM) geht es um die Frage, ob das 95%-Konfidenzintervall der PEM-Patienten (ohne Nicht-PEM) die Relevanzschwelle überdeckt, und nicht darum, ob es von Null verschieden ist.

Ohne Berücksichtigung einer Relevanzschwelle würde selbst bei kleinsten Verzerrungen eine trügerische statistische Signifikanz angezeigt, wenn nur der Stichprobenumfang ausreichend groß ist. Wie oben erläutert, sind die Verzerrungen aufgrund der fehlenden Verblindung und der subjektiven Endpunkte in allen Studien wahrscheinlich groß. Wir empfehlen, dass die

Sensitivitätsanalyse in korrekter Weise so durchgeführt wird, wie die Analysen des IQWiG in anderen Teilen des Berichts.

Die CBT-Daten belegen keinen Behandlungseffekt

5.7 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse - Vergleich CBT versus SMC – S. 149

Der IQWiG Bericht fasst auf S. 149 zusammen:

„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."

Im Anhang, der auf www.gesundheitsinformation.de erscheinen soll, wird die CBT als eine empfohlene Behandlungsoption vorgestellt. Es wird erklärt, dass Studien gezeigt hätten, dass CBT Patienten mit leichtem bis mittelschwerem ME/CFS helfen könne, ihre Symptome zu mindern. Im Text (Gesundheitsinformation, S. 4) heißt es:

„Einzelne Studien deuten aber darauf hin, dass die kognitive Verhaltenstherapie und die körperliche Aktivierung einigen Betroffenen mit leichter bis mittelschwerer ME/CFS helfen kann, bestimmte Beschwerden zumindest vorübergehend etwas zu mindern."

Beide Aussagen sind falsch und sollten gestrichen werden.

Bei der Durchsicht der Literatur zu CBT wurden nur zwei randomisierte Studien gefunden: die PACE-Studie und die niederländische Studie von Janse und Kollegen. Trotz mutmaßlich großer Verzerrungen in Richtung eines Interventionseffekts konnte in beiden Studien bei den meisten primären und sekundären Endpunkten kein klinischer Nutzen der CBT nachgewiesen werden. Wo es den Anschein eines (geringen) Nutzens gab, ist dieser problemlos durch Verzerrung zu erklären. Bei der Langzeitbeurteilung (mit möglicherweise geringerer Verzerrung) deutete keine einzige Messung auf einen Nutzen der CBT hin. Die Kontrollgruppe schnitt genauso gut ab wie die CBT-Gruppe.

Wir empfehlen, dass der IQWiG-Bericht erklärt, dass es keine statistisch validen Hinweise dafür gibt, dass CBT die Symptome von ME/CFS verbessert. Langfristig schnitt die Kontrollgruppe, die keine Intervention erhielt, genauso gut ab wie die Patienten, die eine CBT erhielten. Während ME/CFS-Patienten auf Wunsch psychologische Unterstützung erhalten sollten, sollte das IQWiG klarstellen, dass es keine wissenschaftlichen Belege für den Nutzen von CBT zur Behandlung von ME/CFS gibt und CBT daher auch nicht als kurative Behandlungsoption nennen.

Die GET-Daten belegen keinen Behandlungseffekt

5.7 Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse - Vergleich GET versus SMC – S. 150

Der IQWiG Bericht fasst auf S. 149 zusammen:

„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 GET im Vergleich zur SMC."

Dies ist eine falsche Aussage, die durch die im Bericht zusammengefassten Belege nicht gerechtfertigt wird. Die vom IQWiG überprüfte Evidenz legt vielmehr das Gegenteil nahe, nämlich dass die GET keine wirksame Behandlung für ME/CFS ist (siehe dazu auch den nächsten Abschnitt: Belege für „keine klinische Wirkung").

Bei der Literaturrecherche wurden nur zwei randomisierte Studien zu GET gefunden: die PACE- und die GETSET-Studie, die beide vom Forscherteam um Prof. Peter White in Großbritannien durchgeführt wurden. Der IQWiG-Bericht untersuchte mehr als 10 Ergebnisgrößen in drei verschiedenen Bewertungszeiträumen für den Vergleich von GET und SMC, ohne eine Korrektur für Mehrfachvergleiche anzuwenden.

Trotz mutmaßlich starker Verzerrungen in beiden Studien fand die vom IQWiG durchgeführte Evidenzbewertung keinen Hinweis auf einen Nutzen für die primären Endpunkte der PACE- und GETSET-Studien: „Fatigue" und „körperliche Funktion". Dies galt für die kurz-, mittel- und langfristigen Bewertungen. Das Gleiche galt für fast alle sekundären Endpunkte: Schmerzen, Schlaf, mentaler Status, körperliche Aktivität, körperliche Leistungsfähigkeit, kognitive Funktionen und soziale Teilhabe. Die einzigen Ausnahmen, bei denen GET im Vergleich zur SMC vorübergehend den Hinweis einer Wirkung zeigte, waren die Skala zur globalen klinischen Verbesserung (GCI) und der Endpunkt "Krankheitsgefühl nach Anstrengung" (*feeling sick after exertion*). Wie oben dargestellt, genügen Verzerrungen (und Mehrfachvergleiche) ohne Weiteres, um diese Resultate zu erklären. Beide Messungen sind aber auch darüber hinaus problematisch.

Die GCI-Skala als sekundärer Endpunkt bei PACE und GETSET reduziert eine 7-Punkte-Skala willkürlich auf einen prozentualen Wert. Auf der GCI-Skala können die Teilnehmer angeben, wie sie sich nach der Behandlung gefühlt haben, wobei sie sieben Möglichkeiten haben: sehr viel/viel/etwas besser, keine Veränderung, etwas/viel/sehr viel schlechter. Für den Vergleich der GET und SMC Gruppe wurde davon der Prozentsatz derjenigen Patienten verwendet, die die ersten beiden Optionen (sehr viel besser oder viel besser) angaben. Die Option „etwas besser" wurde nicht berücksichtigt. Dennoch zeigte sich nur bei der Kurzzeitbewertung nach 12 Wochen ein scheinbarer Effekt der GET. Für die mittel- und langfristige Bewertung konnte kein Hinweis auf einen Nutzen abgeleitet werden. Nach 12 Wochen war die PACE-Studie aber noch nicht abgeschlossen, und die Patienten hatten erst die Hälfte ihrer Behandlungssitzungen erhalten. Daher ist es unwahrscheinlich, dass der höhere Prozentsatz von Verbesserern in der GET- gegenüber der SMC-Gruppe nach 12 Wochen einen echten Behandlungseffekt widerspiegelt – der nach Abschluss aller Sitzungen dann wieder verschwunden wäre.

Der Endpunkt „Krankheitsgefühls nach Anstrengung" wurde nur in der PACE-Studie verwendet. Er wurde auch dort weder direkt nach der Behandlung noch bei der langfristigen Nachbeobachtung gemessen, sondern ausschließlich bei der Erhebung 52 Wochen nach der Randomisierung. Die Messung gehörte nicht zu den 14 primären oder sekundären Endpunkten, die im Protokoll oder im statistischen Analyseplan der PACE-Studie aufgeführt waren. [1-2] Der Endpunkt wurde von den PACE-Forschern nachträglich hinzugefügt und höchstwahrscheinlich abhängig vom Ergebnis berichtet (*cherry picking*: dass ein singulärer und im Protokoll nicht vorgesehener Wert auch bei einem negativen Resultat berichtet

worden wäre, erscheint kaum plausibel). Der IQWiG-Bericht hätte diesen Endpunkt allein schon aus diesem Grund nicht zur Bewertung der Wirksamkeit von GET heranziehen dürfen.

Die oben zusammengefassten Daten liefern keine zuverlässigen Beweise für die Wirksamkeit von GET. Sowohl die PACE- als auch die GETSET-Studie berichteten, dass die SMC-Gruppe bei der längsten verfügbaren Nachbeobachtungszeit gleich gut abschnitt wie die GET-Gruppe. Wir empfehlen, dass der IQWiG-Bericht die Gesundheitsbehörden in Deutschland darüber informiert, dass es trotz zweier großer, in Großbritannien durchgeführter Studien keine verlässlichen Belege dafür gibt, dass GET die Symptome oder die körperlichen Einschränkungen von ME/CFS verbessert.

Literatur

[1] White PD, Sharpe MC, Chalder T, DeCesare JC, Walwyn R. 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 neurology. 2007 Dec;7(1):1-20. Verfügbar unter: https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2377-7-6

[2] Walwyn R, Potts L, McCrone P, Johnson AL, DeCesare JC, Baber H, Goldsmith K, Sharpe M, Chalder T, White PD. 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 Dec;14(1):1-23. Verfügbar unter: https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1745-6215-14-386

Belege für „keine klinische Wirkung“

A2.3.3.6 Aussagen zur Beleglage – S. 180

Der IQWiG-Bericht bewertet nur statistische Belege, die für einen Behandlungseffekt sprechen. Wir glauben, dass dies zu einer Verzerrung führt, da IQWiG statistische Belege vernachlässigt, die darauf hinweisen, dass es keinen klinischen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen gibt.

Ein Beispiel zur Illustration: Die Langzeit-Ergebnisse von GET versus SMC für den primären Endpunkt „körperliche Funktion“ ergaben einen Schätzwert von 2,0 [-4,0; 7,9] auf der Subskala SF-36 PF. Der IQWiG-Bericht stellt lediglich fest, dass dies kein statistisch signifikantes Ergebnis war, und ignoriert es im Rest des Dokuments. Das Konfidenzintervall schließt jedoch den „minimalen klinisch bedeutsamen Unterschied" (MCID) für diese Skala (normalerweise 8-10 Punkte) aus. [1] Es zeigt also mit hinreichender statistischer Sicherheit, dass es bei der langfristigen Nachbeobachtung *keinen* klinischen Effekt von GET im Vergleich zu SMC gibt. Abhängig davon, welchen MCID man für den jeweiligen Endpunkt annimmt, gibt es in der Evidenzübersicht hierfür noch weitere Beispiele.

Resultate, die nahelegen, dass es „keinen klinischen Behandlungseffekt" gibt, können nicht durch die oben erwähnten Verzerrungen erklärt werden, da diese die Interventionsgruppe begünstigen. Wir empfehlen daher, dass das IQWiG in seinen Berichten auch Belege für die fehlende Wirksamkeit einer Behandlung aufführt. Auch dies ist eine wertvolle Information für die Gesundheitsdienstleister und die Öffentlichkeit.

Literatur

[1] Tack M, Tuller DM, Struthers C. Bias caused by reliance on patient-reported outcome measures in non-blinded randomized trials: an in-depth look at exercise therapy for chronic fatigue syndrome. Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior. 2020 Oct 1;8(4):181-92. Verfügbar unter: https://www.researchgate.net/publication/346390823_Bias_caused_by_reliance_on_patient-reported_outcome_measures_in_non-blinded_randomized_trials_an_in-depth_look_at_exercise_therapy_for_chronic_fatigue_syndrome_-_author%27s_original_manuscript_AOM

Berichte über Schäden werden fälschlicherweise abgetan

6 Diskussion / Einordnung des Arbeitsergebnisses - Umgang mit kritischen Anmerkungen zu ME/CFS-Studien - Argument: „fehlende Berücksichtigung von Patientenbefragungen“ – S. 157

In mehreren Umfragen berichteten ME/CFS-Patienten, dass sich ihr Gesundheitszustand durch GET verschlechtert hat. Der IQWiG-Bericht weist diese Berichte mit fragwürdigen Argumenten zurück.

Erstens relativiert der IQWiG-Bericht die Berichte über Schäden mit dem Hinweis, dass viele Befragte auch einen Nutzen sehen. Er stützt sich auf den Artikel von Kindlon (2011) nach dem zwischen 28,1% und 82,0% der Befragten angaben, dass sich ihr Zustand nach der GET verschlechtert habe, während 13,1% bis 60,8% eine Verbesserung sahen. Unabhängig davon, dass Schäden auch dann relevant wären, wenn sie seltener als ein Nutzen wären, ergibt sich aus Kindlon (2011) ein anderes Bild: Der Prozentsatz der Teilnehmer, der von einer Verschlechterung berichtetet, war in fast jeder einzelnen Umfrage höher als der Prozentsatz, der angab, dass GET hilfreich war. Die Übersicht von Geraghty *et al.* (2017) zeigt, dass bei Addition aller Umfragen zu GET 57% der Befragten eine Verschlechterung nach GET berichteten, während nur 26% die Methode als hilfreich empfanden. [1] Neuere Studien stärken diesen Befund. In einer für die NICE Guideline Development Group in Auftrag gegebenen Umfrage von Forschern der Oxford Brookes University aus dem Jahr 2019 gaben 85% der Befragten an, dass GET ihre Symptome verschlechtert habe. [2]

Zweitens legt der IQWiG-Bericht nahe, dass die Berichte über Schäden auf unsachgemäße Durchführung der GET zurückzuführen seien und dass die Übungen daher von erfahrenen Physiotherapeuten überwacht werden sollten (S. 154):

„Den vielfach geäußerten Vorbehalten von seiten vieler Patientinnen und Patienten vor einer undifferenzierten Anwendung einer GET sollte dadurch Rechnung getragen werden, dass diese nur von ärztlichen oder physiotherapeutischen Fachkräften durchgeführt wird, die ausreichend Kenntnisse und Erfahrung mit dem Krankheitsbild ME/CFS haben.“

Die Daten sprechen jedoch gegen diese Hypothese. Die Umfrage von *Action for ME* aus dem Jahr 2019 ergab beispielsweise, dass „selbst wenn die Betroffenen von einem M.E.-Spezialisten unterstützt werden, nur jeder Zehnte angab, dass GET bei der Bewältigung der Symptome geholfen habe, während fast die Hälfte eine Verschlechterung der Symptome berichtete.“ (“*even when people are supported by an M.E. specialist, only one in 10 reported that GET helped manage symptoms, while nearly half reported a worsening effect*.”) [3] Ähnlich ergab eine Umfrage der *ME Association* aus dem Jahr 2015, dass „GET-Kurse, die von Therapeuten durchgeführt werden, die nach eigenen Angaben auf ME/CFS spezialisiert sind, bei 57% der Befragten zu einer Verschlechterung der Symptome führten.“ (“*GET*

courses held by therapists stated to have an ME/CFS specialism made symptoms worse for 57% of respondents.”) [4] In einer früheren Umfrage von *Action for ME* machte es für die ermittelten Rate von Schädigungen kaum einen Unterschied, ob die Behandlung von einem NHS-Spezialisten (31%), dem Hausarzt (45%) oder anderen (29%) durchgeführt wurde. [5] Unseres Wissens gibt es keine Daten, die die Behauptung stützen, dass Berichte über Schäden auf eine unsachgemäße Durchführung der GET zurückzuführen seien. Das Argument könnte auf Arbeiten von Clark & White zurückzugehen, in denen sie die Ergebnisse einer kleinen Umfrage von *Action for ME* aus dem Jahr 2003 falsch interpretierten. Kirke (2017) klärte dieses Missverständnis später auf und stellte klar, dass in der Umfrage von 2003 „nur 1 von 12 Patienten, die die GET ohne professionelle Hilfe durchführten, über ein negatives Ergebnis berichteten, verglichen mit 12 von 18 Patienten, die die GET unter Aufsicht eines Physiotherapeuten durchführten“ (*“only 1 of 12 patients who did GET with ‘no professional’ reported a negative outcome, compared to 12 of 18 patients who did GET with the supervision of a physiotherapist”*). [6]

Drittens behauptet der IQWiG-Bericht, dass *„Befragungen (Querschnittsstudien, retrospektive Vorher-Nachher Untersuchungen) in der Regel methodisch ungeeignet [sind], verlässliche Aussagen zum Nutzen oder Schaden einer Behandlung abzuleiten“*. Während dies für die Messung des Nutzens von Behandlungen zutreffen mag, stützt sich die Ermittlung von Schäden aber häufig auf Beobachtungsstudien. [7] Schäden werden in randomisierten Behandlungsstudien oft nur unzureichend erfasst. Einem Bericht der *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) aus dem Jahr 2014 zufolge sind „Beobachtungsstudien fast immer notwendig, um Schäden angemessen zu bewerten“ (*“observational studies are almost always necessary to assess harms adequately”*). [8] Der Bericht stellt klar, dass Beobachtungsstudien „ein breites Spektrum von Studiendesigns umfassen, darunter Fallberichte, unkontrollierte Serien von Patienten, die eine Operation oder andere Interventionen erhalten, und andere. Alle können nützliche Informationen liefern, solange ihre spezifischen Einschränkungen bekannt sind“ (*“a broad range of study designs, including case reports, uncontrolled series of patients receiving surgery or other interventions, and others. All can yield useful information as long as their specific limitations are understood”*). [8] In ähnlicher Weise betont AMSTAR-II, dass „das Versäumnis, nicht-randomisierte Studien in eine Überprüfung von unerwünschten Behandlungsergebnissen einzubeziehen, ein kritischer Fehler sein kann“ (*“the failure to include non-randomised studies in a review of adverse outcomes of treatment may be a critical flaw”*). [9]

Dass Erhebungen über einen Zeitraum von fast drei Jahrzehnten und in mehreren Ländern (Großbritannien, Norwegen, die Niederlande und Australien) durchgängig auf schädliche Auswirkungen der GET hinweisen, ist ein bemerkenswerter Befund. Es gibt auch keine Erklärung dafür, warum Patienten über Schäden durch GET berichten, nicht aber durch andere Behandlungen. In einer Umfrage der *ME Association* aus dem Jahr 2010 wurde beispielsweise berichtet, dass die GET schädlicher ist als pharmakologische Behandlungen mit bekannten Nebenwirkungen wie Hydrocortison, Thyroxin oder Modafinil. [10] Auch in einer Umfrage von *Action for ME* aus dem Jahr 2014 wurde GET als schädlicher eingestuft als Schmerz- und Schlafmittel. [11] Bei Kindlon (2011) ist GET deutlich schädlicher als CBT. All dies deutet darauf hin, dass Berichte über Schäden nach einer GET nicht einfach durch Selektionsverzerrungen der Studien erklärt werden können. Im Gegenteil stehen Beobachtungen aus CPET (*Cardiopulmonary Exercise Testing*)-Studien im Einklang mit einer weit verbreiteten Erfahrung von schädlichen Wirkungen und sind mit den GET zugrundeliegenden Vorstellungen von Dekonditionierung und Vermeidungsverhalten nicht vereinbar [12].

Schäden wurden nur in zwei randomisierten Studien zu GET erhoben, PACE und GETSET. Beide Studien sehen keinen Anstieg unerwünschter Effekte in der Interventionsgruppe, aber die berichteten Daten sind von beschränkter Aussagekraft. Die GETSET-Studie untersuchte nicht die Sicherheit der GET selbst, sondern die Sicherheit einer Anleitung zur Selbsthilfe mit GET Übungen. Ihre Ergebnisse sind nicht ohne Weiteres auf vollständige GET-Kurse in der klinischen Praxis übertragbar. Und wie Kindlon 2017 feststellte, wurde bei der Meldung von Schäden in der PACE-Studie das vorgegebene Protokoll nicht eingehalten. [13] Ferner gibt es in keiner dieser Studien einen objektiven Nachweis, dass Teilnehmer den GET Trainingsplan (weitgehend) eingehalten hätten.

Wir empfehlen nachdrücklich, dass das IQWiG die Berichte über Schäden aus Beobachtungsstudien für die Behandlungsempfehlungen berücksichtigt. Sich ausschließlich auf randomisierte kontrollierte Studien zu verlassen, um Schäden zu bewerten, kann ein kritischer Fehler sein, insbesondere wenn es umfangreiche und übereinstimmende Hinweise in der Literatur gibt, die auf ernste Schäden hinweisen. Andeutungen im Bericht, dass Schäden durch GET auf eine unsachgemäße Durchführung zurückzuführen sein könnten, sollten gestrichen werden, es sei denn, sie können durch Evidenz untermauert werden.

Literatur

[1] 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. Journal of health psychology. 2019 Sep;24(10):1318-33. Verfügbar unter: https://www.researchgate.net/publication/319356704_Myalgic_encephalomyelitischronic_fatigue_syndrome_patients%27_reports_of_symptom_changes_following_cognitive_behavioural_therapy_graded_exercise_therapy_and_pacing_treatments_Analysis_of_a_primary_surve

[2] 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. Submitted by Oxford Clinical Allied Technology and Trials Services Unit (OxCATTS), Oxford Brookes University, 27th February 2019. Verfügbar unter: https://www.meassociation.org.uk/wp-content/uploads/NICE-Patient-Survey-Outcomes-CBT-and-GET-Oxford-Brookes-Full-Report-03.04.19.pdf

[3] GET and CBT for people with M.E. Action for M.E.'s Big Survey: two-page explainer. Verfügbar unter: https://www.actionforme.org.uk/uploads/images/2020/02/Big-Survey-GET-and-GET-for-people-with-ME.pdf

[4] ME Association. ME/CFS Illness Management Survey Results "No decisions about me without me. 2015. Verfügbar unter: https://meassociation.org.uk/2015/05/23959 /

[5] Action for ME and Association of Young People with ME (2008) M.E. 2008: What progress? Initial findings of a national survey of over 2,760 people with M.E. focusing on their health and welfare. Verfügbar unter: https://ssb4mesupport.weebly.com/uploads/8/0/5/0/8050248/action_for_me_survey_2008.pdf

[6] Kirke KD. PACE investigators' response is misleading regarding patient survey results. Journal of health psychology. 2017 Aug;22(9):1168-76. Verfügbar unter: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1359105317703787

[7] Golder S, Loke YK, Bland M. Meta-analyses of Adverse Effects Data Derived from Randomised Controlled Trials as Compared to Observational Studies: Methodological Overview. PLoS Med 8(5): e1001026. 2011. Verfügbar unter: https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001026

[8] Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews. 2014. Verfügbar unter: https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/cer-methods-guide_overview.pdf

[9] Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. bmj. 2017 Sep 21;358. Verfügbar unter: https://www.bmj.com/content/358/bmj.j4008

[10] ME Association. Managing my M.E. What people with ME/CFS and their carers want from the UK's health and social services. 2010. Verfügbar unter: https://www.meassociation.org.uk/wp-content/uploads/2010/09/2010-survey-report-lo-res10.pdf

[11] Action for ME. M.E. Time to deliver. 2014. Verfügbar unter: https://www.actionforme.org.uk/uploads/pdfs/me-time-to-deliver-survey-report.pdf

[12] Lim EJ, Kang EB, Jang ES, Son CG. The prospects of the two-day cardiopulmonary exercise test (CPET) in ME/CFS patients: a meta-analysis. Journal of Clinical Medicine. 2020 Dec;9(12):4040. Verfügbar unter: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7765094/

[13] Kindlon T. Do graded activity therapies cause harm in chronic fatigue syndrome? Journal of Health Psychology. 2017 Aug;22(9):1146-54. Verfügbar unter: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1359105317697323

Aussagen zu Rehabilitation und Rückkehr zur Arbeit ungerechtfertigt

Gesundheitsinformation: ME/CFS (S. 5) und Behandlung von ME/CFS S. 3 (S. 279 und 288 im pdf)

Der Entwurf für www.gesundheitsinformation.de suggeriert, dass Rehabilitation ME/CFS-Patienten hilft, ihre „Erwerbsfähigkeit zu erhalten", und dass CBT den Patienten helfen kann, früher in die Schule oder an den Arbeitsplatz zurückzukehren.

„Die Forschung deutet darauf hin, dass eine kognitive Verhaltenstherapie etwas bewirken kann. So konnte sie in Studien dazu beitragen, die Erschöpfung bei ME/CFS zu lindern und dabei helfen, früher in die Schule oder zum Arbeitsplatz zurückzukehren."
(Gesundheitsinformation, Behandlung von ME/CFS, S. 3)

Diese Aussagen sind irreführend und sollten gestrichen werden. Beschäftigungsfähigkeit wurde in mehreren randomisierten Studien zu rehabilitativen Maßnahmen bei ME/CFS untersucht. Fast alle berichten, dass Reha-Behandlungen die Fähigkeit, eine Beschäftigung

aufrechtzuerhalten oder an den Arbeitsplatz zurückzukehren, nicht verbessern. Die jüngste Untersuchung zu diesem Thema von Vink & Vink-Niese kam zu dem Schluss, dass „kognitive Verhaltenstherapie und abgestufte Bewegungstherapie die Arbeitsfähigkeit nicht wiederherstellen" (*"cognitive behavioural therapy and graded exercise therapy do not restore the ability to work."*). [1]

Von den randomisierten Studien, die in den IQWiG-Bericht aufgenommen wurden, berichtete die PACE-Studie Daten zu Beschäftigung und Sozialleistungen. Diese zeigten aber keinen Unterschied zwischen den Interventionsgruppen (CBT und GET) und der Kontrollgruppe (SMC). [2]

Falsche Aussagen, die suggerieren, dass Maßnahmen wie GET oder CBT den Patienten helfen, ihre Arbeit zu erhalten oder wieder aufzunehmen, können erhebliche Auswirkungen auf ihr Leben haben. Sie können nicht nur falsche Hoffnungen wecken oder unnötige Investitionen nach sich ziehen, sondern auch dazu führen, dass Reha-Ärzte die Mitwirkung der Patienten in Frage stellen und ihnen daraufhin zu Unrecht Leistungen bei Berufsunfähigkeit verweigert werden. Wir empfehlen dem IQWiG, nur evidenzbasierte Aussagen zum Thema Rehabilitation und ME/CFS zu machen.

Literatur

[1] Vink M, Vink-Niese F. Work rehabilitation and medical retirement for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients. A review and appraisal of diagnostic strategies. Diagnostics. 2019 Sep 20;9(4):124. Verfügbar unter: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6963831/

[2] McCrone P, Sharpe M, Chalder T, Knapp M, Johnson AL, Goldsmith KA, White PD. Adaptive pacing, cognitive behaviour therapy, graded exercise, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome: a cost-effectiveness analysis. Verfügbar unter: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0040808

Die PACE-Studie, eine fragwürdige Quelle

Umgang mit kritischen Anmerkungen zu ME/CFS-Studien – S. 155

Die Evidenzbewertung des IQWiG stützt sich stark auf die PACE-Studie, eine umstrittene Studie, die wegen verschiedener methodischer Mängel kritisiert wurde. Bei der Bewertung der Mängel der PACE-Studie konzentriert sich das IQWiG auf ein Papier von Friedberg und Kollegen. Dieser Kurzkommentar gibt jedoch keinen Überblick über alle Punkte der Debatte. Er geht zum Beispiel nicht darauf ein,

- dass die PACE-Autoren einen Newsletter für die Teilnehmer veröffentlicht haben, der positive Aussagen früherer Teilnehmer über den Nutzen der Interventionen enthielt.
- dass in der PACE-Studie Ergebnisschwellen für das Erreichen des Normalbereichs bei den beiden primären Endpunkten Fatigue und körperliche Funktion verwendet wurden, die unterhalb der Inklusionskriterien lagen (Patienten konnten also am Ende als „gesund" erklärt werden, auch wenn es ihnen schlechter ging als zu Beginn der Studie).
- dass die PACE-Autoren sich nicht an die Deklaration von Helsinki gehalten haben.

Um einen umfassenderen Überblick über die Debatte zu erhalten, verweisen wir auf eine Sonderausgabe des *Journal of Health Psychology* zur PACE-Studie (Band 22:9, 2017,

https://journals.sagepub.com/toc/hpqa/22/9, *open access*). Wir empfehlen, die wissenschaftliche Kritik an der PACE-Studie gründlich zu prüfen, bevor Ratschläge auf der Grundlage einer Studie erteilt werden, die weithin als „schlechte wissenschaftliche Praxis" wahrgenommen wird.

Probleme der SMILE Studie

4.3.2.1.4 Lightning Process – S. 48

Die vom IQWiG aufgenommene SMILE-Studie wies ebenfalls schwerwiegende methodische Mängel auf. Wie Tuller (2019) erklärt: „Die Prüfärzte rekrutierten mehr als die Hälfte der Teilnehmer vor der Studienregistrierung, vertauschten primäre und sekundäre Endpunkte, nachdem sie Daten von den früh Rekrutierten gesammelt hatten, und versäumten es dann, diese kritischen Details in der Studie offenzulegen." (*"The investigators recruited more than half of the participants before trial registration, swapped primary and secondary outcomes after gathering data from the early recruits, and then failed to disclose these critical details in the paper."*) [1] Diese Punkte wurden in der vom IQWiG durchgeführten Evidenzbewertung nicht berücksichtigt.

Literatur

[1] Tuller D. 2019. BMJ should retract flawed research paper on chronic fatigue syndrome. Statnews.com. Verfügbar unter: https://www.statnews.com/2019/12/13/bmj-should-retract-flawed-chronic-fatigue-syndrome-research-paper/comment-page-2/

Kein Abschnitt über schweres und sehr schweres ME/CFS

Schweregrade der Erkrankung – S. 9 und ganzer Bericht

Im IQWiG-Bericht fehlt ein eigener Abschnitt zur Versorgung von Patienten mit schwerem und sehr schwerem ME/CFS, wie er in der NICE-Leitlinie enthalten war. Mit rund 25% sind (sehr) schwer betroffene Patienten keine kleine Gruppe. Sie benötigen eine besondere Betreuung durch die Gesundheitsdienstleister. Insbesondere benötigen Patienten mit sehr schwerem ME/CFS eine reizarme Umgebung und können unter extremen Symptomen leiden, wie z. B. der Unfähigkeit zu sprechen oder zu schlucken. Der Bericht räumt einen Mangel an Daten für schwer betroffene Patienten ein, die normalerweise nicht an klinischen Studien teilnehmen können – was ein eindeutiges Zeichen für die außerordentliche Schwere ihres gesundheitlichen Zustands ist. Da diese Patientengruppe jedoch am meisten unter einem Gesundheitssystem leidet, das ihren Bedürfnissen nicht gerecht wird, ist das Fehlen jeglicher Diskussion im Bericht eine wesentliche Lücke.

Wir empfehlen dem IQWiG, einen entsprechenden Abschnitt zu ergänzen. Darin sollte der Mangel an Therapie- und Pflegemöglichkeiten für eine große Patientengruppe und Probleme der Versorgung innerhalb der bestehenden Strukturen klar herausgearbeitet werden. Informationen über diese Patientengruppe wurden beispielsweise in einer Sonderausgabe *"ME/CFS – the Severely and Very Severely Affected"* der Zeitschrift *Healthcare* veröffenlicht (März 2021, https://www.mdpi.com/journal/healthcare/special_issues/me_cfs_issue, *open access*).

A.1.7 Fatigatio e. V. Bundesverband ME/CFS und Lost Voices Stiftung

Autorinnen und Autoren

- Christmann, Tobias
- Ebel, Claudia
- Krüger, Nicole

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Ebel, Claudia, Dr. med.: Fatigatio e.V. Bundesverband ME/CFS
Christmann, Tobias, Dr. phil.: Fatigatio e.V. Bundesverband ME/CFS
Krüger, Nicole: Lost Voices Stiftung
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☒ **im Namen folgender Institution / Organisation:** **Fatigatio e.V. Bundesverband ME/CFS,** **Lost Voices Stiftung** ☐ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Aufgrund der vorbestehenden Formatierung dieses Formulars war es uns leider nicht möglich, diese Leerseiten zu beseitigen.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Allgemeine Anmerkungen zur Sicht großer Teile des Gesundheitssystems auf die Erkrankung ME/CFS

Die Beurteilung von ME/CFS (die Historie der in den Jahrzehnten wechselnden Bezeichnungen hat das IQWiG selbst dargestellt) hinsichtlich Pathogenese und daraus abzuleitender Therapiephilosophie in der therapeutischen Welt im Verlauf der Jahrzehnte zeigt, wie falsche Prämissen zu fehlgeleiteter Forschung und damit insuffizienter Therapie führen. Nachdem 1970 eine retrospektive Analyse des Ausbruchs eines ME/CFS-ähnlichen Krankheitsbildes in London durch einen Psychiater und seinen jungen Assistenzarzt [1] zu der Einschätzung führte, aufgrund der höheren Erkrankungshäufigkeit von Frauen im Vergleich zu Männern müsse es sich um eine „Massenhysterie“ handeln, war offenbar der Medizin danach eine somatisch orientierte Sichtweise kaum möglich. In der Folge kam es zu einer Vielzahl an psychologisch/psychosomatisch orientierten Forschungsvorhaben, die eines gemein haben: Ihre wissenschaftliche Qualität wurde vom renommierten NICE als sehr gering oder gering beurteilt [2]. Diese Beurteilung fand jedoch erst 2021 statt. Zuvor wurde die Sicht auf die Erkrankung und Patienten geprägt von dieser frühen Fehleinschätzung. Beispielhaft sei hier genannt ein Review eines deutschen Neurologen, der noch 2017 in der Zeitschrift „Fortschritte“ (!) „der Neurologie Psychiatrie“ postulierte, dass es die Erkrankung gar nicht gebe und für dieses Krankheitsbild auch keine Notwendigkeit bestünde [3].

Wir schätzen die Arbeit des IQWiG daher sehr, diesen Bericht umfangreich und auch die Erklärungsansätze zur Pathophysiologie umfangreich ausführlich dargestellt zu haben. Diesem Bericht kommt eine für die Erforschung des Krankheitsbildes, der Entwicklung neuer Therapien und damit der Versorgung der Erkrankten eine zentrale Rolle zu. Wir ersuchen das IQWiG daher, die in dieser Stellungnahme diskutierten Aspekte zu berücksichtigen.

Forschungsergebnisse mit fehlerhaften Studiendesigns in der Vergangenheit haben eine biologisch-pathophysiologische Erforschung der ME/CFS verhindert. Es gibt einen daraus resultierenden Nachholbedarf, der in dem aktuellen Mangel an anwendbaren Studien in diesem Vorbericht deutlich wird. Das IQWiG empfehlt der Bundesregierung dringend einen konzentrierten Auf- und Ausbau biomedizinischer Forschung zu ME/CFS und den Aufbau eines Versorgungsnetzes für ME/CFS-Patienten bundesweit. Interdisziplinäre Versorgungs- und Forschungseinrichtungen sollten entsprechend für den Aufbau genutzt werden, um eine zukünftige Datenerhebung zu generieren, die der Krankheitslast gerecht wird und Versäumnisse der Vergangenheit ausgleicht.

Für die Umsetzung in die Versorgungssituation der Erkrankten sind dabei einige wichtige Faktoren zu berücksichtigen. Genannt seien hier exemplarisch zwei Punkte:

- Die Zeit, die eine wissenschaftliche Erkenntnis benötigt, um in der täglichen Praxis „anzukommen“ und die „Verbiegungen“, die ein Therapieverfahren in den Strukturen eines auf Wirtschaftlichkeit ausgerichteten Medizinsystems erfährt. Konkret bezogen auf das Krankheitsbild ME/CFS bedeutet dieses:
  Wenn Therapeuten mit Erfahrung und Wissen über die Erkrankung verlangt wer-

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

den, ist diese „Expertise“ sehr rasch definiert mit „hat schon mal Patienten behandelt.“ Dies sagt jedoch nichts über die speziellen Aspekte des „Wissens“ aus, das im Zweifel von Vertretern einer bestimmten „Schule“ bestimmt wird: Psychosomatisch orientierte Ausbilder definieren eine somatoforme Störung, somatisch orientierte Ausbilder wissen um die schweren körperlichen Auswirkungen auf den gesamten Organismus.
Ausdrücklich auf individuelle Patientenbedürfnisse zugeschnittenen Therapie- oder Reha-Anforderungen wird in einem wirtschaftlich herausfordernden Klinik-Umfeld doch häufig durch Standardisierung und Vereinheitlichung begegnet.

- Die Tendenz, aus einem therapeutischen Verfahren mit einer – wie sehr auch immer ausgeprägten Wirkung – auf die Pathophysiologie einer Erkrankung zu schließen. Hier seien als Beispiel die SSRI genannt, also die Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. Der Glaube, im Gehirn depressiver Menschen liege tatsächlich ein Serotonin-Mangel vor, ist weit verbreitet, obwohl dieser Mangel nie nachgewiesen wurde. Aber dieser Glaube resultiert lediglich aus der Annahme, dass zuvor ein Mangel bestehen müsse, wenn ein Medikament, das die Konzentration einer Substanz an seinem Wirkort erhöht, eine Wirkung zeigt. Übertragen auf ME/CFS bedeutet dies: Wenn ein psychotherapeutisches Verfahren wie kognitive Verhaltenstherapie eine Wirkung zeigt, dann müsse eine psychische Erkrankung vorliegen. Oder wenn eine Trainingstherapie eine Wirkung zeigt, müsse eine Dekonditionierung vorliegen.
  Ob diese Verfahren tatsächlich Wirkungen zeigen, die einer gleich strengen Beurteilung genügen wie Medikamentenstudien, wird in den Stellungnahmen zu den einzelnen Kapiteln von uns diskutiert und widerlegt. Jedoch ist bei jeder noch so geringen errechneten Wirkung zu bedenken und ausführlich darauf hinzuweisen, dass damit keine Rückschlüsse auf die Pathophysiologie gezogen werden können. Das Potential für Schädigungen ist nicht endgültig untersucht, Berichte von Patienten sind jedoch eindrucksvoll [4, 5] – auch wenn der Stellenwert dieser Aussagen unter den Bedingungen einer gut konzipierten kontrollierten Studie größer wären.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Allgemeine Anmerkungen zur Bewertung von Studien zu ME/CFS

Die Anforderungen an die Qualität wissenschaftlicher Arbeit und die Bewertungskriterien für klinische Studien sind lange bekannt. Die beiden Kernelemente zur Verhinderung von Verzerrungen (Bias) sind (Doppel-)Verblindung und objektive Endpunkte in Form von objektivierbaren Messungen. Dabei wird für pharmakologische Interventionen eine Kombination aus beiden Maßnahmen gefordert, um Erwartungshaltungen der Untersucher oder der Patienten zu minimieren.

Ist aus methodischen Gründen eine Verblindung schwierig oder erscheint unmöglich, müssen zwingend objektive Endpunkte definiert werden.

Alle vorliegenden und im Bericht des IQWiG analysierten Studien erfüllen diese Anforderung nicht. Details hierzu führen wir in den Abschnitten zu den spezifischen Aspekten aus.

Die Implikationen für Studien zu ME/CFS (und anderen Krankheitsbildern mit Schwierigkeiten der Verblindung) wurden ausführlich von Edwards analysiert [6, 7]. Er macht sehr deutlich, dass eine Kombination von fehlender Verblindung mit subjektivem Outcome nicht aussagekräftig ist und damit kein valides Studiendesign darstellt. Die Notwendigkeit einer Verblindung kann sogar in operativen Fächern realisiert werden, man denke an die Untersuchung z.B. von arthroskopischen Operationen – Verum und Vergleich zu „Sham“-Operationen.
Das Argument, eine Verblindung sei nicht durchführbar für eine verlässliche Studie und deshalb müsse man eine Methode mit geringerer Aussagekraft verwenden, kann nur so verstanden werden, dass dann die Limitierungen anerkannt werden müssen. Man kann daraus nicht konstruieren, dass eine unzureichende Methodik mangels Alternativen im Studiendesign zu einer guten Methodik wird [6]. Wenn aber eine Verblindung nicht möglich ist, dann muss zumindest im Studiendesign sichergestellt werden, dass die Beeinflussung der Patienten so gering wie möglich gehalten wird und nicht eine spezielle Beeinflussung („Ihre Therapie ist die beste, die es gibt“) Bestandteil des Studienprotokolls ist.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
4.2.2.5 (S.23)	<u>Anmerkungen</u>: Zur „Fremdeinschätzung durch Ärztinnen und Ärzte“ wird angeführt, dass es „möglicherweise“ aufgrund einer „lückenhaften Kenntnis der Erkrankung ME/CFS“ zu einer „leichten Unterschätzung der Prävalenz“ komme. Die „leichte Unterschätzung der Prävalenz“ ist nicht haltbar. Pheby et al. [8] führen aus, dass ein substanzieller Anteil von Allgemein- und Hausärzten in England und weiteren Ländern keine Kenntnisse über ME/CFS hat bzw. die Existenz der Erkrankungen leugnet. Dies traf auf bis zu 50% der befragten Ärztinnen und Ärzte zu. Dabei ist zu berücksichtigen, dass es in Großbritannien spezielle Ausbildungs- und Fortbildungsprogramme zu ME/CFS gibt. Dies ist in Deutschland nicht der Fall. Die den meisten Hausärzten relevant erscheinende Leitlinie „Müdigkeit“ der DEGAM erwähnt in der bis jetzt noch aktuellen Fassung von 2017 ME/CFS als seltene Erkrankung, die in der hausärztlichen Praxis kaum eine Rolle spiele. Es ist also davon auszugehen, dass die Kenntnis über die Erkrankung in Deutschland allenfalls rudimentär ist. Um den Grad der Unkenntnis des Krankheitsbildes zu ermitteln, ist es notwendig, nicht nur den Bekanntheitsgrad der Erkrankung („Kennen Sie ME/CFS?“), sondern vor allem der einzusetzenden diagnostischen Werkzeuge wie CCC zu ermitteln (Kennen Sie Diagnose-Kriterien für ME/CFS?“) **<u>Vorgeschlagene Änderung:</u>** **Es ist davon auszugehen, dass die Prävalenz-Schätzung durch alleinigen Bezug auf durch Ärztinnen und Ärzte gestellte Diagnosen aufgrund einer noch lückenhaften Kenntnis der Erkrankung ME/CFS zu einer deutlichen Unterschätzung der Prävalenz führt.**
4.2.2.5 (S.24)	<u>Anmerkungen</u>: Die Studie von Nacul et al. [9] zur Prävalenz wird herangezogen, um für Deutschland eine konkrete Schätzung von 70.000 Fällen vorzunehmen. Diese Studie weist erhebliche Verzerrungen auf: Die Prävalenz in der zitierten Studie muss zu niedrig sein, da lediglich Fälle in die weitere Untersuchung aufgenommen wurden, die in der hausärztlichen Praxis diagnostiziert wurden und deren Diagnose dann auf Korrektheit über-

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	prüft wurde. Falsch negative Diagnosen konnten deshalb aufgrund des Studiendesigns nicht ermittelt werden, wie auch in [10] dargestellt. Hier wird auch auf die Tatsache hingewiesen, dass in Europa zahlreiche Mitarbeiter des Gesundheitswesens selten oder nie ME/CFS diagnostizieren. Die Datenerhebung fand von 2007 bis 2010 statt. Es ist davon auszugehen, dass die Awareness für die Diagnostik von ME/CFS in Großbritannien zur damaligen Zeit (noch) schlechter war als heutzutage. Bemerkenswert ist der Hinweis aus dem zitierten Review von Lim et al. [11], dass die Prävalenz bei Erhebung mittels Anamnese (Interview) oder Anamnese plus medizinischem Test sich nur gering unterscheidet. Angesichts der Tatsache, dass es keinen medizinischen Test gibt, der ME/CFS beweist, handelt es sich z.B. bei pathologischen Laborwerten oder radiologischen Befunden am ehesten um Hinweise auf andere Krankheitsbilder mit dem Symptom „Fatigue“ im Rahmen eines differentialdiagnostischen Prozesses. Dies bedeutet, dass mit alleiniger Anamnese-Erhebung und Anwendung spezieller Diagnosekriterien nur wenige andere Krankheitsbilder mit Fatigue mit der Diagnose ME/CFS versehen wurden. Das Review von Lim et al. kommt zum Schluss, dass je nach verwendetem Diagnosekriterium die Prävalenz zwischen 0,89% und 1,14% liegt. Hierfür wurden 45 Publikationen mit einer Gesamtzahl von 1.085.976 Patienten eingeschlossen. In Deutschland ist die Unkenntnis des Krankheitsbildes erheblich, weil ME/CFS kein Bestandteil des Medizinstudiums oder jeglicher Facharztausbildungen ist, wie das IQWiG selbst auf Seite 26f ausführt. Dies zeigt sich auch an den regelmäßig erschütternd niedrigen Zahlen, die aus statistischen Erhebungen anlässlich diverser „Kleiner Anfragen“ im parlamentarischen Bereich mitgeteilt werden. Die Nennung einer konkreten Zahl ist jedoch nicht ohne Konsequenzen für die Erkrankten, ist doch die Investition in Forschung durch die öffentliche Hand oder Drittmittelgeber von der Zahl der Betroffenen abhängig, auch wenn dies keine vorrangige Rolle spielen sollte. Es ist daher zu befürchten, dass bei einer willkürlichen Auswahl der niedrigsten Prävalenz aus zahlreichen Studien die Aktivitäten zur Forschungsförderung wieder zurückgehen. **<u>Vorgeschlagene Änderung:</u>**

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Es wird bei einer konkreten Schätzung der Fallzahlen für Deutschland Bezug genommen auf das Review von Lim et al., mit Prävalenzen um 1%, was für Deutschland zu einer Schätzung von ca. 700.000 Fällen extrapoliert auf die Erwachsenenpopulation führt. Weitere Studien zu diesem Punkt sind notwendig.
4.2.3. (S. 28)	Anmerkungen: Hier findet sich erneut die konkrete Zahl von 70.000 Erkrankten. Hierzu wurden im vorhergehenden Abschnitt ausführliche Anmerkungen gemacht. **Vorgeschlagene Änderung:** **Es wird bei einer konkreten Schätzung der Fallzahlen für Deutschland Bezug genommen auf das Review von Lim et al., mit Prävalenzen um 1%, was für Deutschland zu einer Schätzung von ca. 700.000 Fällen extrapoliert auf die Erwachsenenpopulation führt. Weitere Studien zu diesem Punkt sind notwendig.**
4.3.2. S. 30ff	Anmerkungen zu den Ergebnissen der Therapieoptionen: Für die Evidenzkartierung wird willkürlich festgelegt, dass Studien eingeschlossen werden, bei denen unter den Probanden ein PEM-Anteil > 80% dokumentiert ist. Weiter oben (Kap 4.2.2.3) zu den diagnostischen Kriterien wird ausführlich dargestellt, welche Schwächen verschiedene Diagnose-Kriterien aufweisen. Es wird jedoch festgestellt, dass die großen Übersichtsarbeiten vom IOM und NICE sowohl 2007 als auch 2021 das Vorhandensein von PEM für eine Diagnose fordern. Es ist deshalb völlig unklar, weshalb Studien zugelassen werden sollen, bei denen lediglich bei 80% der Probanden das Krankheitsbild besteht. Es ist wissenschaftlich nicht akzeptabel, bewusst (!) 20% „andere Erkrankungen“ in eine Studie einzuschließen. Somit wäre es möglich jede Studie mit beliebigen Teilnehmern zu füllen, solange 80% der Teilnehmer die Teilnahmekriterien für die Studie erfüllen. Dies würde man bei Therapiestudien z.B. im Bereich der Onkologie auch nicht akzeptieren, z.B. in der Untersuchung der Therapieverfahren an Krebserkrankungen des Uterus. Ein Zervix-Karzinom ist etwas anderes als ein Endometrium-Karzinom, weshalb es wissenschaftlich nicht vertretbar ist, in

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	eine Therapie-Studie zu Endometrium-Karzinomen bis zu 20% Patientinnen mit Zervix-Karzinom einzuschließen. Diese willkürliche Festlegung der 80%-Grenze führt in der Evidenzkartierung zum Einschluss von Studien mit den Oxford-Kriterien, die im IQWiG-Bericht Kapitel 4.2.2.3 Diagnostik ausdrücklich als unspezifisch beurteilt wurden. Die Oxford-Kriterien wurde deshalb nicht einmal in die Vergleichsübersicht der verschiedenen Kriterienkataloge aufgenommen. Die Beurteilung von NICE 2021 sieht hinsichtlich der Oxford-Kriterien „sehr ernste Limitierungen“ [12] S. 22ff. Zu den „London criteria“, die z.B. in der PACE-Studie verwendet wurden schreibt NICE, dass PEM nicht als ein obligatorisches Symptom erfasst wird [13] S. 63. Außerdem wird eine Studie mit Fukuda-Kriterien [14], immerhin mit einem berichteten PEM-Anteil von ca. 90% eingeschlossen. Die Erläuterungen zu Therapiestudien bei Karzinom-Erkrankungen gelten hier analog. Allen kartierten Studien ist gemein, dass sie nicht nur nicht-verblindet sind, sondern ausschließlich bzw. größtenteils subjektive Parameter aus Patientenbefragungen oder -selbstauskünften in der Datenerhebung verwenden. Es kommt hier also nicht nur zu einem erheblichen Bias durch die fehlende Verblindung, sondern zusätzlich durch die fehlende Objektivierbarkeit der Ergebnisse (s.o. „Allgemeine Anmerkungen“). Das IQWIG stellt fest, dass sämtliche Daten aus NICE 2021 extrahiert wurden. „Die Daten wurden nicht mit den Primärpublikationen abgeglichen oder daraus ergänzt und es wurden keine eigenen Berechnungen von Ergebnissen durchgeführt.“ Durch dieses Vorgehen ist es dem IQWIG nicht möglich, methodischen Schwächen der Studien oder mögliches unwissenschaftliches Verhalten der Autoren aufzudecken. Da das IQWIG sich entschieden hat, auch Studien in die Evidenzkartierung aufzunehmen, die NICE wegen eines zu geringen Anteils an PEM ausgeschlossen hat, ist eine Einzelstudienbetrachtung notwendig. Dies sollte bei der festgestellten Zahl von einzuschließenden Studien von sechs einen vertretbaren Arbeitsaufwand darstellen, bedenkt man die weitreichenden Konsequenzen für die Erkrankten. Durch die Festlegung auf die 80%-Grenze wird eine Aufnahme der sogenannten PACE-Studie [15] in die Evidenzkartierung erreicht. Diese Studie ist

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	aufgrund zahlreicher wissenschaftlich fragwürdiger Eigenschaften seit ihrem Erscheinen umstritten, Details hierzu weiter unten. **<u>Vorgeschlagene Änderung:</u>** **Es wird eine Analyse der sechs Originalpublikationen durchgeführt, die das IQWiG in der Evidenzkartierung ermittelt hat.** **Die PACE-Studie wird wegen der ungeeigneten Oxford-Kriterien, eines niedrigen PEM-Anteils mit unklarer Datengrundlage und weiterer erheblicher methologischer Schwächen nicht in die Analyse des IQWiG einbezogen.**
4.3.2.1. S. 32ff gesamtes Kapitel	<u>Anmerkungen zur Evidenzkartierung im Einzelnen:</u> In der tabellarischen Darstellung werden die Eigenschaften der kartierten Studien nach NICE 2021 dargestellt. Diese wird in dieser Stellungnahme jeweils einzeln und allgemein diskutiert. <u>Anmerkungen zur PACE-Studie:</u> Zur PACE-Studie wird zunächst umfangreich Stellung genommen. Die Studie ist seit ihrem Erscheinen wissenschaftlich umstritten, es existiert umfangreiche Sekundärliteratur [16-27]. Bereits bei der Definition der Einschlusskriterien kommt es zu Unklarheiten. Im Versuchs-Protokoll zur Planung der PACE-Studie wird PEM nicht erwähnt [28]. Auch eine unspezifische „Verschlechterung nach Belastung“ oder „exertion intolerance“ werden im Protokoll nicht erwähnt oder beschrieben. Es ist unklar, wie aus einer Grundgesamtheit an Erkrankten, die mit einem unspezifischen Instrument identifiziert wurden, im Nachhinein mit einem nicht im Protokoll erwähnten Zusatzinstrument, das zudem in der Literatur nur eine untergeordnete und umstrittene Rolle spielt, valide Studiengruppen definiert werden können. In der Übersicht über die klinischen Daten der Studienpopulation gibt es einige Auffälligkeiten: Die im Protokoll definierten Einschlusskriterien sind nun benannt als Internationale CFS-Kriterien, nicht zu verwechseln mit den International Consensus Criteria, dies sollen wohl die Oxford-Kriterien sein. Der Anteil der Patienten mit „London criteria“ liegt bei gut 50%. Diese Kriterien sollen das Vorhandensein von PEM garantieren, auch wenn „PEM“ in ihnen nicht eindeutig definiert ist. Im Ergebnis-Teil werden dann mehr als 80%

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	PEM-Patienten berichtet, aus der Publikation geht nicht hervor, wie diese ermittelt wurden. Die psychiatrische Komorbidität lag bei knapp 50%. Der Stellenwert der in der PACE-Studie zur Ermittlung von PEM berichteten „London Criteria“ wird in der Übersicht der Diagnosekriterien vom IQWIG nicht erwähnt. Auch das IOM erwähnt diese Kriterien nicht [29], obwohl sie bereits in den 1990er Jahren entwickelt wurden. Die Verwendung in der PACE-Studie ist damit wissenschaftlich nicht begründbar. Es entspricht nicht den Regeln guter wissenschaftlicher Praxis, wenn neue Kriterien ohne Validitätsanalyse in einen laufenden Studienprozess eingeführt werden, zu denen nur eine unzureichende Datenlage besteht. Erst in 2017, also lange nach Publikation der PACE-Daten, erschien eine Arbeit von Sunnquist, in der die Geschichte der „London criteria“ dargestellt wird [30]. Hieraus wird deutlich, dass unklar ist, welche Definition die PACE-Gruppe angewendet hat. Zumindest ist die Verwendung der CCC- und NICE 2007-Kriterien in der PACE-Studie nicht umgesetzt worden, weshalb der in PACE berichtete PEM-Wert von >80% nicht nachvollziehbar ist. Wilshire et al. [26] geben einen Überblick über die Hintergründe der Re-Analyse der PACE-Studie und haben in einer umfangreichen Untersuchung die Original-Studiendaten (nach Freigabe über einen Freedom of Information Request, Zugangsdaten siehe Publikation) mit dem Studienprotokoll abgeglichen und kommen zu ernstzunehmenden Ergebnissen, die die Frage aufwerfen, welchen wissenschaftlichen Wert die PACE-Studie überhaupt hat: • Änderung des primären Endpunkts während der laufenden Studie nach vollständiger Datenerhebung. Die Publikation der Studie enthielt dieses geänderte primäre Outcome. Eine tabellarische Übersicht über Protokoll und publizierte Daten zeigen Wilshire et al. [26]. • Es existieren verschiedene Definitionen für „Heilung“ („recovery“) in Protokoll und Ergebnispublikation. Der bedeutendste Unterschied ist dabei, dass laut Protokoll für eine Heilung erforderlich war, drei verwendete Kriterienkataloge für ME/CFS (Oxford, CDC, London) gleichzeitig nicht mehr zu erfüllen, während in der Publikation von 2013 [31] ausreichend war, dass eines von diesen drei Kriterien nicht mehr erfüllt war. Daten, die dem Original-Protokoll entsprachen, wurden nicht publiziert.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*

	• Die PACE-Studie hatte lt. Protokoll 4 sekundäre Endpunkte, die auf objektiven Messwerten beruhten. In der ersten Publikation von 2011 wurde jedoch nur der Endpunkt des 6 Minuten-Gehtests veröffentlicht. Auffallend waren nicht nur die Ergebnisse für die Gehstrecke (hohe Drop-Out-Raten, nur 69% der GET komplettierte den Test im Vergleich zu 74% in der Kontrolle. Warum 31% der GET-Probandengruppe den Test nicht zu Ende bringen konnten, wird jedoch nicht diskutiert.
	Die anderen objektiven Outcome-Parameter wurde erst Jahre später veröffentlicht, ohne jedoch signifikante positive Ergebnisse für die Intervention zu zeigen [26].
	• Wilshire et al. berichten über einen statistisch signifikant höheren Anteil an „serious adverse events“, schweren Nebenwirkungen, in der GET-Gruppe [26].
	• Es gibt einen erheblichen Interessenkonflikt, da einer der Hauptautoren Beraterhonorare einer großen schweizerischen Rückversicherungsgesellschaft erhalten hat, die Berufsunfähigkeitsversicherungen kleinerer Versicherungsgesellschaften absichert.
	• der statistische Analyse-Plan wurde erst zwei Jahre später publiziert [32].
	• Im Ergebnis kommen Wilshire et al. zu folgenden Schlüssen:
	  o Die Werte für den im Protokoll definierten primären Endpunkt sind nicht signifikant, wenn die statistischen Analysen gemäß dem ursprünglichen Protokoll durchgeführt werden [26].
	  o Genesungsraten waren in allen Gruppen extrem niedrig, die von den Autoren der PACE-Studie postulierten Ursachen für den fehlenden Effekt im Langzeitverlauf sind nicht nachvollziehbar [26].
	  o Durch die Änderungen der Definition für Genesung („recovery“) nach Abschluss der Datenerhebung war es möglich, dass Patienten die Kriterien für Genesung mit niedrigeren Werten für physische Funktionen und Fatigue abschließen konnten, als ursprünglich als Einschlusskriterien definiert waren [26].
	  o Die subjektiven Endpunkte sind besonders kritisch unter dem Aspekt, dass die Probanden in den GET- und CBT-Gruppe im Rahmen der Interventionen durch Info-Materialien und Therapeuten besonders auf die positiven Effekte der Verfahren hingewiesen wurden mit Äußerungen wie „die wirksamste bekannte Therapie“. Außerdem bestand die CBT-Intervention

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	z.T. darin, sich nicht auf Symptome zu fokussieren, deren Bedeutung für den Patienten später erfragt wurde. Die in [26] zitierten Studiendokumente sind mittlerweile hier zu finden: [33]. o Ein einziges objektives Kriterium, der 6-Minuten-Gehtest, zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis, die geringe konkrete Ausprägung wird von Wilshire et al. [26] in Relation zu den viel besseren Trainingseffekten bei Herzinsuffizienz NYHA II gesetzt. o Obwohl während der 6 Monate vor Studienbeginn 83% der Teilnehmer berufstätig waren, war die Zahl der Personen, die finanzielle Unterstützung aus der öffentlichen Hand erhielt, nach Studienende in allen Gruppen größer. Abschließend sei hier hinzugefügt, dass es bei den Interventionen nicht um Symptombegrenzung im Rahmen einer schweren Erkrankung ging, sondern die Studienautoren waren/sind überzeugt – und das versuchten sie auch den Teilnehmenden deutlich zu transportieren – dass die Erkrankung lediglich durch „Angst vor Aktivität“ und Dekonditionierung ausgelöst würde, und dass GET „eine der effektivsten gegenwärtig bekannten Therapien“ sei [26] . Diese Ansicht wird schwerkranken Patienten auch in Deutschland immer wieder entgegengehalten. Im Gegensatz zu den wenigen berichteten Nebenwirkungen bei PACE, die nicht in Relation zur ausbleibenden Besserung gesetzt wurden, berichtet eine andere Übersichtsarbeit von einer hohen Zahl an Patienten, die nach GET eine Verschlechterung erlebten [34]. **<u>Vorgeschlagene Änderung:</u>** **Die PACE-Studie wird aufgrund der zahlreichen substanziellen Einschränkungen/Ergebnismanipulationen nicht in die Evidenzkartierung und damit in den IQWIG-Report einbezogen. Sie kann nicht in den Empfehlungsgrad „Anhaltspunkt für positiven Nutzen“ einbezogen werden.** <u>Anmerkungen zur GETSET-Studie:</u> Das Protokoll zu dieser Studie wurde 2016 veröffentlicht [35]. Es handelt sich um eine Untersuchung, ob die Ergebnisse zu GET aus früheren Studien in eine Art telemedizinische Intervention überführt werden können. Hierzu werden vorab „Beweise“ in Form der PACE-Studie für die Wirksamkeit von GET zitiert. Die unhaltbaren Ergebnisse der PACE-Studie wurden weiter oben ausführlich diskutiert.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Das von den Autoren von GETSET angeführte Cochrane Review 2016 wurde im Jahre 2019 zurückgezogen und ist nicht länger gültig. Hierzu liegt eine aktuelle Editorial Note vor: "This amended review is still based on a research question and a set of methods from 2002, and reflects evidence from studies that applied definitions of ME/CFS from the 1990s." [36]. Ferner wird ein Review von Castell zitiert [37] Die meisten der in dieser Meta-Analyse untersuchten Studien wurden ebenfalls in das zurückgezogene Cochrane Review eingeschlossen und von der NICE hinsichtlich ihrer Qualität als ungenügend beurteilt. Die drei exklusiv von Castell eingeschlossenen Studien zeichneten sich durch u.a. hohe Drop-Out-Raten in der Verum-Gruppe für GET aus. Insgesamt wurde ihre Studienqualität von Castell selbst als schlecht eingestuft. Die kurzfristigen Ergebnisse wurden 2017 im Lancet veröffentlicht [38]. Die bemerkenswerteste Eigenschaft der GETSET-Studie ist wohl, dass hier ebenso wie bei PACE keine Verblindung erfolgte und ausschließlich subjektive Endpunkte erfasst wurden. Es erfolgte jedoch auch keine objektive Kontrolle, wie gut die in der Interventions-Gruppe eingeschlossenen Patienten den Anweisungen tatsächlich Folge leisteten. Es fand also auch eine subjektive Einschätzung der tatsächlichen Adhärenz zum Studienprotokoll statt, was eine dritte Quelle für erhebliche Verzerrung war. Die objektive Erhebung z.B. mittels Schrittzähler wäre vergleichsweise einfach gewesen. Im Jahre 2021 folgte ein „Long term follow up" [39], für den später ein Corrigendum nachgereicht wurde [40]. Im Corrigendum heißt es: "…include a new statement which reads: 'There were no differences between interventions in primary outcomes at long-term follow up.' This is a substitute for: 'Guided graded exercise self-help (GES) may lead to sustained improvement in fatigue.'" Im Corrigendum wird also die Kernaussage der ursprünglichen Publikation komplett revidiert. Außerdem wird festgestellt: "most patients remained unwell at follow up; more effective treatments are required." Die GETSET Studie bietet daher – trotz vorliegender PEM bei allen Teilnehmern – keine Aussagekraft zu positiven Effekten von GET, bzw. GES. **<u>Vorgeschlagene Änderung:</u>** **Die GETSET-Studie wird aufgrund der erheblichen Unschärfe aufgrund eines Dreifach-Bias nicht in die Evidenzkartierung für eine kurzfristige Wirkung und damit in den IQWIG-Report einbezogen. Aus ihr kann nicht der Empfehlungsgrad „Anhaltspunkt für positiven Nutzen" hergeleitet werden.**

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	<u>Anmerkungen zur Janse 2018-Studie [14, 41]</u> Die Arbeitshypothese dieser Untersuchung war wie in anderen CBT-Studien das Krankheitsmodell, dass Fatigue und Behinderung durch Fatigue-spezifische Verhaltensweisen wie „Glauben“ und „Vermeidung“ aufrechterhalten werden. Dieses Krankheitsmodell wird durch die zahlreichen pathophysiologischen somatischen Befunde wie in Kapitel 4.2.2.4. dargestellt, widerlegt. Es sollte ermittelt werden, ob CBT-Verfahren auch internet-basiert angewendet werden können. Hierzu wurde jedoch kein Vergleich zu konventioneller CBT durchgeführt, sondern ein Vergleich zu einer Warteliste. Eine Langzeit-Untersuchung wurde nicht durchgeführt. Es wurden wiederum nur subjektive Endpunkte angewendet, Fragebögen wurden von Studienassistenten an Patienten zur Selbstbeantwortung verschickt. Auch hier findet sich eine Kombination aus subjektiven Endpunkten mit veralteten Diagnose-Kriterien sowie fehlender Verblindung. In der Übersicht der Patienteneigenschaften fällt auf, dass ca. 20% der Patienten eine psychiatrische Nebendiagnose haben, die in den angewendeten Fukuda-Kriterien als Ausschlusskriterium für ME/CFS gilt. **<u>Vorgeschlagene Änderung:</u>** **Die Janse-Studie wird aufgrund unzureichend definierter Einschluss-Kriterien (Fukuda mit gleichzeitiger psychiatrischer Diagnose), fehlender Verblindung und subjektiver Endpunkte nicht in die Evidenzkartierung einbezogen.** <u>Anmerkungen zum Chalder Fatigue Questionnaire</u> Das Chalder Fatigue Questionnaire ist weit verbreitet. Wie bei jeder Methode, die auf subjektiven Angaben beruht, ist es auch hier schwierig, eine Relation zu objektiven Parametern herzustellen. Uns sind keine Untersuchungen bekannt, die dieses darstellen. Auffallend in der Historie der Chalder Fatigue Scale ist die Modifikation zu Beginn ihrer Entwicklung. Von den ursprünglich 14 Fragen wurden 3 eliminiert [42], die besonders eine Unterscheidung zwischen psychisch bedingtem Erschöpfungsgefühl („haben Sie das Interesse an den Dingen, die Sie gewöhnt sind, verloren?“) und tatsächlich körperlicher/kognitiver Erschöpfung ermöglichen („Beginnen Sie Dinge ohne Schwierigkeiten, aber werden Sie schwächer, wenn Sie weitermachen? Finden Sie es schwieriger, das korrekte Wort zu finden?“).

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
4.4.5 S. 76 ff	<u>Anmerkungen zu den Entwürfen der Gesundheitsinformationen:</u> Die Entwürfe sind bereits fertiggestellt, obwohl die endgültige Evidenz noch nicht abschließend diskutiert ist. **<u>Vorgeschlagene Änderung:</u>** **Erstellung der Gesundheitsinformationen erst, wenn die endgültige Diskussion der Evidenzbewertung erfolgt ist.**
5.1 S. 99	<u>Anmerkungen zu den Methoden:</u> In der ausführlichen Studienkritik (s.o.) haben wir dargestellt, dass die Datengrundlage durch erheblich Schwächen der eingeschlossenen Studien derart stark verzerrt ist, dass eine Erhebung signifikanter Ergebnisse nicht zulässig ist. Eine Meta-Analyse von Studien mit erheblichen Schwächen führt nicht zu einer validen Aussage.
5.3 5.4 5.5 5.6 S. 100ff	<u>Anmerkungen zu den Charakteristika der eingeschlossenen Studien:</u> Eine ausführliche Studienkritik findet sich auf S. 10ff dieser Stellungnahme. Die eingeschlossenen Studien weisen derart signifikante Schwächen und Verzerrungen auf, dass eine Bewertung hinsichtlich einer positiven Wirkung der jeweiligen Intervention nicht möglich ist. **<u>Vorgeschlagene Änderung:</u>** **Die Konstatierung eines „Anhaltspunktes“ für eine positive Wirkung von CBT auf der Basis einer falschen Krankheitsauffassung der Patienten sowie von GET im Rahmen einer angenommenen, aber nicht nachgewiesenen Dekonditionierung ist nicht gerechtfertigt. Es wird geschlussfolgert, dass mit den vorliegenden Daten keine Aussagen zu diesen beiden Methoden gemacht werden können.**
6 S.151ff	<u>Anmerkungen zur Diskussion/Einordnung des Arbeitsergebnisses</u> CBT: Die Einschätzung, dass bei einer chronischen, derzeit nicht heilbaren Erkrankung es ein wesentlicher Mehrwert für Betroffenen sein kann, zu einem anderen/besseren Umgang mit ihrer Situation zu finden, unterstützen wir in dem Sinne, dass damit Maßnahmen zu Coping-Strategien gemeint sind.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
S. 156	GET: Zur Diskussion des Nutzens von GET sei auf unsere allgemeinen Anmerkungen auf S. 4 dieser Stellungnahme verwiesen. Pacing: Aus unserer Sicht ist es nicht möglich, aus der PACE-Studie Ergebnisse zum Pacing zu generieren. Wir postulieren vielmehr, dass in der PACE-Studie im Gruppenvergleich der 4 Arme besonders die Adaptive Pacing Gruppe durch interventionsbedingte Negativ-Fokussierung auf Symptome bei z.B. Führung des Aktivitätstagebuchs einen entgegengesetzten Effekt erleben wie die CBT-Probanden mit ihrer Instruktion, alles Negative auszublenden und nur auf Positives zu fokussieren, bzw. die SMC-Gruppe ohne mögliche Symptomfixierung. Aus Gründen der Logik halten wir es für nicht nachvollziehbar, dass einerseits die Existenz von PEM ein grundlegendes Symptom für ME/CFS ist, andererseits jedoch die Entstehung von PEM durch Überlastung kein Problem bei Verfahren sein soll, die eine im Verlauf steigende Belastung als methodenspezifisch ansehen und empfehlen. Das IQWiG konstatiert, dass die Intention eines Therapieverfahrens, hier CBT, keinen Einfluss auf die Nutzenbewertung hat. Das bestreiten wir. Es macht einen Unterschied, ob in einer Verhaltenstherapie die Patienten „lernen“ sollen, dass ihre Krankheit lediglich auf falschen Überzeugungen beruhe, oder ob es um Selbstfürsorge und Coping-Strategien geht. Diese Verfahren sind nicht austauschbar. Man übertrage diesen Gedankengang auf die Psycho-Onkologie. **Vorgeschlagene Änderung:** **Präzisierung des Anhaltspunktes für CBT in einen für CBT zur Krankheitsbewältigung, falls der Erkrankte dieses benötigt.** **Streichung der Empfehlung für GET.**
7 S. 159	**Vorgeschlagene Änderung:** **Überarbeitung des Kapitels entsprechend der Einzelkritik der Kapitel.**

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. McEvedy, C.P. and A.W. Beard, *Royal Free epidemic of 1955: a reconsideration.* Br Med J, 1970. **1**(5687): p. 7-11.
2. National Institute for Health and Care Excellence. *Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy) / chronic fatigue syndrome: diagnosis and management*. 2021; Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/resources/myalgic-encephalomyelitis-or-encephalopathychronic-fatigue-syndrome-diagnosis-and-management-pdf-66143718094021.
3. Rollnik, J.D., *[Chronic Fatigue Syndrome: A Critical Review].* Fortschr Neurol Psychiatr, 2017. **85**(2): p. 79-85.
4. Kindlon, T., *Reporting of harms associated with graded exercise therapy and cognitive behavioural therapy in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome.* Bull the IACFS/ME, 2011. **19**(2): p. 59-111.
5. Kindlon, T., *Do graded activity therapies cause harm in chronic fatigue syndrome?* J Health Psychol, 2017. **22**(9): p. 1146-1154.
6. Edwards, J., *PACE team response shows a disregard for the principles of science.* J Health Psychol, 2017. **22**(9): p. 1155-1158.
7. National Institute for Health and Care Excellence. *Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy) / chronic fatigue syndrome: diagnosis and management Appendix 3: Expert testimonies*. 2021 17.11.2022]; Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/evidence/appendix-3-expert-testimonies-pdf-333546588760.
8. Pheby, D.F.H., et al., *A Literature Review of GP Knowledge and Understanding of ME/CFS: A Report from the Socioeconomic Working Group of the European Network on ME/CFS (EUROMENE).* Medicina (Kaunas), 2020. **57**(1).
9. Nacul, L.C., 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**: p. 91.
10. Estevez-Lopez, F., 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).
11. Lim, E.J., et al., *Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME).* J Transl Med, 2020. **18**(1): p. 100.
12. National Institute for Health and Care Excellence. *Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy) / chronic fatigue syndrome: diagnosis and management [D] Identifying and diagnosing ME/CFS*. 2021 17.11.2022]; Available from:

https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/evidence/d-identifying-and-diagnosing-mecfs-pdf-9265183025.

13. National Institute for Health and Care Excellence. *Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy) / chronic fatigue syndrome: diagnosis and management [G] Evidence reviews for the non- pharmacological management of ME/CFS*. 2021 17.11.2022]; Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/evidence/g-nonpharmacological-management-of-mecfs-pdf-9265183028.

14. Janse, A., et al., *Efficacy of web-based cognitive-behavioural therapy for chronic fatigue syndrome: randomised controlled trial.* Br J Psychiatry, 2018. **212**(2): p. 112-118.

15. White, P.D., 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.* The Lancet, 2011. **377**(9768): p. 823-836.

16. Geraghty, K.J., *'PACE-Gate': When clinical trial evidence meets open data access.* J Health Psychol, 2017. **22**(9): p. 1106-1112.

17. Geraghty, K.J., *Further commentary on the PACE trial: Biased methods and unreliable outcomes.* J Health Psychol, 2017. **22**(9): p. 1209-1216.

18. Jason, L.A., *The PACE trial missteps on pacing and patient selection.* J Health Psychol, 2017. **22**(9): p. 1141-1145.

19. Kirke, K.D., *PACE investigators' response is misleading regarding patient survey results.* J Health Psychol, 2017. **22**(9): p. 1168-1176.

20. Lubet, S., *Investigator bias and the PACE trial.* J Health Psychol, 2017. **22**(9): p. 1123-1127.

21. Lubet, S., *Defense of the PACE trial is based on argumentation fallacies.* J Health Psychol, 2017. **22**(9): p. 1201-1205.

22. Marks, D.F., *Special issue on the PACE Trial.* J Health Psychol, 2017. **22**(9): p. 1103-1105.

23. Shepherd, C.B., *PACE trial claims for recovery in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome - true or false? It's time for an independent review of the methodology and results.* J Health Psychol, 2017. **22**(9): p. 1187-1191.

24. Stouten, B., *PACE-GATE: An alternative view on a study with a poor trial protocol.* J Health Psychol, 2017. **22**(9): p. 1192-1197.

25. Vink, M., *PACE trial authors continue to ignore their own null effect.* J Health Psychol, 2017. **22**(9): p. 1134-1140.

26. Wilshire, C.E., et al., *Rethinking the treatment of chronic fatigue syndrome-a reanalysis and evaluation of findings from a recent major trial of graded exercise and CBT.* BMC Psychol, 2018. **6**(1): p. 6.

27. Wilshire, C., *The problem of bias in behavioural intervention studies: Lessons from the PACE trial.* J Health Psychol, 2017. **22**(9): p. 1128-1133.

28. White, P.D., 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**: p. 6.

29. IOM, *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness*. 2015, Washington (DC): The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health.

30. Sunnquist, M., et al., *A Comparison of Case Definitions for Myalgic Encephalomyelitis and Chronic Fatigue Syndrome.* J Chronic Dis Manag, 2017. **2**(2).

31. White, P.D., et al., *Recovery from chronic fatigue syndrome after treatments given in the PACE trial.* Psychol Med, 2013. **43**(10): p. 2227-35.

32. Walwyn, R., 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**: p. 386.

33. Health, W.I.o.P. *PACE Trial*. 26.11.2022]; Overview about documents with relevance to the PACE Study e.g. patients´ booklets]. Available from: https://www.qmul.ac.uk/wiph/centres/centre-for-psychiatry-and-mental-health/research/pace-trial/.

34. Geraghty, K., M. Hann, and S. Kurtev, *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): p. 1318-1333.

35. Clark, L.V., 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): p. e70.

36. Soares-Weiser, K. *Publication of Cochrane Review: 'Exercise therapy for chronic fatigue syndrome'*. 2019; Available from: https://www.cochrane.org/news/cfs.

37. Castell BD, K.N., Moss-Morris RE, *Cognitive Behavioral Therapy and Graded Exercise for Chronic Fatigue Syndrome.* Clin Psych Sci Pract, 2011. **18**(No 4): p. 311-24.

38. Clark, L.V., 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): p. 363-373.

39. Clark, L.V., 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**: p. 110484.

40. Clark, L.V., 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**: p. 110542.

41. Janse, A., 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**: p. 137.

42. Chalder, T., et al., *Development of a fatigue scale.* J Psychosom Res, 1993. **37**(2): p. 147-53.

Literatur im Volltext:

[30]

A.1.8 Kinderklinik Garmisch-Partenkirchen gGmbH

Autorinnen und Autoren

- Aigner, Anna
- Eppler, Bruno
- Haas, Johannes-Peter
- Höfel, Lea
- Klaumünzer, Antje
- von der Beek, Jutta

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Haas, Johannes-Peter; Prof. Dr. med.
Höfel, Lea; Dr. rer. nat.
Klaumünzer, Antje; Dr. med.
von der Beek, Jutta
Aigner, Anna
Eppler, Bruno
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☒ **im Namen folgender Institution / Organisation: Kinderklinik Garmisch-Partenkirchen gGmbH** ☐ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Als Klinik verfügen wir über langjährige Erfahrungen im Umgang mit jugendlichen Patient*innen mit ME/CFS. Seit drei Jahren bieten wir das erste wissenschaftlich evaluierte stationäre Therapieprogramm für ME/CFS für diese Altersgruppe an, welches gemeinsam mit dem MRI Chronisches Fatigue Centrum für junge Menschen (MCFC) der Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin an der Technischen Universität München entwickelt wurde. Es ist uns ein Anliegen, basierend auf diesen Erfahrungen, zu den Ausführungen des IQWiG mit Empfehlung einer **gesteigerten Aktivierungstherapie (GET)** und der **kognitiven Verhaltenstherapie (CBT)** Stellung zu beziehen. Die den Ausführungen des IQWiG zugrundeliegende Evidenz für die genannten Therapieansätze ist gering, wie dies gut und übersichtlich in einem offenen Brief von 39 führenden Wissenschaftler*innen dargestellt wurde. Hier wurde auch darauf hingewiesen, dass die Empfehlungen des IQWiG im Widerspruch zum internationalen Konsens des NICE (Großbritannien), der Centers for Disease Control and Prevention (USA) und des European Network on ME/CFS (EUROMENE) stehen.

Unsere Bedenken gegenüber den empfohlenen Therapieformen basieren auf unserer **Erfahrung** in der Behandlung von Betroffenen mit ME/CFS, die wir im Rahmen des oben genannten Therapieprogrammes gewonnen haben. In diesem therapieren wir überwiegend leicht, moderat und deutlich betroffene Patient*innen, jedoch nicht Schwerstbetroffene, da diese durch den Wechsel in eine stationäre Umgebung, die Durchführung von Therapieangeboten und eine veränderte Alltagsstruktur krankheitsbedingt eine Verschlechterung ihres Gesundheitszustandes riskieren würden. Im Vorbericht wird mehrfach darauf hingewiesen, dass sich die Studienlage überwiegend auf leicht bis moderat betroffene Patient*innen bezieht. Es ist uns somit gut möglich, bezogen auf diese Zielgruppe unsere Erfahrungen zu teilen.

In der Kinderklinik Garmisch-Partenkirchen gGmbH werden seit 2020 Gruppen jugendlicher Patient*innen mit ME/CFS mit jeweils 5-6 Teilnehmer*innen über einen Zeitraum von 4-5 Wochen multimodal und interdisziplinär in einem stationären Setting behandelt. Insgesamt wurden bisher 12 Gruppen (65 Patient*innen) mit ME/CFS therapiert. Darüber hinaus führen wir ein spezielles stationäres Assessment zur Diagnosesicherung ME/CFS und zur Vermittlung erster Strategien durch.

Ein Team bestehend aus Ärzt*innen, Psycholog*innen, Pflegekräften, Physiotherapeut*innen, Ergotherapeut*innen, Sozialdienst, Therapeut*innen physikalischer Medizin und Lehrfachkräften behandelt die jungen Patient*innen bis zu einem Alter von 25 Jahren. Es hat sich gezeigt, dass eine Verschlimmerung der Symptomatik (post-exertionelle

Malaise, PEM) aufgrund von kognitiver, emotionaler und körperlicher Überforderung sehr schnell eintreten kann. Für Personen ohne ME/CFS ist es schwer nachvollziehbar, wie niederschwellig die Trigger sein können, um eine PEM auszulösen. Beispielhaft seien hier einige genannt: veränderter Tagesrhythmus, Licht, Geräusche, längere Gespräche (hier können schon 15 Minuten zu lang sein), aufrechtes Sitzen über mehr als zehn Minuten, neue Personen, Duschen, Haare kämmen, Sorgen, Essen zubereiten, Fernsehen.

Die jungen Patient*innen sind meist sehr bemüht, Therapieangebote wahrzunehmen und umzusetzen. Eine „Übermotivation“ führt in den meisten Fällen dazu, dass sie im Rahmen des therapeutischen Settings gebremst werden müssen. Ein täglicher interdisziplinärer Austausch ist nötig, um Therapieschwerpunkte, Dauer und Häufigkeit zu planen. Manchmal ist eine möglichst hohe Reizabschirmung mit vollständiger Therapiepause notwendig. Diese - für das Krankheitsbild typische - Belastungsintoleranz mit folgender post-exertioneller Malaise ist von ihrem Ausmaß sowohl für die Patient*innen als auch für das medizinisch geschulte Personal schwer voraussehbar und benötigt Erfahrung im Wahrnehmen von Frühwarnzeichen. Üblicherweise ist es zu spät, wenn man den Betroffenen ihre Erschöpfung und die Zunahme der Symptome anmerkt. Die Symptomatik erfordert höchste Flexibilität in der Tages- und Therapieplanung.

Im Vordergrund jeder therapeutischen Begegnung steht das Pacing: ein Erkennen und Wahrnehmen der eigenen individuellen und v.a. situationsgebundenen Belastbarkeit und der eigenen Belastungsgrenzen sowie von Maßnahmen zum Energiemanagement im Alltag. Die Umsetzung eines energieeffizienten Alltags mit Reduktion von Energieräubern und Steigerung von Energiespendern ist der nächste Schritt, welcher für viele Betroffene schwer umzusetzen ist. Diese Anpassung bedeutet eine deutliche Veränderung in der Alltagsgestaltung und das Ausmaß der Erkrankung und der damit verbundenen Lebenseinschränkungen werden häufig erst dann bewusst.

Als absolut kontraindiziert hat sich in diesem Prozess eine von außen festgelegte stufenweise Steigerung von Aktivitäten erwiesen. Durch Aktivierung, und sei sie auch noch so gering, kann es unserer Erfahrung nach sehr schnell zu einer Zustandsverschlechterung kommen - auch bei leicht bis moderat betroffenen Patient*innen, auf die sich hauptsächlich im Vorbericht berufen wird (z.B. Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse, S. 150). Hier besteht die Gefahr der Entwicklung einer wochen- und monatelangen Bettlägerigkeit. Wir raten somit dringend von einer **gesteigerten Aktivierungstherapie** ab und betonen nochmals das Pacing, welches einen individuellen und v.a. situationsgebundenen Umgang mit den eigenen Energiereserven beinhaltet.

Bezogen auf die Interpretation und der daraus ableitbaren Handlungsempfehlung bezüglich **Kognitive Verhaltenstherapie** in ihrer klassischen Form sind wir kritisch (z.B. Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse, S. 149). Patient*innen profitieren von psychologischen Gesprächen, in denen Themen wie Krankheitsbewältigung, Zukunftssorgen, Gedankenrumination oder ähnliches aufgegriffen werden. Im Fokus stehen aber auch hier Pacingstrategien. Erarbeitet werden in kurzen Einheiten emotionale und kognitive Energieräuber mit dem Ziel, diese in einem ersten Schritt zu erkennen und bei Bedarf zu verändern. Bezogen auf Krankheitsbewältigung und Zukunftsplanung wirkt ein akzeptanzbasierter Ansatz entlastend. Methoden wie Reizkonfrontation oder Modell-Lernen führen zügig zu einer Überforderung und somit eventuell zu einer Zustandsverschlechterung. Ziel für eine erfolgreiche kognitive Verhaltenstherapie ist es, sich über Kognitionen, welche möglicherweise unangemessen oder irrational sind, bewusst zu werden und diese zu verändern. Dieser dafür notwendige Prozess der intensiven Selbstbeobachtung erfordert viel Energie. Dies steht im Widerspruch zu der schnellen (gedanklichen sowie körperlichen) Erschöpfbarkeit von Patient*innen mit ME/CFS. Daher sehen wir in der psychologischen Behandlung von ME/CFS deutlich mehr unterstützende und teilweise direktivere Problemlösungsansätze indiziert, als dies in der kognitiven Verhaltenstherapie Standard ist. Außerdem erfordert die psychologische Behandlung mehr Zurückhaltung in konfrontativen Methoden und Zurückhaltung in der Wahrnehmung von intensiven, handlungssteuernden Emotionen, als dies allgemein in der kognitiven Verhaltenstherapie üblich ist.

Wichtig ist selbstverständlich, zu vermitteln, dass bspw. eine hohe gedankliche Beschäftigung mit der Erkrankung oder emotionale Belastungen Energien binden und somit zu einer Zustandsverschlechterung führen können. Zugleich muss deutlich werden, dass dies nicht auslösend und ursächlich für die Erkrankung ist. Das Vorliegen dysfunktionaler Kognitionen als Ursache der Erkrankung (wie beispielsweise bei einer Depression) ist bei ME/CFS nicht bekannt.

- Zusammenfassend **raten** wir basierend auf unseren Erfahrungen in einem interdisziplinären Team **dringend von der Empfehlung einer gezielt steigernden Aktivierungstherapie ab.**
- Psychologische Gespräche halten wir für wichtig, jedoch **nicht nach dem Modell der klassischen kognitiven Verhaltenstherapie.**

Wir wünschen uns, dass unsere Einschätzung neben den weiteren eingegangenen kritischen Stellungnahmen Beachtung findet und dass die Empfehlungen des IQWiG

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
überarbeitet werden.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

A.1.9 ME/CFS Elterntreff

Autorinnen und Autoren

- Center, Jessica
- Decker, Kerstin
- Decker, Stefan
- Halbig, Heidi
- Herzog, Barbara
- Hetfleisch, Diana
- Jäggi, Linda
- Manschwetus, Tanja
- Ritter, Susanne
- Rombach, Andrea
- Schmanns, Kirsten
- Wissinger, Dirk
- Zimmermann, Marika

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Ritter Susanne, Selbsthilfegruppenleiterin ME/CFS Elterntreff
Jessica Center
Heidi Halbig
Andrea Rombach
Tanja Manschwetus
Diana Hetfleisch
Kerstin und Stefan Decker
Dirk Wissinger
Marika Zimmermann
Barbara Herzog
Kirsten Schmanns
Linda Jäggi
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) x **im Namen folgender Institution / Organisation:** ☐ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
z. B. 3.4 (S.16)	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

Stellungsnahme IQWIG

Hiermit möchte ich auf ihre Darstellung von den Therapien GET und CET für ME/CFS und Long Covid gerne Stellung nehmen.

Sie sind der Meinung das diese Therapien zu empfehlen wären, auch mit einer geringen Ausführung zu Beginn der Erkrankung.

[redacted]

Schon die letzten Jahrzehnte wird immer wieder davon abgeraten. Von Herr Dr. Rowe, Dr. Ulrich Hill, Dr. … und auch vielen anderen wie der WHO.

Eine mobilisierende Therapie schadet beim Vorliegen einer Belastungs-intoleranz wie sie bei ME/CFS immer, bei Long Covid häufig besteht. Diese Therapien sind bei beiden Varianten nicht annehmbar. Jede noch so kleine Belastung kann den Zustand verschlechtern und das nicht nur auf Stunden sondern auch auf Tage oder Monate, womöglich auch dauerhaft. Deshalb sollte nach dem Menschenrechtsgesetz die unversehrte Gesundheit an erster Stelle stehen.

Ein Tag kann sich schon so auf die Gesundheit schlagen, das es nicht mehr möglich ist zu laufen, überhaupt aufzustehen- aber auch kognitive Belastungen (sprechen, lesen, hören) sind bereits zu viel. Erst wenn wirklich sicher ist das es keine Verschlechterung innerhalb 48-72 Stunden ergibt, kann langsam mit sehr kleinen Schritten, überhaupt an ein Sitzen an der Bettkante oder wieder an einen Toilettengang gedacht werden.

Es kann nicht sein, das ein Tag sich zur Verschlechterung auf Monate (womöglich bleibend) herauszieht, und niemand dies verhindert und einen Riegel davor schiebt. Das Erkrankte gegen Maßnahmen die Sie immer mehr schädigen ankämpfen müssen.

Mit freundlichem Gruß

SusanneRitter
ME/CFS Elterntreff

Dr. Nigel Speight (01) Dr. Malcom Hooper ME und Misshandlung CBT/kognitive Verhaltens-therapie und GET Graded Exercise Therapy (kontraproduktiv)

Dr. Hans Ullrich Hill (02), Psychiatrisierung von Patienten mit ME/CFS

ME/CFS (03) Skeptic, 27. Mai 2021. Übersetzung Zuiderzon, Herausgeber Abby, ME-gids. 2011. Charles Shepherd 2017 (04) Robin Brown (05)

01

Nigel Speight Paediatrician, Southlands, Gilesgate, Durham DH1 1QN, UK; speight@doctors.org.ukErhalten: 21. Mai 2020; Akzeptiert: 9. Juli 2020; Veröffentlicht: 14. Juli 2020 Zusammenfassung:

Healthcare2020

2112 von 8. Eine weitere Stufe besteht darin, eine überoptimistische Sicht auf die Wirksamkeit bestimmter Formen der „Behandlung“ zu haben, in der Regel der kognitiven Verhaltenstherapie (CBT) und / oder der abgestuften Bewegungstherapie (GET). Dies führt dazu, dass dem Patienten die Diagnose ME / CFS entzogen wird, wenn er nicht auf diese Managementstrategie reagiert oder wie so oft, wenn sich der Zustand des Patienten verschlechtert. Es ist besonders wahrscheinlich, dass GET zu einer solchen Verschlechterung führt. Anstatt die Schlussfolgerung zu ziehen, dass diese „Therapien“ falsch sind, ändert der Arzt die Diagnose häufig in eine Diagnose mit psychischer Ursache.

ME und Misshandlung

Zwei der häufigsten Interventionen Menschen mit ME sind empfohlen (oder gezwungen oder gezwungen), an kognitiven Verhaltenstherapie (CBT) und Graded Exercise Therapy (GET) teilnehmen.

Der verursachte Schaden ist oft sehr schwer und kann entweder langfristig oder dauerhaft sein. Daher behandeln einige Patienten nach wie vor fünf, zehn, fünfzehn oder mehr JAHREN die schweren körperlichen Auswirkungen von unangemessenen Ratschlägen zur Ausübung (oder formalen GET-Programmen), und für einige Patienten scheint dieser Schaden dauerhaft zu sein.

Zusätzlich zu dem Risiko eines Rückfalls wurden plötzliche Todesfälle bei einem kleinen Prozentsatz von ME-Patienten nach dem Training berichtet. Wie Dr. Elizabeth Dowsett, erklärt; 20% haben eine progressive und häufig nicht diag-nostizierte Degeneration des Herzmuskels, die nach dem Training zu einem plötzlichen Tod geführt hat.

Im Jahr 2004 stellte eine Umfrage unter schwer betroffenen ME-Patienten fest, dass abgestufte körperliche Betätigung bei weitem die einzige schädliche Behandlung war, die sie durchgeführt hatten. Eine schockierende 82% berichtet, dass es ihren Zustand verschlechtert hatte. Eine erhebliche Anzahl der Befragten gab an, dass sie vor GET nicht stark betroffen waren. Daher sollte GET für ME-Patienten mit Schwere nicht als sicher angesehen werden. Abgestufte Übung

kann das authentische ME nicht verbessern; Behinderte Patienten, die sich mit Bewegung verbessern, qualifizieren sich nicht für eine Diagnose von authentischem ME

Die Wirkung der kognitiven Verhaltenstherapie (CBT) auf Patienten mit ME variiert je nach Art der verwendeten CBT und der Schwere der ME Diese Intervention ist bestenfalls nutzlos, aber CBT, die darauf abzielt, eine körperlich kranke Person davon zu überzeugen, dass sie keine körperliche Störung haben, ist respektlos, unangebracht und grausam.

CBT und GET sind bestenfalls nutzlos und im schlimmsten Fall für Myalgische-Enzephalomyelitis-Patienten äußerst schädlich.

Trotzdem werden Menschen mit ME routinemäßig diese "Behandlungen" empfohlen, während sie gleichzeitig sicher sein können, dass sie absolut sicher sind. Diese Interventionen werden ME-Patienten nicht nur auf freiwilliger Basis angeboten; viele wurden als psychiatrische Patienten gegen ihren Willen behandelt
(oder gegen den Willen der Eltern von Kindern mit ME). In manchen Fällen ist es die Bedingung, medizinische Versicherungsansprüche zu erhalten, dass ME-Patienten zuerst einer "Rehabilitation" unterzogen werden, wie z. B. CBT- und GET-Programmen. Dies gilt auch für staatliche Wohlfahrtsansprüche, insbesondere in Großbritannien, wie Professor Malcolm Hooper erklärt:

Es ist auch von großer Besorgnis, dass so viele ME-Patienten NUR "Behandlungen" wie CBT und GET angeboten werden-, während der Zugang zu einer grundlegenden angemessenen medizinischen Versorgung verhindert wird. Von den 25% der
Patienten, die schwer von der Krankheit betroffen sind (und bettgebunden und hausgebunden sind), haben die meisten überhaupt keinen Kontakt zum Gesundheits-dienst, da sie zum Beispiel nur selten Hausbesuche erhalten können.

Vielen Betroffenen wird auch die grundlegende Sozialhilfe verweigert, auf die sie Anspruch haben. Somit wird ein erheblicher Prozentsatz von sehr körperlich kranken und verletzlichen ME-Patienten einfach zu Hause ohne medizinische
Versorgung oder Sozialhilfe oder soziale Unterstützung leiden und sterben.
Von Professor Malcolm Hooper

ME-Patienten werden routinemäßig von unserem medizinischen System, der Regierung, den Medien und oft auch von Freunden und Familienmitgliedern missbraucht.

Den Patienten wird oft die Grundversorgung und die Sozialhilfe verweigert. Der medizinische Missbrauch ist ein ernstes Problem, da die am häufigsten empfohlenen "Behandlungen" für mich völlig unangemessen und schädlich sind und eine ZERO-Chance auf Erfolg haben. Noch schlimmer ist, dass Patienten oft nicht die Wahl haben, an solchen (schrecklichen) Programmen teilzunehmen, und können gezwungen oder dazu gezwungen werden, an ihnen teilzunehmen. In vielen Fällen sind die Patienten seit Jahren oder Jahrzehnten weitaus kranker und es gab Todesfälle.

Was Menschen mit Myalgischer Enzephalomyelitis passiert, ist eine grobe Verletzung der grundlegenden Menschenrechte.

Der verursachte Schaden ist oft sehr schwer und kann entweder langfristig oder dauerhaft sein. Daher behandeln einige Patienten nach wie vor fünf, zehn, fünfzehn oder mehr JAHREN die schweren körperlichen Auswirkungen von unangemessenen Ratschlägen zur Ausübung (oder formalen GET-Programmen), und für einige Patienten scheint dieser Schaden dauerhaft zu sein.

Zusätzlich zu dem Risiko eines Rückfalls wurden plötzliche Todesfälle bei einem kleinen Prozentsatz von ME-Patienten nach dem Training berichtet. Wie Dr. Elizabeth Dowsett, erklärt; 20% haben eine progressive und häufig nicht diag-nostizierte Degeneration des Herzmuskels, die nach dem Training zu einem plötzlichen Tod geführt hat.

Im Jahr 2004 stellte eine Umfrage unter schwer betroffenen ME-Patienten fest, dass abgestufte körperliche Betätigung bei weitem die einzige schädliche Behandlung war, die sie durchgeführt hatten. **Eine schockierende 82% berichtet, dass es ihren Zustand verschlechtert hatte. Eine erhebliche Anzahl der Befragten gab an, dass sie vor GET nicht stark betroffen waren.** Daher sollte GET für ME-Patienten mit Schwere nicht als sicher angesehen werden. Abgestufte Übung kann das authentische ME nicht verbessern;Behinderte Patienten, die sich mit Bewegung verbessern, qualifizieren sich nicht für eine Diagnose vonauthentischem ME

Die Wirkung der kognitiven Verhaltenstherapie (CBT) auf Patienten mit ME variiert je nach Art der verwendeten CBT und der Schwere der ME Diese Intervention ist bestenfalls nutzlos, aber CBT, die darauf abzielt, eine körperlich kranke Person davon zu überzeugen, dass sie keine körperliche Störung haben, ist respektlos, unangebracht und grausam.
USA Khan Ben usw...
Man sollte Ärzten glauben schenken die mit ME/CFS Erkrankten zu tun hatten.

S Erkrankten zu tun hatten.

01

Fallberichte Starke ME bei Kindern

Nigel Speight Paediatrician, Southlands, Gilesgate, Durham DH1 1QN, UK; speight@doctors.org.ukErhalten: 21. Mai 2020; Akzeptiert: 9. Juli 2020; Veröffentlicht: 14. Juli 2020

Zusammenfassung: Ein aktuelles Problem in Bezug auf myalgische Enzephalomyelitis / chronisches Müdigkeitssyndrom (ME / CFS) ist der große Anteil der Ärzte, die entweder nicht ausgebildet sind oder sich weigern, ME / CFS als echte klinische Einheit anzuerkennen, und dies daher nicht diagnostizieren. Ein weiteres Problem besteht darin, dass sich die meisten derzeit verfügbaren klinischen Studien und Forschungsstudien zu ME auf Patienten konzentrieren, die ambulant und klinikfähig sind, und dass nur sehr begrenzte Daten zu Patienten vorliegen, die sehr schwer sind (hausgebunden oder bettlägerig), obwohl sie eine geschätzte 25% aller ME / CFS-Fälle. Dieser Autor verfügt über persönliche Erfahrung in der Behandlung und Beratung zahlreicher Fälle von schwerer pädiatrischer ME und bietet eine Reihe von Fallberichten zu Einzelfällen an, um verschiedene Punkte in Bezug auf die klinische Darstellung zusammen mit allgemeinen Grundsätzen einer angemessenen Behandlung zu veranschaulichen. Schlüsselwörter: Myalgische Enzephalomyelitis (ME) ;; Chronisches Müdigkeitssyndrom (CFS); Schweres Ich; Sehr schweres ME, postexertionales Unwohlsein (PEM); Fabrizierte und induzierte Krankheit; Kognitive Verhaltenstherapie, abgestufte Bewegungstherapie; Pervasives Ablehnungssyndrom; Immunglobulin 1.

Definitionen Empirisch kann man davon ausgehen, dass eine schwere myalgische Enzephalomyelitis / ein chronisches Müdigkeitssyndrom (ME / CFS) einen Patienten betrifft, der die meiste Zeit ans Haus gebunden und bettlägerig ist und ungefähr 5–15% der normalen Kapazität aufweist. Es gibt auch noch weniger glückliche Patienten Völlig bettlägerig, leiden unter extrem unangenehmen Symptomen und benötigen Pflege, um alle ihre Bedürfnisse nach Ernährung und persönlicher Hygiene zu erfüllen. Dies kann als sehr schwere ME bezeichnet werden, und die Funktionsfähigkeit des Patienten beträgt weniger als 5%. Paradoxerweise ist es schwierig, das kardinale diagnostische Merkmal von ME / CFS, Post-Exertional Malaise (PEM), bei sehr schwer betroffenen Patienten hervorzurufen ist kaum zur geringsten Anstrengung fähig. Wie bei allen ME-Patienten gibt es jedoch in der Regel Anzeichen für eine Verschlechterung bereits nach geringfügigen Belastungen wie Licht, Schall, Geruch oder Bewegung. Überempfindlichkeiten gegen verschiedene Arten von Reizen können zu einer „sensorischen Überlastung“ führen und zu einem „Crash“ führen - einer Zeit der Immobilisierung der geistigen oder körperlichen Behinderung -, selbst bei Patienten, die normalerweise nicht sehr stark betroffen sind [1]. Diese in der Gruppe sind „nur“ ”Stark betroffene Erfahrung PEM in deutlichem Maße, oft in Bezug auf erhöhte Intensität der Schmerzen.2. Probleme und Herausforderungen für Patienten mit schwerer ME / CFSPatienten mit ME haben häufig unter Unglauben ihrer medizinischen Begleiter gelitten, und selbst die Schwerbetroffenen sind nicht vor diesem Unglauben geschützt. Dieser Unglaube kann auf mehreren verschiedenen Ebenen wirken. Die erste Ebene ist, wenn der Arzt nicht glaubt, dass ME / CFS überhaupt als organische Krankheit existiert. Dies kann zu einer unangemessenen Überweisung an Psychiater und dann zu schädlichen Managementplänen führen. Die nächste Stufe besteht darin, dass der Arzt akzeptiert, dass ME / CFS existiert, aber nicht glaubt, dass ein bestimmter Patient es hat. Healthcare2020 2112 von 8. Eine weitere Stufe besteht darin, eine überoptimistische Sicht auf die Wirksamkeit bestimmter Formen der „Behandlung“ zu haben, in der Regel der kognitiven Verhaltenstherapie (CBT) und / oder der abgestuften Bewegungstherapie (GET). Dies führt dazu, dass dem Patienten die Diagnose ME / CFS entzogen wird, wenn er nicht auf diese Managementstrategie reagiert oder wie so oft, wenn sich der Zustand des Patienten verschlechtert. Es ist besonders wahrscheinlich, dass GET zu einer solchen Verschlechterung führt. Anstatt die Schlussfolgerung zu ziehen, dass diese „Therapien“ falsch sind, ändert der Arzt die Diagnose häufig in eine Diagnose mit psychischer Ursache. Die letzte Stufe ist, wenn der Arzt ME / CFS in einem Stadium diagnostiziert, in dem es noch leicht oder mittelschwer ist, und dann Der Zustand des Patienten verschlechtert sich in dem Maße, in dem er schwerwiegend wird. Der Arzt kann dann das Vertrauen in die ursprüngliche Diagnose verlieren und diese in eine psychologische Diagnose wie das PervasiveRefusal-Syndrom (wie in Fall A unten) ändern. Wenn der Patient mit schwerem ME / CFS einem solchen Unglauben ausgesetzt ist, führt dies natürlich zu einer Beleidigung der Verletzung. 2. Das schlimmste Szenario ist, wenn der Kinderarzt aufgrund einiger der oben genannten Arten des Unglaubens eine vorläufige Diagnose der fabrizierten und induzierten Krankheit (FII) stellt und den Patienten an SocialServices als einen Fall verweist, der geschützt werden muss. Dies kann zu Drohungen führen, den Jugendlichen aus seiner Familie zu entfernen. Dies ist in Großbritannien derzeit zunehmend in Mode. 3. Herausforderungen für den Arzt bei schwerem ME / CFSWenn der Arzt noch nie zuvor einen Fall von schwerem ME / CFS gesehen hat, besteht, wie dies häufig der Fall ist, eine natürliche Tendenz zur Panik und zur Sorge, dass der Patient sterben könnte, oder Darüber hinaus kann der Arzt ein Gefühl der Hilflosigkeit verspüren, ohne dass offensichtliche therapeutische Optionen zur Verfügung stehen. Diese Emotionen können dazu führen, dass der Arzt eine Vermeidungsstrategie anwendet und sich weigert, zu akzeptieren, dass er / sie eine Sorgfaltspflicht hat. Der Patient und bedauerlicherweise viele Patienten mit schwerem ME / CFS leiden unter nahezu völliger Vernachlässigung durch ihre Ärzte. Alternativ kann der Arzt versuchen, auf unangemessenen „Behandlungsstrategien“ wie CBT oder GET zu bestehen. Keine der Behandlungsformen wurde bei schwerer oder sehr schwerer

Bevölkerung untersucht. Insbesondere in den schweren Fällen ist eine strikt erzwungene GET fast immer ernsthaft schädlich. Die aktuellen NICE-Richtlinien (2007) empfehlen GET in Severe ME nicht ausdrücklich [3] . 4. Mögliche klinische Merkmale von schwerem und sehr schwerem ME / CFS • Minimale Energieniveaus, die dazu führen, dass der Patient ans Haus gebunden oder bettlägerig ist; • Lähmung; • Starke generalisierte anhaltende Schmerzen; • Starke anhaltende Kopfschmerzen; • Hyperästhesie / extreme Berührungsempfindlichkeit; • Bauchschmerzen , schlimmer nach dem Essen - dies kann so schwerwiegend sein, dass es die Ernährung beeinträchtigt: • Schlafstörungen, mögliche Hypersomnolenz oder Schlafstörungen aufgrund von Schmerzen und Kopfschmerzen; • Hauptprobleme bei der Wahrnehmung, Konzentration und dem Kurzzeitgedächtnis; • Extreme Lichtempfindlichkeit und • Mehrfache chemische Empfindlichkeiten • Probleme beim Essen und Trinken - Dies kann entweder auf allgemeine Schwäche oder auf tatsächliche Dysphagie zurückzuführen sein, und dies kann eine Sondenernährung erforderlich machen. • Aphonie (Mechanismus unklar). • Myoklonische Rucke. • Inkontinenz. 5. Allgemeine Punkte in Bezug auf den Einfluss von Symptomen auf die Lebensqualität Es wurde geschätzt, dass die Schwere des Leidens bei Patienten mit den oben genannten Symptomen tatsächlich schlimmer sein kann als bei Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen wie Multipler Sklerose und Krebs [4] Der Schweregrad der Lichtempfindlichkeit kann ein weiterer Auslöser für Unglauben sein, da es für den Arzt möglicherweise schwierig ist zu akzeptieren, dass der Patient nicht nur in einem abgedunkelten Raum liegen muss, sondern zusätzlich einen Augenschutz tragen muss. Die Bauchschmerzen können so stark sein, dass sie stören mit der Ernährung, und einige Fälle sind auf eine zusätzliche Komplikation zurückzuführen, Mast Cell Activation Disorder [5]. Dies war wahrscheinlich für einige Todesfälle verantwortlich. Die spezifische Behandlung von MCAS umfasst orales Cromoglycat und Antihistaminika. Natürlich schützt eine einfache Behandlung mit ME / CFS nicht vor anderen Ursachen für postprandialabdominale Schmerzen wie dem medianen Arcuate-Ligament-Syndrom (MALS) [6] oder Helicobacter pylori-Gastritis. 6 . Mein erster schwerer Fall Ich werde dies ausführlich beschreiben, da ich jeden Fehler in dem Buch gemacht habe. Als ich das erste Mal sah, war dieses 13-jährige Mädchen nur mäßig schwer und gut genug, um meine Klinik zu besuchen. Einige Monate später erlitt sie eine deutliche Verschlechterung, wahrscheinlich aufgrund einer Virusinfektion. Sie war bettlägerig und litt unter vielen der oben aufgeführten Symptome. Sie hatte deutlich Antikörper gegen Coxsackie B (1: 520) erzeugt, die über ein Jahr auf diesem Niveau erhöht blieben Mein erster Fehler war, in Panik zu geraten und zu glauben, ich hätte mich bei meiner Erstdiagnose geirrt. Dementsprechend bat ich einen Kollegen eines Immunologen in unserem regionalen Krankenhaus um eine zweite Meinung, da er mir zuvor bestätigt hatte, dass er „daran geglaubt“ habe ME / CFS. Das Mädchen und ihre Eltern waren über die Überweisung beunruhigt, da es sich um eine 20- Meilen-Reise handelte, und sie wussten instinktiv, dass dies für sie unangenehm sein und sie möglicherweise noch schlimmer machen würde. Ich ließ meine Kollegin versprechen, dass sie am selben Tag und am selben Tag gesehen werden würde Die Immunologin machte den gleichen Fehler wie ich und bat um eine zweite und dritte Meinung, so dass sie drei Tage im regionalen Krankenhaus blieb, zahlreiche Untersuchungen durchführte und von zahlreichen Ärzten gesehen und untersucht wurde. Ein Neurologe bestand darauf, dass sie aus dem Bett steigen und für ihn gehen musste. (Ein Jahr später, im Alter von 14 Jahren, schrieb sie ihm einen würdigen Vorwurfsbrief, auf den er die Gnade hatte zu antworten.) Es wurde keine neue Diagnose gestellt und sie durfte nach Hause, da die gesamte Übung für sie negativ war. Die ganze Erfahrung war für sie so traumatisch, dass sie 2-3 Jahre brauchte, um mir und ihren Eltern richtig zu vergeben. Ich machte weiterhin ähnliche Fehler, indem ich einen erfahrenen Hausarzt mit besonderem Interesse an ME / CFS fragte. Ich kannte ihn als einen guten und freundlichen Arzt, aber für den Fall, dass er sie weiter verärgerte, indem er darauf bestand, in ihre Fundi zu schauen und dann über eine ähnliche Patientin sprach, die er einmal hatte und die gestorben war. Als nächstes verärgerte sie die Bezirkskrankenschwester, die hereinkam. Der Hausarzt berief dann ein Treffen ein, bei dem

sich der Gesundheitsbesucher (Kinderkrankenschwester) fragte, ob dies alles auf sexuellen Missbrauch durch den Vater zurückzuführen sein könnte, wenn sie sich bemühte, jeden Tag zu Fuß zu gehen seine Tochter. Dies wurde gebührend berücksichtigt, in den Protokollen aufgezeichnet und die Protokolle an die Familie gesendet, um ihre vorhersehbare Empörung zu erkennen. Die wichtigste Lektion, die ich aus all dem gelernt habe, war, wie viele Möglichkeiten es gibt, einen schwerkranken ME-Patienten zu verärgern, und das muss man sein proaktiver Schutz des Patienten, insbesondere vor anderen Fachleuten und ungläubigen Freunden und Verwandten. Für Fachkräfte, die von „Furor Therapeuticus“ betroffen sind, dh das Gefühl, etwas tun zu müssen, ist es besser, sich daran zu erinnern, dass es keine nachgewiesene Heilbehandlung gibt, und dass sie sich vielleicht auf das Element „Do No Harm“ im hippokratischen Eid konzentrieren sollten. In diesem Fall gewann ich mit Hilfe eines neuen Hausarztes allmählich das Vertrauen meines Patienten zurück. Er und ich teilten uns die Hausbesuchspflichten und gingen abwechselnd alle 4 Wochen oder so. In den nächsten sechs Monaten verschlechterte sie sich weiter und es fiel ihr zunehmend schwer, zu essen und zu trinken. Mein nächster Fehler bestand darin, ihren Einwänden gegen die Sondenernährung zu lange nachzugeben. Nachdem sie sie endgültig überzeugt hatte, wurde das Leben für alle viel besser. Aufgrund des Beweises, dass Immunglobulin eine wirksame Therapie sein könnte, wurde sie 12 Monate lang monatlich durch intramuskuläre Injektion behandelt. Sie erholte sich sehr langsam und die Sondenernährung wurde nach 3 Jahren eingestellt. Sie erholte sich weiter und 20 Jahre später hat sie einen Vollzeitjob und arbeitet zu 95% im Normalfall. Die letzte Lektion, die man aus diesem Fall lernen kann, ist, dass eine praktisch vollständige Genesung auch in schweren Fällen möglich ist, und man kann diese Tatsache nutzen, um Hoffnung für andere ähnlich betroffene Patienten aufrechterhalten. 7. Mein zweiter schwerer Fall Dieser Fall ist bemerkenswert, da er zeigt, wie viel besser die Dinge laufen können, wenn die oben genannten Lektionen gelernt wurden. Wieder war die Patientin ein 13-jähriges Mädchen. Ihre Präsentation war insofern ungewöhnlich, als sie akut mit starken Lendenschmerzen auftrat, die schlimm genug waren, um mit einer vermuteten Diagnose einer Nierenkolik aufgenommen zu werden. Diese Diagnose wurde ausgeschlossen (ich denke jetzt, dass diese Krankheit mit einer Form der Bornholm-Krankheit begann - die Rekonvaleszenztiter gegen Enterovirus waren deutlich erhöht). Es stellte sich bald heraus, dass sie mehrere zusätzliche schwere Symptome hatte, einschließlich einer totalen Prostration zusammen mit Photophobie, generalisierten Schmerzen und Hyperästhesie. Sie erhielt daher eine vermutete Diagnose von ME / CFS. Sie wurde so schnell wie möglich nach Hause entlassen und musste für das nächste Jahr rund um die Uhr von ihrer Mutter gepflegt werden, die selbst Krankenschwester war. Die Sondenernährung wurde früh begonnen, um eine gute Wirkung zu erzielen. Amitriptylin und Carbamazepin wurden gegen ihre Schmerzen getestet und Immunglobulin verabreicht. Nach 12 Monaten begann sie sich zu verbessern, und dann beschleunigte sich ihre Verbesserungsrate. Am Ende von zwei Jahren hatte sie sich vollständig erholt und ist danach nie wieder zurückgefallen. 8. Mein schwerster Fall Fünf Jahre später stellte sich ein weiteres 13-jähriges Mädchen vor. Sie war extrem krank, und ich hatte das Gefühl, ich musste mich von einem Kollegen für eine zweite Meinung sehen lassen und eine schnelle kraniale MRT durchführen lassen. Beide ereigneten sich ohne die Notwendigkeit einerKrankenhauseinweisung. In den folgenden Wochen lag sie regungslos und hatte starke Schmerzen, und die Atmung war so flach, dass ich befürchtete, sie würde sterben. Auf Sondenernährung und Immunglobulin wurde schon früh zurückgegriffen. Zusätzlich fügte ich Clarithromycin hinzu, aufgrund der Arbeit von Garth Nicolson aus den USA [7], in der er zeigte, dass einige Fälle von ME / CFS auf atypische Organismen einschließlich Mycoplasmen zurückzuführen sind. Sie blieb die nächsten 9 Monate in diesem Zustand, und ihre Mutter sorgte für die totale Pflege. Nach neun Monaten wechselte ich das Clarithromycin zu Doxycyclin, mit der Begründung, dass es möglicherweise möglich sei, dass sie eine Form der Lyme-Borreliose habe. Von dieser Zeit an verbesserte sie sich stetig und innerhalb von 12 Monaten hatte sie sich vollständig erholt. Bei der Nachuntersuchung 12 Jahre später

hatte sie keine Rückfälle erlitten und war nun die gesunde Mutter, eines gesunden Kindes. Ich bin nicht sicher, ob man aus diesem Fall zu viele Schlussfolgerungen ziehen sollte. Es deutet jedoch darauf hin, dass der totale therapeutische Nihilismus nicht der einzige Ansatz ist und dass man, wenn man sich therapeutische Optionen vorstellen kann, die wahrscheinlich harmlos sind, die Pflicht hat, sie in Betracht zu ziehen. 9. Überblick und Diskussion dieser Fälle Es ist vielleicht ein Zufall, dass sich alle diese Fälle gut erholt haben, und dies kann ein Beweis für die Wirksamkeit von Immunglobulin sein, für das weitere Studien angezeigt zu sein scheinen. Viele Fälle sind jedoch nicht so glücklich und bleiben viele Jahre lang schwer oder sehr schwer betroffen. Es ist vielleicht wichtig, die Bedeutung einer frühzeitigen Diagnose hervorzuheben, damit von Anfang an die richtigen Ratschläge gegeben werden können. Mit anderen Worten, es ist wichtig, diejenigen Definitionen zu ignorieren, die eine Behebung der Symptome von 6 Monaten erfordern, bevor dem Patienten die Diagnose gestellt werden kann. Wie so viele „Gold Standarddefinitionen“ sind eher für diejenigen gedacht, die Forschung betreiben, als für die tägliche klinische Praxis. Der richtige Rat ist, sich im frühen akuten Stadium der Krankheit auszuruhen, anstatt zu versuchen, den Ausweg eines Menschen zu bekämpfen. Ein weiterer Faktor, der kann zu Verzögerungen bei der Diagnose führen, da der Arzt das Bedürfnis verspürt, eine Vielzahl anderer Erkrankungen auszuschließen. Es ist vielleicht besser, eine frühzeitige Diagnose von ME unter Berücksichtigung der hohen Wahrscheinlichkeit zu stellen und dabei offen für die Zukunft zu sein. ME sollte als positive klinische Diagnose angesehen werden, die auf einer sorgfältigen Anamnese und nicht auf einer Ausschlussdiagnose beruht. 10. Der Wert eines Hausbesuchs durch den Arzt Das Ausmaß der Herausforderung, die sich aus einem Fall von schwerer ME ergibt, kann bei einigen Ärzten zu einer Vermeidungsreaktion führen. Viele Patienten werden sowohl von ihren Hausärzten als auch von lokalen und regionalen Spezialisten praktisch verlassen. In Großbritannien scheint die Praxis der Hausbesuche sowohl bei Allgemeinärzten als auch bei Krankenhausberatern zurückgegangen zu sein. Dies scheint bedauerlich zu sein, insbesondere im Fall von Severe ME. Die oben genannten Fälle schienen alle von den laufenden Hausbesuchen zu profitieren, die sie erhielten, sowohl formale Unterstützung als auch symptomatische Behandlung. Leider liegen viele Fälle von schwerem ME zu Hause, ohne seit vielen Jahren einen Arzt aufgesucht zu haben. 11. Symptomatische und unterstützende Behandlung Dies ist ein Bereich, in dem die Kunst der Medizin zur Geltung kommt. Individuelle Unterschiede in der Reaktion auf das Ansprechen sind häufig, und der beste Ansatz ist die Politik einer vorsichtigen therapeutischen Studie. Zu den Symptomen, die Versuche zur Linderung verdienen, gehören: • Schmerzen - Es wird angenommen, dass es sich um neuropathische Symptome handelt. Zu den Medikamenten, die ausprobiert werden können, gehören Antikonvulsiva und trizyklische Antidepressiva wie Amitriptylin (die auch beim Schlafen helfen können). Sehr schwere Fälle verdienen Opiate. • Schlaf - hier ist es gerechtfertigt, Hypnotika und / oder Melatonin zu verwenden, um die Dauer und Qualität des Schlafes zu erhöhen und die wachen Stunden der Schmerzen zu verringern. • Kopfschmerzen - hier ist es wichtig zu sehen, ob einige der Kopfschmerzen haben einen Migräne-Ursprung. In diesem Fall können prophylaktische Medikamente und / oder Ernährungsumstellungen hilfreich sein. • Gleichzeitige Krankheiten - ME / CFS schützt nicht vor diesen, und ein unterstützender Hausarzt, der Hausbesuche durchführen möchte, ist Gold wert. Da der Patient zu unwohl ist, um an der GP-Operation teilnehmen zu können, ist dies die einzige Möglichkeit, Episoden interkurrenter Infektionen wie Mandelentzündung und Otitismus zu behandeln. • Depression - Natürlich können stark betroffene ME-Patienten als Folge ihres Zustands an Depressionen leiden (ich bin es) überrascht, wie wenige es tatsächlich tun). Der vorsichtige Einsatz von Antidepressiva in ausgewählten Fällen kann sich lohnen. 12. Vorsicht in Bezug auf die Dosierung Die meisten ME-Patienten scheinen ungewöhnlich empfindlich auf eine Vielzahl von Arzneimitteln zu reagieren und entwickeln bei relativ niedrigen Dosen Nebenwirkungen. Dementsprechend ist es ratsam, mit sehr niedrigen Dosen zu beginnen und mit aller Vorsicht nach oben zu titrieren. Weitere Hinweise zu Arzneimittellisten und geeigneten Dosen finden Sie im Pediatric Primer onME / CFS bei

Kindern und Jugendlichen [8]. 13. Die Rolle der Physiotherapie Nachdem bereits die tatsächlichen Gefahren einer aktiven Physiotherapie / GET hervorgehoben wurden, muss festgestellt werden, dass eine sanfte Physiotherapie und Massage eine Rolle spielt, die passive Bewegungen umfasst, um das Risiko von Gelenkkontrakturen und Venenthrombosen zu verringern. 14. Das Osteoporoserisiko Bei diesen Patienten besteht ein Osteoporoserisiko, da sie über einen längeren Zeitraum bettlägerig sind. Die Verwendung von Bisphosphonaten sollte erwogen werden, ohne darauf zu bestehen, dass im Krankenhaus ein Knochendichtescan durchgeführt wird. 15. Vitamin-D-Mangel Während einer längeren Bettruhe in einem abgedunkelten Raum besteht für schwere ME / CFS-Patienten das Risiko eines Vitamin-D-Mangels, der entsprechend vorweggenommen und verhindert werden sollte. 16. Wie man schwere ME / CFS nicht verwaltet Es ist manchmal wahr, dass man aus einem schlechten Beispiel mehr lernen kann als aus einem guten. Hier wird eine Abfolge von Fällen dargestellt, in denen das Management nicht ideal war. 16.1. Fall (Noch einmal) dieser Fall betrifft ein 13-jähriges Mädchen. Wie im ersten Fall präsentierte sie sich zunächst als nur mäßig schwer. Der Kinderarzt diagnostizierte sie als ME und behandelte sie angemessen. Ihr Zustand verschlechterte sich dann merklich und der Kinderarzt geriet in Panik. Leider bestand die Panik darin, sie an den örtlichen Kinderpsychiater zu verweisen. Letzterer nahm eine äußerst dogmatische Haltung ein und lehnte die ursprüngliche Diagnose von ME / CFS umgehend ab und ersetzte sie durch die alternative psychiatrische Diagnose des Pervasive Refusal Syndroms. Die Psychiaterin erließ daraufhin eine gerichtliche Anordnung, um die Aufnahme in ihre psychiatrische Einheit gegen die Eltern und die Eltern durchzusetzen Wünsche des Patienten. Bei einem Besuch einige Tage später präsentierte der Patient einen wirklich bedauernswerten Anblick. Sie wurde bereits mit der Sonde gefüttert. Sie war äußerst geräuschempfindlich und benutzte Ohrenschützer. Die Psychiaterin verbot dies jedoch mit der Begründung, dass sie gegen dieses Problem „desensibilisiert“ werden müsse. Der gleiche Ansatz wurde auf ihre Lichtempfindlichkeit angewendet, daher wurde den Teilnehmern gesagt, sie dürfe keine Augenschirme verwenden. Sie wurde auf der offenen Station in der Nähe der Tür der Hauptstation gepflegt, die sich immer wieder öffnete und schloss. Jedes Mal, wenn es sich schloss, verursachte das Geräusch einen konvulsivemyoklonischen Ruck, der ihren gesamten Körper betraf. Die Diagnose des Pervasive Refusal Syndroms wurde von Dr. Bryan Lask, dem Kinderpsychiater, der das Syndrom zuerst beschrieben hatte, widerlegt. Er wies darauf hin, dass sie, als sie die Sondenernährung akzeptierte, kaum eine pervasive Verweigerung hatte. Der Gerichtsbeschluss wurde fallen gelassen und sie wurde in ein privates Heim gebracht. Hier erhielt sie Tender Loving Care (TLC) und erholte sich spontan vollständig. 16.2. Fall BA 16-jähriges Mädchen hatte bereits Severe ME, als ein neuer Kinderarzt ihre Betreuung übernahm. Sie (die Kinderärztin) konnte nicht glauben, dass jemand so lichtempfindlich sein konnte, dass er in einem abgedunkelten Raum liegen und immer noch Augenschirme tragen musste. Sie beantragte beim Gericht die Aufnahme des Mädchens in die Krankenstation zur aktiven Physiotherapie und versicherte dem Richter, dass sie mit dieser Behandlung innerhalb von 6 Monaten wieder Vollzeit in der Schule sein würde. Der Richter erteilte den Befehl und das Mädchen wurde ins Krankenhaus eingeliefert. Sie erhielt drei Monate lang eine aktive Physiotherapie und ihr Zustand verschlechterte sich noch weiter. Vor jeder Sitzung teilte sie der Physiotherapeutin mit, dass sie gegen ihre berufsrechtlichen Richtlinien verstoße. Der Richter hob schließlich die gerichtliche Anordnung auf und das Mädchen durfte in einem wesentlich schlechteren Zustand als bei ihrer Aufnahme nach Hause. Zwanzig Jahre später bleibt sie schwer betroffen, ist immer noch bettlägerig und muss mit der Sonde gefüttert werden. Dieser Fall zeigt eine Kombination aus Unglauben an die Realität von Severe ME, kombiniert mit einem falschen Glauben an die Wirksamkeit der abgestuften Bewegungstherapie. Schwere ME stellen sowohl für den Patienten als auch für den Arzt eine große Herausforderung dar. • Missmanagement in Form von „Aktivierungsregimen“ kann zu bleibendem Schaden oder sogar zum Tod des Patienten führen. • Der Patient verdient das volle Engagement eines

Arztes bereit, regelmäßig zu Hause zu sein • Überweisung an einen Psychiater, der nicht an ME / CFS glaubt, kann schädlich sein • Der Patient sollte vor sensorischer Überlastung geschützt werden • Der Arzt sollte der Versuchung widerstehen, zu viel zu untersuchen oder zu viele einzubeziehen andere Fachkräfte • Die häusliche Pflege ist in der Regel der Aufnahme in ein vielbeschäftigtes Allgemeinkrankenhaus weit vorzuziehen. • Die Sondenernährung ist angezeigt, wenn der Patient Probleme beim Essen und Trinken hat. Eine symptomatische Behandlung von Schmerzen und Schlafstörungen lohnt sich. • Eine vollständige Genesung ist möglich. • Die Rolle von Immunglobulin verdient weitere Untersuchungen [10]. • Es besteht die Notwendigkeit, sowohl die Medizin für Studenten als auch für Doktoranden zu verbessern l Schulung in diesem Bereich und Bereitstellung größerer Ressourcen für die betroffene Patientenpopulation. Finanzierung: Diese Forschung erhielt keine externe Finanzierung. Danksagung: Der Autor dankt den folgenden Personen für die Diskussion und Vorschläge für dieses Papier: Greg und Linda Crowhurst, Helen Brownlie und Helen Baxter (25% Gruppe); Nina Muirhead, Paul Worthley und Tony Crouch (TYMES Trust).

02

Dr. Hans-Ulrich Hill: Die Psychiatrisierung von Patienten mit chronischen Multisystemkrankheiten am Beispiel ME/CFS – Folgen und Hintergründe (Zusammenfassung nach dem Buch „ME – Myalgische Ezephalomyelitis vs. Chronic Fatigue Syndrom. Fakten, Hintergründe, Forschung“ von Katharina Voss, 2015) Zur aktuellen Diagnostik und Therapie von ME/CFS und deren Folgen für Betroffene Die Krankheit ME/CFS (Myalgische Enzephalomyelitis) ist seit 1969 von der WHO im ICD10 unter G 93.3 als Krankheit des Nervensystems klassifiziert. Das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), eine Behörde des Bundesgesundheitsministeriums, betonte in einer Stellungnahme von Dr. U. Küppers vom 4.9.2008, dass „eine Zuordnung der o.g. Krankheiten (CFS/ME, MCS, Fibromyalgie) seitens der ICD-10-GM nicht vorgesehen“ ist. Demnach ist auch eine Diagnose eines „Fatigue-Syndroms“ oder einer „Neurasthenie“ unter F48, einer Kategorie der psychischen und Verhaltensstörungen, nicht zugelassen. Dennoch wird die Krankheit in der praktischen Allgemeinmedizin Deutschlands wegen der mit psychiatrischen Krankheiten wie chronische Erschöpfung (Burnout) oder Depression verwechselbaren Symptomatik nicht anerkannt und wie eine psychiatrische Krankheit behandelt. Bei Burnout oder Depression nehmen die Symptome nach körperlicher Aktivierung durch Sport und Einwirkung sensorischer Reize wie Lichtbestrahlung, Kälte (Wassergüsse), Lärm usw. erfahrungsgemäß ab, bei ME/CFS tritt eine deutliche Verschlechterung der Symptome und auch der Laborwerte für immunologische und neurologische Parameter ein. Üblich ist in psychosomatischen Kliniken ein langsam ansteigendes körperliches Training (Grades Exercise Therapy, GET). Dadurch entsteht bei ME-Kranken das Problem, dass derartige „Therapieverfahren“ kontraindiziert sind, weil sie die Symptomatik wegen des bei diesen Patienten vorhandenen Ausfalls des Energiestoffwechsels (Mitochondrienschädigung) verschlechtern. Dies ist nachweisbar mit Laborwerten wie z.B. die für systemische Entzündung, erhöhte Zytokin-Aktivität, Immunfehlfunktionen, oxidativer und nitrosativer Stress, Fehlfunktion der Stresshormonachse (HHN-Achse), verändertes Genexpressionsprofil. Diese Verfahren werden dennoch weit verbreitet bei ME/CFS-Patienten angewandt (Voss, 2015, S. 149ff., 186). Zusätzlich sollen die Patienten durch kognitive Verhaltenstherapie „lernen, ihre gedanklichen Muster und ihr Verhalten zu ändern“ (Informationen des IQWIG, 2015), oder anders formuliert, ihre falschen Überzeugungen zu ihrer Krankheit zu verlassen. Dabei

kommt es besonders bei Kindern oft zu dramatischen Auswüchsen, wie Voss (2015) an Fallbeispielen aufzeigt. Bei Kindern wird ME/CFS von Amts- und Schulärzten sowie vom Jugend- oder Schulamt beauftragten Psychiatern meist als „Schulphobie“, Ungehorsam, Lernunwilligkeit oder „Faulheit“ interpretiert, was durch entsprechende als Therapie getarnte repressive Zwangsmaßnahmen zu behandeln sei. So verschärfen Physiotherapeuten das von (Amts-)Ärzten angeordnete Aktivierungstraining immer weiter, je schlechter es den Kindern geht. Die sich verschlechternden Symptome werden als Simulation Mittel eines Widerstandes gegen die Maßnahmen interpretiert, sodass Ärzte, Therapeuten und Krankenschwestern glauben, die Maßnahmen verschärfen zu müssen. Da auch von Gerichten eingesetzte Gutachter aus Unkenntnis oder Absicht die Krankheit ME/CFS nicht bescheinigen (wollen), können Eltern sich gegen die an Folter grenzenden Fehlbehandlungen von ME/CFS-kranken Kindern nicht durchsetzen. Im Gegenteil: Die angerufenen Ethikkommissionen und Gutachter bescheinigen den Aktivierungsbehandlungen ihre Berechtigung aus medizinischen Gründen. Den sich wehrenden Eltern, besonders den Müttern, wird bisweilen ein „Münchhausenby-Proxy-Syndrom“ (MBPS) diagnostiziert, d.h. eine psychische Krankheit, mit der Eltern ihren Kindern Krankheiten andichten oder sogar künstlich erzeugen. Jugendämter entziehen so betroffenen Eltern oder Müttern das Sorgerecht für ihre kranken Kinder, die danach hilflos den Schikanen und Schädigungen durch die Fehltherapie in der Psychiatrie ausgesetzt sind. Völlig entkräftete Kinder werden zum Dauerlauf gezwungen oder in der Physiotherapie auf Rüttelplatten gesetzt, die Schmerzen unerträglich verstärken. Mit sogenannten „Ablenkungstherapien“ wie Schwimmen in öffentlichen Schwimmbädern, Karusellfahrten auf Rummelplätzen usw. sollen die Kinder von ihren falschen Gedanken abgelenkt werden und damit die Simulation der Symptome bewiesen werden. Da die Symptome bei echter ME/CFS-Krankheit nicht verschwinden, wird dies als hartnäckiger Widerstand gewertet, die eine weitere Verschärfung der Maßnahmen erforderten. Zeigt die Behandlung keinen Erfolg, werden die Kinder unter Beleidigungen wie „fauler Sack“ zu noch stärkerem Gehorsam „motiviert“, sie werden ausgelacht, angebrüllt, herumgestoßen, gedemütigt und schließlich misshandelt. Die Entkräftung schreitet dadurch weiter fort, sodass die Kinder selbst zum aktiven Essen keine Kraft mehr haben. Dann folgt Zwangsernährung mit Sonden. Wenn die Symptome sich weiterhin nicht bessern, erfinden die Psychiater zur Erklärung neue Krankheiten, wie z.B. das „Pervasive Arausal Withdrawal Syndrom“ (deutsch: durchgängiges Erregungs-Rückzugs-Syndrom), die oft nicht im ICD oder DSM stehen, dennoch bei Gutachtern durchgehen. Nach Voss (2015) sind Fälle dokumentiert, dass so behandelte Kinder verstarben. Psychiatrische Diagnosen werden ausgesprochen, weil die beauftragten Ärzte die Krankheit ME/CFS trotz ICD10-Codierung nicht kennen oder auch absichtlich ignorieren. Hintergrund dafür ist, dass viele Ärzte mit dem komplexen Krankheitsbild bei ME/CFS überfordert sind und unter dem Druck stehen zuzugeben, dass sie das Krankheitsbild nicht kennen. Die Ärzte halten den Makel des Nichtwissens nicht aus. Dann weichen sie gerne auf eine psychiatrische Diagnose aus, für die lediglich unbewiesene Behauptungen und durch keine Fakten belegte Privatmeinungen wie „Schulphobie“, „gestörte Persönlichkeit“, als Begründung benannt werden. Hier bemüht man sich nicht um eine wissenschaftliche Begründung der psychiatrischen Diagnosen, sie werden einfach als selbstverständlich hingenommen, während die auf Laborbefunde gestützte Diagnose ME/CFS oft als wissenschaftlich nicht bewiesen zurückgewiesen wird. Zudem versenden Fachverbände für Psychiatrie an Ärzte für Allgemeinmedizin Merkblätter und publizieren Artikel in Ärztezeitschriften, in denen für angeblich somatoforme Krankheiten Kognitive Verhaltenstherapie und die Therapie mit Psychopharmaka wie Antidepressiva wie Opipramol empfohlen werden. Ähnliche Inhalte stehen in der „Leitlinie Müdigkeit“ der DEGAM (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin). Danach sollen Allgemeinärzte die genannten Methoden der Psychiatrie für „CFS-Patienten“ anwenden, und dazu sollen sie in Methoden der kognitiven Verhaltenstherapie eingewiesen werden. Die/der Haus- und Allgemeinarzt/-ärztin soll grundsätzlich zuerst den psychosozialen Bereich des Patienten abklären, bevor

sie/er mit körperlichen und labordiagnostischen Untersuchungen beginnt, und dies obwohl hier die nötige Qualifikation in psychiatrischer Praxis nicht vorliegt und auch die Zeit für längere Gespräche fehlt. Gleichzeitig wird empfohlen, Zusatzuntersuchungen zur Abklärung organischer Krankheiten nicht übermäßig durchzuführen, um eine „iatrogene Fixierung auf eine organische Krankheit“ und eine Gefahr der „Körperverletzung“ u.a. durch Blutentnahme zu vermeiden. Die DEGAM verschickt an die Hausärzte ebenfalls Merkblätter, darunter eines mit dem Titel: „Müdigkeit im Teufelskreis der Unterforderung“, das Aktivierungsempfehlungen wie Radfahren, Schwimmen, Ballspiele und Tanzen enthält. Damit wird suggeriert, dass alle Krankheiten mit Erschöpfungssymptomen, darunter auch ME/CFS, durch die „Überwindung des inneren Schweinehundes“ zur regelmäßigen körperlichen Anstrengung therapierbar seien. Somit gelten nach DEGAM für ME/CFS-Patienten grundsätzlich auch Prinzipien wie bei der militärischen Grundausbildung, nach denen körperliche Schwäche durch Gewalt überwunden werden könne. Zudem lassen sich damit Kosten durch angeblich unnötige (Labor-)Diagnostik und Therapie einsparen, und der Arzt kann sein Budget einhalten. Auch nach den „Leitlinien für die sozialmedizinische Beurteilung der von Menschen mit psychischen Störungen“ der Deutschen Rentenversicherung (DRV) sollen ME/CFS-Patienten von Psychiatern begutachtet werden. Nach Kapitel 8.4.1.6. dieser Leitlinien werden Krankheiten und Syndrome wie MCS (Multiple Chemical Sensitivity), CFS und SBS (Sick-Building-Syndrom) unter „somatoforme Störungen“ eingeordnet und als „Beschwerdekonstellation mit unspezifischer körperlicher und psychischer Symptomatik“ bezeichnet. Umweltkrankheiten und das „Chronic Fatigue Syndrom“ sollen nach Kap. 8.4.1.8. psychiatrischpsychotherapeutisch begutachtet werden. Dies zeigt: wenn Krankheiten von „oben“ durch Leitlinien als „psychisch“ deklariert werden, dann wird eine psychische Diagnose von vornherein allein durch die Auswahl der Gutachter festgelegt, mit allen negativen Folgen für die Therapie und die soziale Absicherung der Patienten. In Kap. 8.1.4.8. der DRV-Leitlinie steht, dass bei der Zuweisung einer Reha-Behandlung „vor dem Hintergrund eines biopsychosozialen Krankheitsmodells eine psychosomatisch-psychotherapeutische Rehabilitationseinrichtung bevorzugt werden“ solle. Die dort angebotene Verhaltentherapie soll u.a. „den Abbau dysfunktionaler Kognitionen und „belief systems“ (deutsch: Glaubenssysteme) einüben“. Da in psychosomatischen Reha-Kliniken auch die „ansteigende Aktivierungstherapie“, also Sport mit zunehmendem Schweregrad, durchgeführt wird, geraten ME/CFS-Patienten in Konflikte, die oft als Widerstand gegen die Therapie ausgelegt werden und die Verweigerung von Rentenansprüchen zur Folge haben. Psychiatrisierung ganzer Familien mit Kindern mit ME/CFS Die von Amtsärzten verordnete Untersuchung durch einen Psychologen oder Psychiater konfrontiert die betroffene Familie plötzlich mit Annahmen und Diskussionen über die familiären Verhältnisse, das Eheleben der Eltern, Verhaltens-Auffälligkeiten der Kinder bis hin zum möglichen Missbrauchsverdacht. Psychische Probleme, die sonst überall vorkommen, werden nun als Ursache für die „Erschöpfung“ des Kindes aufgebauscht. Auch die Vorgeschichte des Lebens der Patienten wird auf „chronische Überforderung“, „Stressbelastung“, falsche Einstellungen wie „überzogenes Leistungsdenken“ oder „mangelndes positives Denken“ sowie auf Mängel in der Persönlichkeitsstruktur durchleuchtet. Da lässt sich immer was finden, um letztlich die Schuld auf den Patienten zurückzuwerfen. Bemerkungen aus dem privaten Alltag der Familie werden plötzlich gegen sie verwendet, um die psychiatrische Diagnose und die entsprechenden Maßnahmen wie z.B eine Reha. in einer psychiatrischen Klinik durchzusetzen. Viele Eltern geraten dadurch in Schuldgefühle bezüglich der Krankheit des Kindes, indem ihnen suggeriert wird, bei der Versorgung und Erziehung versagt zu haben. Anstatt dass die Psychologie hier hilfreich den Betroffenen zur Seite steht, erzeugt sie Konflikte, die wiederum krankmachend sind. Bisweilen wird auch ein chronisches Erschöpfungssyndrom (CFS) mit der Codierung G93.3 diagnostiziert, aber die Ärzte schließen daraus, dass eine psychiatrische Behandlung notwendig sei oder dichten eine „psychische Überlagerung“ der Krankheit hinzu. Zusätzliche Befundberichte von Psychologen stützen die Annahm einer psychischen Krankheit. Reaktionen der Behörden

Schulbehörden und Sozialämter tendieren dazu, solche psychiatrischen Diagnosen ungeprüft zu übernehmen. Dann werden anders lautende ärztliche Bescheinigungen und Gutachten, die eine organische und damit nichtpsychische Krankheit bescheinigen, nicht mehr akzeptiert. Die Schulen verhalten sich nicht kooperativ mit den kranken Schülern, sondern nötigen diese zu Leistungen, die sie wegen körperlicher Schwäche nicht erbringen können, und dies im Glauben, dass die Psyche dem Willen des Menschen gehorchen könne, und dass das Kind oder der Patient sich nur „zusammenreißen“ müsse, um wieder zu funktionieren. Trotz der schweren Krankheit ME/CFS attestiert der Schularzt dann die „Schultauglichkeit“ bzw. eine „Beschulungspflicht“. Eltern, die dies verweigern, handeln rechtswidrig, mit allen Folgen von juristischen Sanktionen wie Entzug des Sorgerechts oder Androhung von Zwangsgeld. Dabei haben betroffene Eltern und Kinder nicht das Recht, psychiatrische Begutachtungen und daraus folgende Behandlungen abzulehnen. Da die Ärzte im Auftrag von Behörden die psychiatrischen Diagnosen und Therapieanweisungen aussprechen, wird eine Ablehnung als „Ungehorsam“ der Betroffenen ausgelegt, der Zwangsmaßnahmen durch Kinderschutz- und Sozialbehörden rechtfertigt. Dann droht den Eltern der Entzug des Sorgerechts, das mit dem Familien- oder Sozialgericht durchgesetzt wird. Psychiatrische Gutachten über Eltern und Kinder sind dann willkommene Hilfsmittel. Wegen „Gefährdung des Kindswohls“ wird auch das Familiengericht eingeschaltet. Per Gerichtsbeschluss kann eine Einweisung in die Psychiatrie verordnet werden. Weigern sich erwachsene ME/CFS-Patienten, an den verordneten Reha-Maßnahmen wie das gesteigerte Aktivitätstraining (GET) teilzunehmen, kann ihnen die Berentung verwehrt oder Sozialleistungen gekürzt oder auch ganz entzogen werden. Dies gilt auch für Patienten, die nach einer verordneten „Kognitiven Verhaltenstherapie“ (KVT) ihre „falschen Krankheitsüberzeugungen“ wie ME/CFS oder MCS nicht abgelegt haben. Anstatt dass nun eine andere Diagnose erwogen und dem Patienten geholfen wird, wird das Versagen einer KVT dem Patienten zur Last gelegt, der mit Sanktionen bestraft wird. Therapieboykott führt nämlich zum Verlust des Rechs auf Inanspruchnahme von Sozialleistungen oder Rente. Die kognitive Verhaltenstherapie ist ein geeignetes Mittel, „falsche Krankheitsüberzeugungen als „dysfunktionale Kognition“ und Symptom einer somatoformen Störung einzuordnen und damit den Betroffenen als psychisch krank zu deklarieren. Für finanziell benachteiligte Eltern ist ein Widerspruch oft zu teuer, sie sind gezwungen, ein psychiatrisches Schicksal für die Kinder zu akzeptieren. Besser gestellte Familien können sich mit guten Anwälten effektiv wehren. Die Psychiatrie wird damit zum „Ausweg“ für benachteiligte Schichten der Bevölkerung und damit zum Lückenbüßer einer Zwei-Klassen-Medizin und zur Stütze einer Zwei-Klassen-Justiz. Zusammenfassung: Die Rolle der Psychiatrie in der Medizin An diesen Beispielen zeigt sich ein psychiatrisches System, das Misshandlungen und Verleugnungen echter organischer Krankheiten durch Ärzte und Personal pseudowissenschaftlich rechtfertigt. Diese Verleugnungsleistungen psychiatrischer Gutachter haben Tradition in Deutschland: In den 1950-er und 60-er Jahren klagten ehemalige KZ-Häftlinge, die unter körperlichen und psychischen Spätfolgen ihrer Verfolgung litten, auf Wiedergutmachungszahlungen. Sie wurden von psychiatrischen Gutachtern als Simulanten und „Rentenneuroter“ abgestempelt, ihre Klagen wurden entsprechend abgewiesen. Oder das Beispiel der Steuerfahnder-Affäre: Die Rolle von psychiatrischen Gutachtern als Handlanger von Politiken bei der Ausschaltung von Gegnern oder nicht gehorsamen Beamten zeigte sich bei der Affäre um die zwangspensionierten Steuerfahnder in Hessen. Mit Hilfe von fragwürdigen psychiatrischen Gutachten wurden 4 Steuerbeamte am Finanzamt V Frankfurt nach schweren Konflikten mit Vorgesetzten in den vorzeitigen Ruhestand geschickt, weil sie 2001 gegen hoch gestellte Steuerflüchtlinge ermittelten. Sie hatten gegen eine Verfügung ihrer Vorgesetzten protestiert, die vermögende Steuersünder schonen sollte. Sie hatten Ende der 1990- er Jahre Banken überprüfen wollen. Da bekamen sie von den Vorgesetzten die Anweisung, Geldüberweisungen ins Ausland von weniger als 500 000 DM (253 000 Euro) nicht automatisch als verdächtig für eine Steuerflucht zu betrachten. Dagegen hatten sie sich gewehrt. Die Fahnder wurden zunächst zwangsversetzt und später

durch Gutachten u.a. wegen „paranoid-querulatorischer Entwicklung“ in den Ruhestand geschickt, d.h. wegen Dienstuntauglichkeit zwangspensioniert. Der hessische Finanzminister Weimar (CDU) versucht die Verantwortung auf untergeordnete Behörden abzuwälzen. Das Bundesverwaltungsgericht sieht jedoch auch Verantwortung beim Minister (Spiegel 1,4.1.10, 14). Das Landgericht Frankfurt sprach am 26.9.2014 an drei der Steuerfahnder Schadensersatz zu: Der Falschgutachter muss jeweils 54000, 70000 und 75000 Euro an je eines der Opfer zahlen. Demnach hatte das Gericht die Gutachten offiziell in 3 Fällen als falsch anerkannt (dpa, 1.10.14, WT, Ordner x/Psychiatrisierung). Das Oberlandesgericht Hessen hat im Dezember 2015 das Urteil des Landesgerichtes zu einem Schadensersatz von 200 000 Euro für 3 der 4 Steuerfahnder bestätigt. Auch der bislang benachteiligte 4. Beamte erhält vom Falschgutachter 27000 Euro Entschädigung. (WT, 9.12.15, C. Cuntz). Ziele psychiatrischer Diagnosen Psychiatrische Diagnosen sind einfach zu stellen, benötigen keine wissenschaftlich kausale Begründung, sondern stützen sich lediglich auf unbegründete Meinungsäußerungen von angeblichen „Fachkapazitäten“ der Psychologie und Psychiatrie. Die Adjektive „psychogen“ und „psychosomatisch“ werden gleichbedeutend mit „ursächlich selbstverantwortet“ oder gar „schuldhaft bedingt“ gesetzt. Letztlich beruhen die geschilderten Missstände einer Psychiatrisierung von organischen und umweltbedingten Krankheiten auf dem grundsätzlichen Interesse des Gesundheitswesens, Krankheiten zu individualisieren, also die Schuld auf die Patienten zu übertragen. Deren Krankheiten seien von ihrer „Gesundheitsmotivation“, ihrem „Gesundheitsverhalten“, der allgemeinen Lebenseinstellung, „inneren Lebensperspektive“, Vitalität und ihrer selbst gestalteten Gesundheit abhängig. Krankheit wird mit dieser Ideologie zur persönlichen Verfehlung, weil Betroffene nicht genug für ihre Gesundheit tun. Der Patient ist aufgefordert, psychische Fehleinstellungen zu korrigieren und „Psychohygiene“ zu betreiben und so letztlich seine Krankheit selbst zu behandeln. Das spart Kosten im Gesundheitswesen. Das bio-psycho-soziale Krankheitsmodell, das hinter dieser Auffassung von ME/CFS steht, suggeriert eine individuelle Kontrollierbarkeit der Krankheit, die bei ME/CFS nicht möglich ist. Mögliche Ursachen von Krankheiten in der Umwelt, im Gesundheitswesen oder in gesellschaftlichen Verhältnissen werden somit ignoriert, sodass sie aus Spargründen nicht untersucht und dann beseitigt werden müssen. Die Rolle der Wissenschaft Die im Dienste dieser Bestrebungen stehende Wissenschaft versucht auf verschiedenen Ebenen, die psychische These für chronische organische Krankheiten zu unterstützen. Es gibt wiederholte Versuche, die Krankheit umzubenennen. So schlagen bekannte psychiatrische Ärzte aus dem Umfeld des britischen Psychologen Simon Wessely vor, die Krankheit ME/CFS in „Bodily Disstress Syndrome“ umzubenennen und in der für 2018 geplanten Neufassung der WHO-Klassifikationen der Krankheiten (ICD-11) in die Kategorie „Psychische und Verhaltensstörungen“ einzuordnen (Fink und Schröder, 2010). Dies geschieht aus der Befürchtung breiter Kreise der praktischen Medizin und des Gesundheitswesens, eine mögliche Abschaffung von angeblich psychisch bedingten Krankheiten würde sowohl die gesamte Medizin als auch die Psychiatrie bedrohen. Somatoforme und damit psychisch bedingte Krankheiten seien ein Grundpfeiler der Medizin. Von Simon Wessely gibt es das sinngemäße Zitat: Wenn das (psychisch bedingte) Chronic Fatigue Syndrome nicht existieren würde, müsste es erfunden werden (Voss, 2015, S. 256). Zudem erspart ein Wechsel der Klassifikation vormals organischer in psychische Krankheiten der Industrie, dem Gesundheitswesen und den Kranken-, Renten- und Berufsversicherungen Millionen. Kognitive Verhaltenstherapie und körperliche Belastungstherapie sind wesentlich billiger als medizinische Therapien von neuroimmunologischen Krankheiten z.B. mit Rituximab. Sozialsysteme, Renten- und Krankenkassen werden aus der Pflicht zur Versorgung der Patienten entlassen. Letztlich geht es um die Ausgrenzung von Patienten aus dem Zutritt zum Gesundheitssystem und um die Stigmatisierung als psychisch Kranke. Würde eine psychiatrische und Verhaltenstherapie tatsächlich helfen, würden sich unzählige Betroffene nicht wehren und die Therapie akzeptieren. Mit groß angelegten wissenschaftlichen Studien wie z.B. die PACE-Studie des britischen Psychiaters Peter White und Mitarbeiter-innen (The

Lancet, 2011) sollte die Therapie von CFS-Patienten mit kognitivem Verhaltenstraining und zunehmender körperlicher Aktivierung als erfolgreich und auch für ME/CFS als gültig nachgewiesen werden. Die Studie wurde vom britischen Ministerium für Arbeit und Renten mitfinanziert. Viele Autoren arbeiten für die Versicherungswirtschaft und die Regierung. Entsprechend fiel das Ergebnis aus: Die Therapie ist wirksam, die Krankheit „CFS“ sei damit als psychisch bedingt erwiesen. Eine genaue Analyse der Studienmethoden ergab jedoch, dass die ausgewählten Patienten größtenteils keine echten ME/CFS-Patienten waren, da die Oxford-Kriterien zur Auswahl der Patienten dienten, die im Wesentlichen psychische Kriterien umfassen. Zudem waren weitere Mängel auffällig, darunter das Fehlen von Kontrollgruppen. Dennoch wurde die Studie weltweit von den Gesundheitssystemen und Regierungen begrüßt, weil sie eine preisgünstige Lösung der Probleme mit den „schwierigen Patienten“ versprach. Die Diffamierung der ME/CFS- und im Prinzip aller psychiatrisierten Patienten mit organischen Krankheiten gipfelt in einem Zitat des Psychiaters Simon Wessely: Sie seien „immer kränkelnd, selten krank, ein nutzloses schädliches Element der Gesellschaft, reine Verrückte; Faulheit, geistige Schwäche und Überempfindlichkeit ist für alle charakteristisch; der Schrecken des vielbeschäftigten Arztes“ (Zitat nach Regina Clos, 2015). Der Psychiater Peter White hat auf Tagungen und in Publikationen die Krankheit ME/CFS als „Freibrief für Simulanten“ sowie als „Neurose unter neuer Flagge“ bezeichnet. Nach Auffassung von Wessely, White und anderer Psychiater würde ME/CFS und ähnliche Krankheiten als chronische Krankheiten aufrechterhalten, wenn betroffene Patienten und deren Ärzte Krankheiten wie ME/CFS, MCS und Fibromyalgie als organische Krankheiten einordnen. Die einzig richtige Therapie sei die Psychotherapie. Dabei stehen wirtschaftliche Interessen hinter diesen Psychiatern. White und seine Mitarbeiter beraten „UNUM“, eine große britische Berufsunfähigkeitsversicherung und den Rückversicherer „Swiss-Re“. Simon Wessely arbeitet am „Institut of Psychiatry“ (IOP), das gesponsert wird von Unilever, Smith Kline Beecham, Pfizer, Novartis, NPS Pharmaceuticals, Lilly Industries Ltd., Hoechst Marion Roussel, Glaxo Smith Kline, Bristol Myers Sauibb, Bayer, Zenecca und Wyeth (zit. nach Voss, 2015, S. 277). Viele Wissenschaftler ordnen sich immer noch, trotz vieler gegenteiliger Befunde, unter das Paradigma der psychischen Krankheitsursache unter, weil sie dem Kartell der Verfechter des Psychiatrie-Paradigmas angehören wollen. Daher planen sie ihre Forschungen so, dass das Paradigma bestätigt wird. Je mehr aber die Kritiker dieses Paradigmas sich in einer eigenen schule organisieren, desto heftiger verteidigen die Psychiatrie-Anhänger ihre Position, wobei die Lobby der Chemie-, Pharma- und Versicherungsindustrie mit allen Mitteln hilft. Es gilt, das herkömmliche Wissen gegen neue Erkenntnisse zu schützen. Soziologen wie Reimut Reiche stellen fest: „Wissen ist ein Akt der Macht, und dieser Akt bedarf der Entwertung oder Ausschaltung des Vorgängers“ (Reiche, 2011; Voss, 2015, S. 356-364). SEID-Definition: Die Umbenennung der Krankheit in SEID = systemic exertion intolerance disease, zu deutsch: systemische Anstrengungsunverträglichkeit (SAU, bedeutet „faul wie Sau“ oder „faule Säcke“ und assoziiert den deutschen Lehrer im Dienst, nach Voss, 2015, S. 89), ist im Zusammenhang mit weiteren Bemühungen zu sehen, die wahren organischen Ursachen der Krankheit zu verschleiern. Verantwortlich ist das US-amerikanische Gesundheitsministerium (HHS), das beim IOM einen Report zu ME/CFS mit dem Titel: „Redefining an Illness“ beauftragte. Darin sind die Kriterien für die Diagnose der Krankheit stark reduziert worden, und auf eine psychiatrische Ausschlussdiagnostik wurde offenbar gezielt verzichtet. Daher kann eine große Zahl von psychisch Kranken in die Patientenpopulation und auch in Studiengruppen gelangen, sodass eine Fälschung von Studienergebnissen in Richtung psychiatrische Krankheit bei ME/CFS vorherbestimmt und wohl auch beabsichtigt ist. Künftige SEID-Studien werden daher die kognitive Verhaltenstherapie und die ansteigende körperliche Belastungstherapie als erfolgreich für ME/CFS erweisen. Die SEID-Definition erlaubt Ärzten eine kostengünstige Diagnose und Therapie, da Laborwerte für die Diagnose nicht notwendig sind. Außerdem ist im Report häufig von “disorder“ anstelle von disease“ die Rede, was mit dem Begriff „Störung“ psychischer Art assoziiert ist. Die Autoren des Reports

fordern daher eine Neudefinition der Krankheit im geplanten ICD11 und eine Einstufung unter F, „Psychische- und Verhaltensstörungen“. Zudem diffamiert der Begriff „AnstrengungsUnverträglichkeit“ in der SEID-Definition die Betroffenen gewollt als bequem und Faul, als Drückeberger bei der Arbeit, die lediglich müde seien und ausschlafen wollen. (Voss, 2015, S. 355-364). Psychiatrisierung als Machtmittel Nach dem französischen Soziologen Michel Foucault spielt die Psychiatrie die Rolle einer gesellschaftlichen Kontrollinstanz und normstiftenden Machtinstanz, deren Beurteilungen sich gesellschaftlich und politisch auswirken. Sie tut dies mit Arroganz und Ignoranz, die nur äußerlich wissenschaftlich erscheint. Es geht um die Macht der Interpretation von Krankheitsursachen in der Medizin. Ein Instrument dafür ist das DSM, das Handbuch der Psychiatrie. Es psychopathologisiert viele chronische, angeblich psychosomatische Krankheiten und orientiert sich dabei lediglich an psychischen Symptomen und nicht an Laborwerten, die organische Krankheiten begründen. Je mehr Evidenz aus der Wissenschaft für die chronischen Multisystemkrankheiten geliefert wird, desto aggressiver verhalten sich die Gegner, die ihre wirtschaftlichen Interessen beeinträchtigt sehen. Aktuelle Entwicklung: Ein Hoffnungsschimmer Es gibt in den USA eine zunehmende Tendenz in verschiedenen Publikationen, die Krankheit ME/CFS als organisch und nicht psychisch bedingt zu betrachten, weil eine Vielzahl von Studien die Evidenz einer psychischen Diagnose als fragwürdig erscheinen lässt. In einem Artikel des Online Magazins „American Banking and Market News“ wird vermutet, dass mehr als 100 000 Patienten in New York durch die offiziell empfohlene körperliche Aktivierungstherapie(GET) falsch behandelt und daher geschädigt wurden. Mit Hilfe einer Liste von Studien, die dies bestätigen, könnten solche falsch behandelten Patienten vor Gericht Schadensersatz einklagen. Daher erscheint es nicht ausgeschlossen, dass Patienten mit ME/CFS in Zukunft ihr Recht auf körperliche Unversehrtheit einklagen können, wenn dieses Recht durch kontraindizierte psychiatrische Behandlungen verletzt wurde (Voss, 2015. S. 363). Lit.: Fink P, Schröder A (2010): One single diagnosis, bodily distress syndrome, succeeded to capture 10 diagnostic categories of functional somatic syndromes and somatoform disorders. J. Psychosom. Res. 68 (5), 415-426, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20403500 IQWIG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen): Gesundheitsinformationen im Internet, www.gesundheitsinformation.de, dort unter „Chronisches Müdigkeitssyndrom“ bis 2012 publiziert, später gelöscht. Katharina Voss: ME – Myalgische Ezephalomyelitis vs. Chronic Fatigue Syndrom. Fakten, Hintergründe, Forschung. MV Wissenschaft, Münster, 2015, S. 167-199). Regina Clos, Übersetzung von Wessely-Zitaten im Internet unter www.cfs-aktuell.de/september11_2.htm Reiche, R.: Beschleunigung - als Epochenbegriff, als Zeitdiagnose und als Strukturgesetz des Kapitals. Psyche, LXV. Jahrgang, Nr. 11, Nov. 2011.

03

Welche langzeitigen Follow-up-Daten uns über die Evidenz für GET und CBT sagen

- Gepostet von Southern Sun
- am 06.02.2021

ME/CFS Skeptic, 27. Mai 2021. Übersetzung Zuiderzon, Herausgeber Abby, ME-gids. 2011

Nach Jahren des Wartens wurden die Ergebnisse der langfristigen Nachbereitung der GETSET-Studie endlich veröffentlicht. Die Kontrollgruppe, die keine Intervention erhielt, tat genauso gut wie die Gruppe, die eine abgestufte Bewegungstherapie durch geführte Selbsthilfe erhielt. Es ist nicht das erste Mal, dass die Kontrollgruppe im Laufe der Zeit ins Hintertreffen gerät. Ein ähnliches Muster wurde in den Studien FINE, PACE, FITNET und QURE beobachtet. Dieser Blogbeitrag untersucht die faszinierenden Implikationen dieser langfristigen Erkenntnisse.

Umstrittene Behandlungen

Die graduierte Bewegungstherapie (GET) und die kognitive Verhaltenstherapie (CBT) sind sowohl umstrittene Behandlungen für Patienten mit myalgischer Enzephalomyelitis/chronischem Müdigkeitssyndrom (ME/cfs). Jahrelang wurden GET und CBT als *evidenzbasierte* Behandlungen beworben, aber Patientenorganisationen haben sich entschieden dagegen ausgesprochen. Sie verweisen auf zahlreiche Studien, in denen Patienten GET und CBT als wenig hilfreich oder sogar schädlich bezeichnen. In den letzten Jahren sind die methodischen Schwächen der GET- und CBT-Studien ans Licht gekommen. Dies hat renommierte Institutionen wie die Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in den USA und das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in Großbritannien veranlasst, ihren Kurs zu ändern und GET oder CBT nicht mehr als wirksame Behandlungen für ME/cfs zu empfehlen.

Reaktionsverzerrung* oder echte Verbesserungen im Gesundheitswesen?

*N.v.d.r. Responsbias ist die systematische Verzerrung von Forschungsergebnissen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass bestimmte Teilnehmer der Studie mit bestimmten Aussagen übereinstimmen, unabhängig von ihrem Inhalt oder nur sozial wünschenswerte Antworten geben.

Für einige ist diese Änderung schwer zu akzeptieren. Schließlich zeigen die meisten randomisierten Studien, dass die Gruppe, die GET oder CBT erhält, weniger Symptome meldet als die Kontrollgruppe. Im Mittelpunkt steht die Frage, ob diese Veränderungen reale Verbesserungen im Gesundheitswesen widerspiegeln oder einfach nur eine Reaktionsverzerrung aufgrund inhärenter Schwächen in der Art und Weise, wie diese Studien eingerichtet wurden.

Die Befürworter der letztgenannten Ansicht argumentieren, dass die GET- und CBT-Studien alles andere als der Goldstandard in der Medizin waren, nämlich eine randomisierte, blinde, kontrollierte Studie. In einer solchen Studie gibt es eine Kontrollgruppe, die eine Behandlung erhält, die fast identisch mit dem zu prüfenden Eingriff ist, mit Ausnahme der Hauptkomponente. In der Arzneimittelforschung, zum Beispiel, die Teilnehmer in der Kontrollgruppe erhalten eine Placebo-Pille, die aussieht und schmeckt genau wie das Medikament. Weder Patienten noch Therapeuten wissen, welche Pille das Medikament oder Placebo ist. Mit anderen Worten, sie sind "blind für die Behandlungszuteilung", um sicherzustellen, dass ihre Erwartungen die Ergebnisse nicht beeinflussen.

GET- und CBT-Studien für ME/cfs-Patienten hatten bisher selten, wenn überhaupt, eine überzeugende Kontrollgruppe. Get und CBT wurden oft mit "üblicher Pflege" verglichen. In der Praxis bedeutete dies, dass die Kontrollgruppe überhaupt keinen aktiven Eingriff oder deutlich weniger Kontakt mit Gesundheitsfachleuten erhielt. Das allein hätte sich darauf auswirken können, wie Patienten ihre Symptome gemeldet haben. Darüber hinaus haben GET- und CBT-Studien die große Einschränkung, dass Patienten und Therapeuten nicht geblendet werden, weil dies praktisch nicht machbar ist. In solchen Fällen wird in den Richtlinien empfohlen, dass objektive Ergebnisse auch solche enthalten, die nicht ohne weiteres durch Optimismus oder Erwartungen beeinflusst werden können. Anstatt also nur Symptomfragebögen zu verwenden, könnte man auch Schrittzähler, Beschäftigungszahlen, Behindertenleistungsdaten und Fitnesstests verwenden, um zu sehen, ob es den Patienten wirklich besser geht.

Leider haben GET- und CBT-Studien bei ME/cfs fast genau das Gegenteil bewirkt. Sie konzentrierten sich auf subjektive Ergebnisse wie Ermüdungsfragebögen und ignorierten objektive Ergebnisse so weit wie möglich. Der Grund dafür könnte sein, dass objektive Ergebnisse nach GET und CBT nicht viel Verbesserung zeigen. Dies wiederum würde die Schlussfolgerung stützen, dass Änderungen in den Symptomfragebögen eher eine Antwortvoreingenommenheit als echte Verbesserungen im Gesundheitswesen widerspiegeln. Schließlich ist es ziemlich schwierig zu erklären, wie eine Bewegungstherapie die körperliche Funktion der Patienten verbessern würde, wenn die Therapie objektiv ihr Aktivitätsniveau oder ihre Fitness nicht erhöht.

Es könnte eine einfachere Erklärung geben: Vielleicht berichteten Patienten, dass ihre körperliche Funktion ein wenig besser war, da sie ermutigt wurden, sich auf positive Dinge zu konzentrieren. Vielleicht wollen sie wirklich denken, dass sie besser geworden sind, angesichts der Zeit und Energie, die sie in das Ausprobieren von GET oder CBT investiert haben. Oder vielleicht wollten sie ihren Therapeuten, mit dem sie mehrere Wochen eng zusammengearbeitet haben, einfach nicht enttäuschen.

Im Laufe der Zeit verschwindet die Differenz mit der Kontrollgruppe

Neben der mangelnden Verbesserung der objektiven Ergebnisse gibt es ein zusätzliches Argument, das diese Position unterstützt: Daten über langfristige Folgemaßnahmen. Es wird erwartet, dass die Reaktionsverzerrung unmittelbar nach Absetzen der Behandlung größer ist als viele Monate danach. Eine Möglichkeit, herauszufinden, ob GET oder CBT zu echten gesundheitlichen Verbesserungen führt, besteht darin, zu sehen, ob es den Menschen Monate nach dem Ende der Studie noch besser geht.

In GET- und CBT-Studien besteht die Tendenz, dass der Unterschied zur Kontrollgruppe im Laufe der Zeit verschwindet. Ein gutes Beispiel ist die **FINE-Studie**, in der Patienten in der Interventionsgruppe unmittelbar nach der Behandlung, aber nicht ein Jahr später, eine positive Wirkung meldeten. Zu diesem Zeitpunkt tat die Kontrollgruppe genauso gut.

Ähnliches geschah in der **PACE-Studie**. Die GET- und CBT-Gruppe berichtete von Verbesserungen unmittelbar nach absetzender Behandlung und sechs Monate später (möglicherweise, weil sie dazwischen "Booster-Sitzungen" erhielten). Diese Ergebnisse wurden in Zeitungsartikeln mit Schlagzeilen wie *"Haben Sie ME? Gehen Sie nach draußen und machen Sie Bewegung, sagen Wissenschaftler,* oder *"ME-Patienten sollten nach draußen gehen und für die beste Hoffnung auf Genesung trainieren, findet die Studie."* Doch als die Ergebnisse der langzeitigen Nachbeobachtung einige Jahre später veröffentlicht wurden, taten weder die GET noch die CBT-Gruppe besser als die Kontrollgruppe. Ob Sie wochenlang eine intensive Behandlung mit GET oder CBT erhalten haben oder nicht, es schien keinen Unterschied mehr zu machen.

Die endgültigen Ergebnisse **von Getset** wurden im letzten Monat veröffentlicht. Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit eines Selbsthilfeleitfadens für die abgestufte Bewegungstherapie. Die Daten erzählen eine bekannte Geschichte. Unmittelbar nach der Behandlung berichteten die Patienten in der Übungsgruppe von weniger Müdigkeit und besserer körperlicher Funktion als die Kontrollgruppe. Die Ergebnisse wurden in The Lancet als ermutigender Erfolg bezeichnet. Aber jetzt sind die Folgeergebnisse veröffentlicht worden, und wieder gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Ein weiteres gutes Beispiel ist eine Studie namens **FITNET.** Sie untersuchten Online-CBT für Jugendliche mit ME/cfs. Als die ersten Ergebnisse 2012 in The Lancet veröffentlicht wurden,schien es ein großer Erfolg zu sein. 63 Prozent der Teilnehmer der Online-CBT-Gruppe hätten sich erholt, im Vergleich zu nur 8 Prozent

in der Kontrollgruppe! Bei der langzeitigen Nachbeobachtung gab es jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede mehr: Die übliche Pflege führte zu ähnlichen Erholungsraten wie Online-CBT.

Dann ist da noch die **Qure-Studie.** Diese Studie testete die Wirksamkeit von CBT bei Patienten mit Q-Fieber-Ermüdungssyndrom. Zunächst wurde ein signifikanter Unterschied in den Ermüdungswerten zwischen der CBT- und der Placebo-Gruppe nachgewiesen. EinJahr später waren jedoch die Verbesserungen der CGT-Gruppe verschwunden. Die Patienten, die CBT erhielten, fielen zurück und die Placebo-Gruppe schnitt bei der Langzeit-Nachbeobachtung gleich gut ab.

Das Fragwürdige, das Schlechte und das Nichtgemeldete

Dies waren die größten und jüngsten Studien mit GET und CBT. Es gibt ältere und kleinere Studien, die signifikante Vorteile bei der langfristigen Nachbeobachtung melden (Beispiele hier, hier und hier), aber die Ergebnisse sind fragwürdig und wurden ohne ein öffentliches Studienprotokoll veröffentlicht, das angibt, wie die Analysen durchgeführt werden sollen. Dies macht die Ergebnisse schwer zu interpretieren, da sie möglicherweise durch Veröffentlichungsverzerrungen, p-Hacking [die Tendenz, Muster in Daten zu erkennen, die statistisch signifikant erscheinen, wenn es tatsächlich keine Wirkung gibt, n.v.d.r.] oder andere methodische Fehler beeinflusst wurden.

Dann gab es GET- und CBT-Studien, deren Folgeergebnisse nie veröffentlicht wurden, für die wir jedoch Hinweise darauf haben, dass sie existierten und dass die Ergebnisse nicht zu positiv waren. So kommentierte Fred Friedberg 1999 in einem Artikel eine CBT-Studie der Universität Oxford und stellte fest, dass "*Verbesserungen im Ergebnis 17 Monate nach dem Ende der Behandlung abnehmen (Michael Sharpe, persönliche Kommunikation, 12. Oktober 1998)*".

Eine weitere große Studie über CBT wurde von gijs Bleijenbergs niederländischem Forschungsteam durchgeführt. Zwei Personen stellten fest, dass die Folgeergebnisse dieser Studie enttäuschend waren und widersprachen den Ergebnissen nach der Behandlung. In einem Brief an The Lancet aus dem Jahr 2001 kritisierte Kenneth M Lassen, dass diese Folgeergebnisse nicht veröffentlicht wurden. Er schrieb:

"Ich finde das Fehlen einer vollständigen Offenlegung beunruhigend. Dem AACFS wurde eine Frage zur Dauer des Nutzens von CBT gestellt. Der Referent erklärte, dass sich die unbehandelte Gruppe und die CBT-Gruppe 3 Jahre nach der Behandlung nicht wesentlich unterschieden."

In ähnlicher Weise stellte Elke Van Hoof im Jahr 2004 über die gleiche Studie fest, dass es *einen "Bericht von einem der Mitforscher gab, dass die Auswirkungen von CBT nach 3 Jahren nicht mehr vorhanden waren (Bleijenberg G, Kommunikation, Fünfte Internationale Forschung, Klinische und Patientenkonferenz).*"

Schließlich gibt es eine dritte Gruppe von Studien, die triumphierend behauptet haben, dass Behandlungseffekte bei der langzeitigen Nachbeobachtung "erhalten" wurden, ohne jedoch das Ergebnis mit einer Kontrollgruppe zu vergleichen (Beispiel hier und hier). Das ist nicht sehr aufschlussreich, weil in den meisten Studien, die eine Kontrollgruppe hatten, die Behandlungsvorteile auch "gepflegt" wurden, aber die Kontrollgruppe tat es genauso gut.

Schlussfolgerung

Es scheint, dass ein Mangel an Behandlungseffekt bei der Langzeitnachbeobachtung eine ziemlich konsistente Feststellung in Studien über GET und CBT für Menschen mit ME/cfs ist. Dies steht im Gegensatz zu den selbst gemeldeten Verbesserungen kurz nach Dem Ende der Behandlung.

Es gibt viele mögliche Erklärungen für dieses Muster, wie z. B. Verlust der statistischen Stärke oder zusätzliche Behandlung nach Beendigung der Randomisierung erhalten. Die aktuellen Daten unterstützen diese Aussagen jedoch nicht. Große Studien wie FINE, PACE und GETSET hatten noch einen beträchtlichen Stichprobenumfang bei der Nachbeobachtung, und die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden recht gering. In der langfristigen Nachbereitung von GETSET beispielsweise waren sie fast identisch. Dies deutet darauf hin, dass der Mangel an statistischer Stärke nicht der Hauptgrund dafür war, dass die Gruppen nicht mehr signifikant voneinander unterschieden.

In der Folge könnten Patienten in der Kontrollgruppe nach dem Ende der Studie eine zusätzliche Therapie erhalten haben, was erklärt, warum sie sich verbessert enden und sich nicht mehr von der Interventionsgruppe unterschieden. In der GETSET-Studie erhielten die meisten Teilnehmer nach dem Ende der Studie eine zusätzliche Behandlung, aber es gab keinen signifikanten Unterschied in der Anzahl der Teilnehmer, die zusätzliche Therapiesitzungen zwischen den Interventions- und Kontrollgruppen erhielten. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass"*es keine Beweise dafür gibt, dass die beobachteten Verbesserungen in der Gruppe, die die übliche Behandlung erhalten, darauf zurückzuführen sind, dass sie am Ende der Studie mehr Therapie erhielten als die Selbsthilfegruppe GET.*" In ähnlicher Weise fand die PACE-Studie wenig Hinweise darauf, dass Verbesserungen in der Kontrollgruppe nach dem Ende der Studie auf eine zusätzliche Therapie zurückzuführen waren. Die Erneute Analyse der Daten aus der PACE-Studie von Wilshire und anderen Dingen

untersuchte dies genauer und kam zu dem Schluss, dass "*das Verschwinden der Unterschiede zwischen den Gruppen in der langfristigen Nachbeobachtung nicht auf die Auswirkungen einer zusätzlichen Therapie nach der Studie zurückzuführen ist*".

04

Eine offensicht Charles Shepherd, Journal of Health Psychology (2017)

Die kognitive Verhaltenstherapie (CBT)

ist eine Form der Psychotherapie, die als Managementtechnik für eine Vielzahl von lebensverändernden Ereignissen eingesetzt wird, einschließlich schwerer und / oder chronischer Krankheiten wie Krebs und Multipler Sklerose. In diesen Zusammenhängen hilft es den

Patienten, sich an ihren Gesundheitszustand anzupassen. CBT wird häufig als primäre

Behandlung für ME / CFS vorgeschlagen.

Diese Wahl der Behandlung wird unter Verwendung der unbewiesenen biopsychosozialen Hypothese von ME / CFS gerechtfertigt. Diese Hypothese geht davon aus, dass bei Patienten mit ME / CFS dysfunktionale Krankheitsvorstellungen bestehen, und ändert diese Überzeugungen werden zur Genesung führen.

In diesem Zusammenhang ist es jedoch häufig das Ziel, Patienten von Krankheitsvorstellungen abzubringen, die auch von einer Reihe von Wissenschaftlern vertreten werden, die bei guter Gesundheit bleiben. Eine solche Annahme, die typischerweise während der CBT in Frage gestellt wird, ist die Annahme, dass ME / CFS physisch oder neurologisch ist Krankheit, ein "Glaube", der von der Weltgesundheitsorganisation geteilt wird.

CBT ist eine der Therapien, die in der umstrittenen PACE-Studie eingesetzt werden.

Kognitive Verhaltenstherapie für ME / CFS: Was ist das Problem? Dies ist kein Streit mit der Psychiatrie. Geistige und körperliche Erkrankungen sind gleichermaßen real und schrecklich. Wie bei jeder Langzeiterkrankung entwickeln einige Menschen mit ME / CFS eine komorbide Depression und andere psychische Gesundheitsprobleme, bei denen CBT neben einem qualitativ hochwertigen allgemeinen Management hilfreich sein kann. Das Argument hier ist ein fehlerhaftes Kausalitätsmodell, das die Wirksamkeit für CBT und GET voraussetzt, ohne die unterschiedlichen klinischen Erscheinungsformen und Krankheitsverläufe signifikant zu berücksichtigen.

CBT für ME / CFS:

Was ist das Problem?

Beweise

In einem komplexen Überblick über bestehende Forschungsergebnisse haben Nijs et al. 2008 wurden alle Befürworter des biopsychosozialen Modells, nur die PACE-Studie und die Cochrane-Studie, die sich stark darauf stützten, als Beweis für die Wirksamkeit der CBT zur Behandlung von ME / CF angeführt.

Nijs et al. fanden heraus, dass weder die CBT- noch die Schmerzphysiologie-Ausbildung noch die "Selbstmanagement-Ausbildung zur Stimulationsaktivität" die angebliche "Angst vor Bewegung" der Patienten verringerten und dass "schwere Verschlechterung der Symptome nach körperlicher Aktivität" für das chronische Müdigkeitssyndrom charakteristisch war.

Systematische Überprüfungen, die 2019 und 2020 durchgeführt wurden, ergaben, dass die meisten Studien zur kognitiven Verhaltenstherapie von relativ geringer Qualität mit ausgeprägter Verzerrung waren, und von 11 randomisierten kontrollierten Studien zur CBT zeigten nur 5 eine messbare Verbesserung.

Robin Brown, ein britischer Arzt

Schäden der kognitiven Verhaltenstherapie und der abgestuften Bewegungstherapie

Als seit mehr als einem Jahrzehnt bettlägeriger Arzt mit myalgischer Enzephalo-myelitis (ME), der dank eines schweren Rückfalls durch GET völlig von anderen abhängig ist, bin ich in einer einzigartigen Position, um zu beantworten, wie schädlich GET und kognitive Verhaltenstherapie (CBT) sind. sind wirklich. Die Grundlage dieser Therapien sind falsche Krankheitsvorstellungen, was bedeutet, dass alles im Kopf ist. Diese Überzeugungen ignorieren alle Beweise dafür, dass ME eine körperliche Krankheit ist, wie z. B. intrazelluläre Immunstörungen, die nicht nur die Trainingskapazität einschränken, sondern sich auch mit dem Training verschlechtern.

Das Hauptmerkmal von ME ist eine ungewöhnlich verzögerte Muskelregeneration nach trivialen Dingen, nicht chronischer Müdigkeit, und GET und CBT zwingen Sie, Ihre Symptome zu ignorieren, um wieder zu voller Fitness zurückzukehren. Wenn Sie dies tun, überschreiten Sie Ihr Limit und verursachen einen Rückfall. Je mehr Sie Ihr Limit überschreiten, desto größer ist der Rückfall und desto weniger wahrscheinlich ist es, dass Sie sich davon erholen. Viele Patienten mit dieser Erkrankung sind aufgrund eines durch GET verursachten schweren Rückfalls heimatgebunden und bettlägerig geworden, und wir werden unsere Gesundheit und Unabhängigkeit nur dann wiedererlangen, wenn wir geeignete Medikamente erhalten.
Dr. Maik Speedy

Langzeiteffekte

Westen et al. (2004) stellten fest, dass psychologische Therapien im Allgemeinen langfristig unwirksam waren, obwohl sie ME / CFS-Patienten nicht separat bewerteten. [12]

Berichte über Schäden

Umfragen von Patientenorganisationen haben bei den befragten Patienten erhebliche Schadensraten durch CBT ergeben.

Die größten britischen Patientenhilfswerke, ME Association und Action for ME, haben beide gefordert, dass CBT eingesetzt wird, um die Rücknahme von "Krankheitsvorstellungen" in Frage zu stellen, und dass NHS-Mitarbeiter Patienten vor möglichen Schäden warnen.

Die größte unabhängige Patientenumfrage zu Patientenerfahrungen mit CBT und GET in Großbritannien wurde von NICE in Auftrag gegeben und ergab, dass bei ME / CFS-Patienten, die sich wegen ihrer Krankheit einer CBT unterziehen, die Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung ihrer psychischen Gesundheit fast doppelt so hoch ist wie eine Verbesserung aufgrund der Kurs. Eines von fünf Patienten entwickelte neue Symptome. Die körperliche Gesundheit zeigte ebenfalls eher keine Besserung oder wurde negativ beeinflusst als eine Besserung.

Robin Brown, ein britischer Arzt bei ME / CFS, hat eine Petition erstellt, in der viele Tausende unterschrieben haben, dass GET und verwandte CBT sofort aus den britischen Behandlungsrichtlinien gestrichen werden sollen

lichere Erklärung ist, dass GET und CBT einfach nicht funktionieren und dass Verbesserungen, die am Ende der Behandlung gemeldet werden, eher eine Reaktionsverzerrung widerspiegeln als echte Gesundheitsverbesserungen. So machen die Folgeergebnisse auch es schwierig für die Befürworter von GET und CBT weiterhin zu behaupten, dass diese Behandlungen wirksam sind. Sie müssen nicht nur erklären, warum Patientenbefragungen und objektive Ergebnisse darauf hindeuten, dass GET und CBT nicht funktionieren, sondern sie müssen auch eine plausible Erklärung für das Fehlen von Verbesserungen bei der langfristigen Nachbeobachtung finden.

© ME/CFS Skeptic, 27. Mai 2021. Übersetzung Zuiderzon, Herausgeber Abby, ME-gids. 2011.

04

Charles Shepherd, Journal of Health Psychology (2017)

Die kognitive Verhaltenstherapie (CBT)

ist eine Form der Psychotherapie, die als Managementtechnik für eine Vielzahl von lebensverändernden Ereignissen eingesetzt wird, einschließlich schwerer und / oder chronischer Krankheiten wie Krebs und Multipler Sklerose. In diesen Zusammenhängen hilft es den Patienten, sich an ihren Gesundheitszustand anzupassen. CBT wird häufig als primäre Behandlung für ME / CFS vorgeschlagen.

Diese Wahl der Behandlung wird unter Verwendung der unbewiesenen biopsychosozialen Hypothese von ME / CFS gerechtfertigt. Diese Hypothese geht davon aus, dass bei Patienten mit ME / CFS dysfunktionale Krankheitsvorstellungen bestehen, und ändert diese Überzeugungen werden zur Genesung führen.

In diesem Zusammenhang ist es jedoch häufig das Ziel, Patienten von Krankheitsvorstellungen abzubringen, die auch von einer Reihe von Wissenschaftlern vertreten werden, die bei guter Gesundheit bleiben. Eine solche Annahme, die typischerweise während der CBT in Frage gestellt wird, ist die Annahme, dass ME / CFS physisch oder neurologisch ist Krankheit, ein "Glaube", der von der Weltgesundheitsorganisation geteilt wird.

CBT ist eine der Therapien, die in der umstrittenen PACE-Studie eingesetzt werden.

Kognitive Verhaltenstherapie für ME / CFS: Was ist das Problem? Dies ist kein Streit mit der Psychiatrie. Geistige und körperliche Erkrankungen sind gleichermaßen real und schrecklich. Wie bei jeder Langzeiterkrankung entwickeln einige Menschen mit ME / CFS eine komorbide Depression und andere psychische Gesundheitsprobleme, bei denen CBT neben einem qualitativ hochwertigen allgemeinen Management hilfreich sein kann. Das Argument hier ist ein fehlerhaftes Kausalitätsmodell, das die Wirksamkeit für CBT und GET voraussetzt, ohne die unterschiedlichen klinischen Erscheinungsformen und Krankheitsverläufe signifikant zu berücksichtigen.

CBT für ME / CFS:

Was ist das Problem?

Beweise

In einem komplexen Überblick über bestehende Forschungsergebnisse haben Nijs et al. 2008 wurden alle Befürworter des biopsychosozialen Modells, nur die PACE-Studie und die Cochrane-Studie, die sich stark darauf stützten, als Beweis für die Wirksamkeit der CBT zur Behandlung von ME / CF angeführt.

Nijs et al. fanden heraus, dass weder die CBT- noch die Schmerzphysiologie-Ausbildung noch die "Selbstmanagement-Ausbildung zur Stimulationsaktivität" die angebliche "Angst vor Bewegung" der Patienten verringerten und dass "schwere Verschlechterung der Symptome nach körperlicher Aktivität" für das chronische Müdigkeitssyndrom charakteristisch war.

Systematische Überprüfungen, die 2019 und 2020 durchgeführt wurden, ergaben, dass die meisten Studien zur kognitiven Verhaltenstherapie von relativ geringer Qualität mit ausgeprägter Verzerrung waren, und von 11 randomisierten kontrollierten Studien zur CBT zeigten nur 5 eine messbare Verbesserung.

05

Robin Brown, ein britischer Arzt

Schäden der kognitiven Verhaltenstherapie und der abgestuften Bewegungstherapie

Als seit mehr als einem Jahrzehnt bettlägeriger Arzt mit myalgischer Enzephalo-myelitis (ME), der dank eines schweren Rückfalls durch GET völlig von anderen abhängig ist, bin ich in einer einzigartigen Position, um zu beantworten, wie schädlich GET und kognitive Verhaltenstherapie (CBT) sind. sind wirklich. Die Grundlage dieser Therapien sind falsche Krankheitsvorstellungen, was bedeutet, dass alles im Kopf ist. Diese Überzeugungen ignorieren alle Beweise dafür, dass ME eine körperliche Krankheit ist, wie z. B. intrazelluläre Immunstörungen, die nicht nur die Trainingskapazität einschränken, sondern sich auch mit dem Training verschlechtern.

Das Hauptmerkmal von ME ist eine ungewöhnlich verzögerte Muskelregeneration nach trivialen Dingen, nicht chronischer Müdigkeit, und GET und CBT zwingen Sie, Ihre Symptome zu ignorieren, um wieder zu voller Fitness zurückzukehren. Wenn Sie dies tun, überschreiten Sie Ihr Limit und verursachen einen Rückfall. Je mehr Sie Ihr Limit überschreiten, desto größer ist der Rückfall und desto weniger wahrscheinlich ist es, dass Sie sich davon erholen. Viele Patienten mit dieser Erkrankung sind aufgrund eines durch GET verursachten schweren Rückfalls heimatgebunden und bettlägerig geworden, und wir werden unsere Gesundheit und Unabhängigkeit nur dann wiedererlangen, wenn wir geeignete Medikamente erhalten.
Dr. Maik Speedy

Langzeiteffekte

Westen et al. (2004) stellten fest, dass psychologische Therapien im Allgemeinen langfristig unwirksam waren, obwohl sie ME / CFS-Patienten nicht separat bewerteten. [12]

Berichte über Schäden

Umfragen von Patientenorganisationen haben bei den befragten Patienten erhebliche Schadensraten durch CBT ergeben.

Die größten britischen Patientenhilfswerke, ME Association und Action for ME, haben beide gefordert, dass CBT eingesetzt wird, um die Rücknahme von "Krankheitsvorstellungen" in Frage zu stellen, und dass NHS-Mitarbeiter Patienten vor möglichen Schäden warnen.

Die größte unabhängige Patientenumfrage zu Patientenerfahrungen mit CBT und GET in Großbritannien wurde von NICE in Auftrag gegeben und ergab, dass bei ME / CFS-Patienten, die sich wegen ihrer Krankheit einer CBT unterziehen, die Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung ihrer psychischen Gesundheit fast doppelt so hoch ist wie eine Verbesserung aufgrund der Kurs. Eines von fünf Patienten entwickelte neue Symptome. Die körperliche Gesundheit zeigte ebenfalls eher keine Besserung oder wurde negativ beeinflusst als eine Besserung.

Robin Brown, ein britischer Arzt bei ME / CFS, hat eine Petition erstellt, in der viele Tausende unterschrieben haben, dass GET und verwandte CBT sofort aus den britischen Behandlungsrichtlinien gestrichen werden sollen

A.1.10 MRI chronische Fatigue Centrum für junge Menschen (MCFC), Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin des Klinikums rechts der Isar (MRI) der Technischen Universität München (TUM)

Autorinnen und Autoren

- Behrends, Uta
- Hägele, Matthias
- Stojanov, Silvia
- Warlitz, Cordula

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Behrends, Uta, Prof. Dr. med.
Stojanov, Silvia, PD Dr. med.
Warlitz, Cordula, Dr. med.
Hägele, Matthias, Dr. med.
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☒ **im Namen folgender Institution / Organisation:** **MRI Chronische Fatigue Centrum für junge Menschen (MCFC),** Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin des Klinikums rechts der Isar (MRI) der Technischen Universität München (TUM), Kölner Platz 1, 80804 München ☐ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
Kapitel 7 (S.159)	Bezugnehmend auf: *„Auf Basis der aktuell empfohlenen kanadischen Konsensuskriterien zur Diagnose von ME/CFS liegt die Schätzung zur Prävalenz unter Erwachsenen in Deutschland bei etwa 70 000 Erkrankten.“* Stellungnahme: Im Fazit sollten die Limitationen der referierten Schätzung zur Prävalenz unter Erwachsenen angemerkt werden. Die Schätzung basiert auf Daten, die nicht in Deutschland, nicht bevölkerungsbasiert und vor mehr als zehn Jahren erhobenen wurden. Die Schätzung ist damit sehr unsicher, berücksichtigt nicht die mögliche Dunkelziffer und reflektiert am ehesten eine historische Mindestrate. Die für Ihre Schätzung verwendete Prävalenz (0,1%) entstammt einer in 2011 publizierten Studie von Nacul et al. (1), die auf Angaben aus Hausarztpraxen in drei ausgewählten Regionen des Vereinigten Königreichs basiert. Die Autoren dieser Studie merkten an, dass die Prävalenz in der Bevölkerung höher als 0,1% sein könnte, weil einige Personen ihren Hausarzt eventuell nicht konsultieren oder keine Diagnose erhalten: *„the population prevalence rate may be higher than that, as some people may not consult their GPs, or do not receive a diagnosis“* (1). In einer bevölkerungsbasierten Studie von Jason et al., die breitere Diagnosekriterien verwendete, wird ebenfalls eine mögliche Dunkelziffer diskutiert und als Grund dafür angegeben, dass einige Individuen eventuell der Erfassung entgingen, weil sie zu krank für eine Teilnahme am Evaluationsprozess waren: *„it is possible that CFS rates may be higher than this estimate, given that some individuals with CFS may have escaped detection because of being too ill to undergo the evaluation process*“ (2).
Kapitel 7 (S.159)	Bezugnehmend auf: *„Für Kinder und Jugendliche liegen keine zuverlässigen Zahlen vor.“* Im Fazit sollten auf Basis der verfügbaren pädiatrischen Daten eine orientierende Prävalenzschätzung abgegeben und deren Limitationen aufgezeigt werden.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Zu berücksichtigen ist dabei u.a. die relativ hohe Prävalenz (0,75%) bei 5- bis 17-Jährigen in der bevölkerungsbasierten Studie aus den U.S.A von Jason et al. (3). Die Diagnose wurde in dieser Studie nach ärztlicher Ausschlussdiagnostik gestellt, wenn drei verschiedene ME/CFS-Diagnosekriterien gleichzeitig erfüllt waren, darunter die für Minderjährige adaptierten kanadischen Kriterien. Die Autoren merken an, dass 95% der von ihnen diagnostizierten Betroffenen zuvor keine ME/CFS-Diagnose erhalten hatten: „*95% of identified youth had not previously been diagnosed*“.
Kapitel 5.7 (S.149, 150)	Bezugnehmend auf: „*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 Nutzenaussage für die Anwendung der CBT bei Patientinnen und Patienten mit höherem ME/CFS-Schweregrad ist aufgrund fehlender Daten nicht 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 GET im Vergleich zur SMC. Eine Nutzenaussage für die Anwendung der GET bei Patientinnen und Patienten mit höherem ME/CFS-Schweregrad ist aufgrund fehlender Daten nicht möglich*.“ Stellungnahme: Ihre Feststellung eines Nutzens von CBT und GET stützt sich auf drei Studien mit erheblichen methodischen Mängeln, die keinen eindeutig nachhaltigen positiven Wirknachweis für diese Interventionen erlauben. Es handelt sich um die Studie von Janse et al. zu CBT (4,5), die PACE-Studie zu CBT und GET (6-10) sowie die GETSET-Studie zu GET (11,12). Wir greifen hier exemplarische Limitationen heraus. In der Studie von Janse et al. (4,5) wartete die „Kontrollgruppe“ auf eine CBT-Intervention und erhielt nicht sicher die antizipierte Standardbehandlung (*standard medical care,* SMC), weshalb auch die Autoren von eingeschränkter Validität sprechen: „*One could argue that the use of a waiting-list control does not control for non-specific therapy factors and limits the external validity*“ (5). Des Weiteren nahm eine erhebliche Zahl der Patienten die CBT-Intervention nicht wie vorgesehen wahr: „*a substantial number of patients did not fully adhere to the interventions*“ (siehe diese und weitere Kritikpunkte in 13). Die Teilnehmer der PACE-Studie wurden vor der Intervention darüber informiert, dass CBT eine leistungsstarke und sichere Behandlung sei, deren Wirksamkeit bereits für verschiedene Erkrankungen, inklusive ME/CFS sowie Kopf- und Rückenschmerzen, gezeigt worden sei: *„Cognitive behaviour therapy (CBT) is a powerful and safe treatment which has been shown to be effective in a variety of illnesses, including CFS/ME, headaches and back pain“* (14). Diese Information ist bezogen auf ME/CFS nicht richtig und kann eine Erwartungshaltung hervorrufen, welche die Studienergebnisse verzerrt. In der PACE-Studie wurden außerdem die veralteten Oxford-Kriterien für die Definition von ME/CFS verwendet, die Studienendpunkte mit Auswirkung auf die Studienergebnisse während und nach der Studie geändert, sowie mittels

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	objektiver Verlaufsparameter kein positiver Effekt der Interventionen gezeigt (Aktometrie, *self-paced step test*, *6-minute-walk test*) (6-10). Ebenso wie die Primäranalysen ergab auch eine Re-Analyse der bereitgestellten Primärdaten der PACE-Studie keinen nachhaltigen Nutzen der Interventionen (15). In der GETSET-Studie (11,12) wurden nach Studienbeginn ebenfalls Studienendpunkte verändert und nur 42% der GET-Gruppe erhielten die Intervention vollständig. Das *lost to follow-up* war in der GET-Gruppe (9%) vs. Kontrollgruppe (2%) signifikant erhöht. Zudem berichteten die Autoren, dass ein Viertel der GET-Gruppe drei oder weniger angeleitete Sitzungen wahrnahm, und schlossen daraus, dass dies eine Distanzierung von der Intervention wiederspiegeln könnte: *„27 (25%) of 107 participants in the GET group received three or fewer sessions of guidance, which might reflect disengagement with the intervention“. D*ie Autoren stellten nachvollziehbar fest, dass ihre Beobachtungen einer Bestätigung bedürfen: *„these findings need confirmation and extension to other health-care settings.“* Wegen unzureichender Evidenz für einen Nutzen spricht das *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) des Vereinigten Königreichs in der überarbeiteten Leitlinie keine Empfehlung für CBT oder GET aus (16).
Kapitel 7 (Seite 159, 160)	Bezugnehmend auf: *„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*“. *„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*.“ Stellungnahme: Im Fazit sollten nicht nur diagnostische Herausforderungen sowie ungenügende Aufklärung und Ausbildung als Hürden für eine angemessene Versorgung benannt werden, sondern vor allem auch die Tatsache, dass die derzeitig verfügbaren Versorgungsstrukturen dringend für Betroffene mit ME/CFS angepasst werden müssen. Dies gilt im Besonderen für Schwer- und Schwerstbetroffene. Auf Basis von Studien aus den U.S.A., dem Vereinigten Königreich und Norwegen wird geschätzt, dass etwa 25% der von ME/CFS Betroffenen mild erkrankt sind und einer Arbeit nachgehen können, während weitere etwa 25% an das Haus (Schwerbetroffene) oder das Bett gebunden sind (Schwerstbetroffene) (17 und Referenzen darin). Das letztgenannte Viertel der Betroffenen bedarf einer mit dem Krankheitsbild vertrauten, aufsuchenden und telemedizinischen Versorgung (17-19). Dies ist gemäß unseren eigenen Erfahrungen zu mehr als 100 von ME/CFS betroffenen Kindern, Jugendlichen und sehr jungen Erwachsenen auch für diese Altersgruppe relevant. Zudem müssen schwer und schwerst von ME/CFS betroffene Patientengruppen bestmöglich in die Forschung eingebunden werden (17-19).

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Stellungnahme das generische Maskulinum verwendet. Die verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. Nacul LC, Lacerda EM, Pheby D, Campion P, Molokhia M, Fayyaz S, Leite JC, Poland F, Howe A, Drachler ML. 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 Jul 28;9:91. doi: 10.1186/1741-7015-9-91.

2. Jason LA, Richman JA, Rademaker AW, Jordan KM, Plioplys AV, Taylor RR, McCready W, Huang CF, Plioplys S. A community-based study of chronic fatigue syndrome. Arch Intern Med. 1999 Oct 11;159(18):2129-37. doi: 10.1001/archinte.159.18.2129.

3. Jason LA, Katz BZ, Sunnquist M, Torres C, Cotler J, Bhatia S. The Prevalence of Pediatric Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome in a Community-Based Sample. Child Youth Care Forum. 2020 Aug;49(4):563-579. doi: 10.1007/s10566-019-09543-3.

4. Janse A, Worm-Smeitink M, Bleijenberg G, Donders R, Knoop H. Efficacy of web-based cognitive-behavioural therapy for chronic fatigue syndrome: randomised controlled trial. Br J Psychiatry. 2018 Feb;212(2):112-118. doi: 10.1192/bjp.2017.22.

5. Janse A, Worm-Smeitink M, Bussel-Lagarde J, Bleijenberg G, Nikolaus S, Knoop H. 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 Aug 12;15:137. doi: 10.1186/s12883-015-0392-3.

6. Bourke JH, Johnson AL, Sharpe M, Chalder T, White PD. Pain in chronic fatigue syndrome: response to rehabilitative treatments in the PACE trial. Psychol Med. 2014 May;44(7):1545-52. doi: 10.1017/S0033291713002201.

7. Dougall D, Johnson A, Goldsmith K, Sharpe M, Angus B, Chalder T, White P. Adverse events and deterioration reported by participants in the PACE trial of therapies for chronic fatigue syndrome. J Psychosom Res. 2014 Jul;77(1):20-6. doi: 10.1016/j.jpsychores.2014.04.002.

8. Sharpe M, Goldsmith KA, Johnson AL, Chalder T, Walker J, White PD. Rehabilitative treatments for chronic fatigue syndrome: long-term follow-up from the PACE trial. Lancet Psychiatry. 2015 Dec;2(12):1067-74. doi: 10.1016/S2215-0366(15)00317-X.

9. Walwyn R, Potts L, McCrone P, Johnson AL, DeCesare JC, Baber H, Goldsmith K, Sharpe M, Chalder T, White PD. 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 Nov 13;14:386. doi: 10.1186/1745-6215-14-386.

10. White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, Potts L, Walwyn R, DeCesare JC, Baber HL, Burgess M, Clark LV, Cox DL, Bavinton J, Angus BJ, Murphy G, Murphy M, O'Dowd H, Wilks D, McCrone P, Chalder T, Sharpe M; PACE trial management group. 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 Mar 5;377(9768):823-36. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60096-2.

11. Clark LV, McCrone P, Ridge D, Cheshire A, Vergara-Williamson M, Pesola F, White PD. 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 Jun 8;5(2):e70. doi: 10.2196/resprot.5395.

12. Clark LV, Pesola F, Thomas JM, Vergara-Williamson M, Beynon M, White PD. 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 Jul 22;390(10092):363-373. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32589-2.

13. Twisk F, Corsius L. Cognitive-behavioural therapy for chronic fatigue syndrome: neither efficacious nor safe. Br J Psychiatry. 2018 Aug;213(2):500-501. doi: 10.1192/bjp.2018.136.

14. https://me-pedia.org/images/7/7a/PACE-cbt-participant-manual.pdf

15. Wilshire CE, Kindlon T, Courtney R, Matthees A, Tuller D, Geraghty K, Levin B. Rethinking the treatment of chronic fatigue syndrome-a reanalysis and evaluation of findings from a recent major trial of graded exercise and CBT. BMC Psychol. 2018 Mar 22;6(1):6. doi: 10.1186/s40359-018-0218-3.

16. https://www.nice.org.uk/guidance/ng206

17. Montoya J G, Dowell T G, Mooney A E, Dimmock M E and Chu L. Caring for the Patient with Severe or Very Severe Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Healthcare (Basel). 2021; 9(10): 1331

18. Chang C.-J., Hung LY, Kogelnik AM et al. A Comprehensive Examination of Severely Ill ME/CFS Patients. Healthcare (Basel) 2021; 29;9(10):1290.

19. https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/BAEK/Themen/Medizin_und_Ethik/BAEK_Stellungnahme_Post-COVID-Syndrom_ONLINE.pdf

A.1.11 GANZHEITLICH - Praxis für Osteopathie und Heilpraktik

Autorinnen und Autoren

- Parras, Joschka

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Herr Parras, Joschka; FPZ-Schmerztherapeut, Physiotherapeut, Osteopath
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation: Praxis GANZHEITLICH** ☐ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
Da ich selbst seit Mai 2021 meine gesicherte MECFS Diagnose habe, teile ich die Iqwig-Empfehlungen zur GET, CBT und jeder Form der Aktivierung mit der Absicht zur Rekonditionierung bei diesem Krankheitsbild nicht. Als staatlich examinierter Physiotherapeut in Bayern und abgeschlossenes Osteopathiestudium an der International Academy of Osteopathy in Gent, sowie meiner Qualifikation als FPZ-Schmerztherapeut besitze ich eine ausreichende Kernkompetenz im Trainingstherapiebereich und verfüge über ein breites Wissen bezüglich Kontraindikationen durch Pathomechanismen abzuwägen und eine Risikoabwägung auszuarbeiten. Ich prognostiziere, dass Sie durch Anbahnung der Muskelaktivität ein Post-Exertional-Malaise auslösen werden und damit bei Jedem der Teilnehmer eine nachhaltige und irreversible Schädigung grob fahrlässig riskieren würden. Dies gilt es zu verhindern, weil ein zeitlicher Zusammenhang der aus Ihrem Vorbericht abzuleitenden Therapieempfehlung Ihrer Institution durch juristische Konsequenzen belasten würde und den Probanden physisch und/oder seelisch nachhaltig schädigen kann.
Stellen Sie sich folgende alltägliche Trainingssituation vor: Sie sind gesund und trainieren bis zum konzentrischen Versagen der Musklatur. Es folgt eine physiologische Refraktärzeit, in der der Muskel nicht erneut rekrutiert werden kann. Diese Refraktärzeit bleibt Personen, die unter Post-Exertional-Malaise leiden dauerhaft und schon bei viel unterschwelligeren Reizen und es erfolgt zur Belohnung kein Kraftzuwachs, wie bei der Superkompensation, sondern es folgen bleibende funktionelle Einschränkungen! Bei einer Erkrankung ungeklärter Ätiologie wie MECFS so gefährliche Therapieempfehlungen zu formulieren, trotz der überarbeiteten NICE-Guidelines ist unvernünftig. Vergleicht man die Erkenntnisse der Herztherapien aus den 1980ern, in denen lange Zeit Inaktivität empfohlen wurde, bevor man auf ein HIIT-Konzept umstellte, ist der große Unterschied, dass das HIIT Training so gut dosiert werden konnte, weil es aussagekräftige Überwachungsparameter gab, durch die man über Puls- bzw. Herzkontrolle die optimale Belastung individuell überwachen konnte. Diese aparative Überwachung ist durch die Dysautonomie und Fehlregulation im Mitochondrialbereich aufgrund der Myalgischen Enzephalomyelitis nicht übertragbar. Die Überbelastung macht sich oft zeitverzögert Tage später bemerkbar. Verzeihen Sie mir den Vergleich, aber Sie empfehlen in Ihrem Vorbericht quasi Zucker als Behandlung von Diabetes, wenn Sie sich u.a. auf die inzwischen diskreditierte PACE-Studie beziehen, in der GET und CBT, nicht aber Pacing in der Effektivität verglichen wird.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
5.3 (S.100)	(Zitat:)“...werden in den vorliegenden Nutzenbewertungen ausschließlich CBT bzw. GET als Prüfintervention untersucht. Die Daten zum Vergleich versus

	Selbstmanagement (Pacing) blieben unberücksichtigt.“ (Zitatende.) Anmerkung: Da die PACE Studie diskreditiert ist, sollte die fehlende Prüfung des wohl wichtigsten Instruments der Ressourceneinteilung durch „Pacing“ auf keinen Fall bei der Bewertung wegfallen. Die PACE Studie suggerierte einen nachweisbaren therapeutischen Effekt durch kognitive Verhaltenstherapie (Cognitive Behavioral Therapy – CBT) und medizinische Trainingstherapie (Graded Exercise Therapy - GET). Durch diese Methodik werden qualitativ schlechte Primärstudien eingeschlossen, ohne die Primärdaten zu betrachten und zu bewerten. Aus unzureichenden Primärdaten lässt sich 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. Vorgeschlagene Änderung: Neubewertung der Qualität der Primärstudien. Transparente Darstellung der Kriterien anhand derer Studien oder Quellen ein- oder ausgeschlossen wurden. Wegfallende Pacingbewertung grober Mangel, daher PACE-Studienbezüge im Bezug auf Therapiemaßnahmen meiden, bzw. Pacingeffekte ergänzen.
3.4 (S. 288)	Anmerkung: Sie erwähnen elektrisch verstellbare Betten. Bitte empfehlen Sie zudem explizit „elektrische“ Rollstühle. Die aufzuwendende Kraft zur Fortbewegung stellt ein zu hohes Maß an Muskelaktivität mit anschließender Kraftlosigkeit aus der oberen Extremität dar. Die orthostatische Intoleranz setzt durch die axiale Last auch im Sitz ein, daher sollte die maximal mögliche Schonung gewählt werden, wenn es um den Erhalt der noch vorhandenen Mobilität geht. Vorgeschlagene Änderung: Die Versorgung mit Hilfsmitteln wie elektrischen Rollstühlen, elektrisch verstellbaren Betten und Trinkhilfen wird empfohlen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

A.1.12 Schweizerische Gesellschaft für ME & CFS

Autorinnen und Autoren

- Sagelsdorff, Jonas

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Sagelsdorff, Jonas
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☒ **im Namen folgender Institution / Organisation: Schweizerische Gesellschaft für ME & CFS, Rebenweg 100, 8041 Zürich** ☐ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Zu Fuss in die Reha, im Rollstuhl nach Hause

Einleitung

> *"Gaslighting has been applied to the entire ME/CFS community by misapplication and misuse of the Biopsychosocial Model"*
>
> David F. Marks, Psychologe und Gründer des Journal of Health Psychology

Unsere Befürchtungen sind eingetreten: Das IQWiG empfiehlt in seinem Vorbericht die kognitive Verhaltenstherapie (CBT) und die graduierte Aktivierungstherapie (GET) als Behandlung für mild und moderat betroffene ME-Patient:innen. Damit sehen wir die körperliche Integrität von ME-Patient:innen bedroht. Das IQWiG schliesst sich mit seiner Empfehlung einer wissenschaftlichen Position an, die längst diskreditiert ist. Es gefährdet damit den über Jahre hart erkämpften Fortschritt im Wissen über ME und der Behandlung der ME-Patient:innen.

Die Empfehlung des IQWiG beachtet den Grundsatz *primum non nocere* nicht hinreichend. Uns von der Schweizerischen Gesellschaft für ME & CFS (SGME) sind zu viele Fälle von ursprünglich mild oder moderat betroffenen Patient:innen bekannt, die zu Fuss in die Reha gegangen sind, und im Rollstuhl zurückkamen. Jede Person ist eine zu viel - es sind unsere Freunde, Partner, Geschwister, Kinder und Eltern, die durch Fehlbehandlungen aus dem Leben verschwinden. Unsere Co-Präsidentin war ursprünglich moderat betroffen, bis sie vor über zehn Jahren durch ebendiese GET in die Bettlägerigkeit gezwungen wurde. Bis zum heutigen Tag hat sie sich nicht von der Fehlbehandlung erholt und muss in vier Wänden leben.

Bereits im vergangenen Jahr hatten wir in einer Stellungnahme zu Ihrem Berichtsplan auf zwei zentrale Probleme verwiesen: die Ausrichtung des Expertenteams, das zwar eine Psychiaterin, aber keinen Neurologen beinhaltet, sowie den mangelnden Einbezug der Patient:innen und ihrer Verbände. Wir müssen nun leider konstatieren, dass gerade diese Perspektiven auch im Vorbericht zu wenig Beachtung gefunden haben und so einer Empfehlung mit verehrendem Wirkungspotential der Weg geebnet wird.

Eine Versorgungsstruktur für ME-Patient:innen ist in Deutschland wie in der Schweiz quasi inexistent. Die Erforschung der Krankheit ist massiv unterfinanziert und hinkt vergleichbaren Krankheiten um Jahrzehnte hinterher. Der Mangel an Wissen in Fachkreisen und an medizinischer Infrastruktur wird zu grossen Anteilen mit ehrenamtlicher Arbeit aus der Zivilgesellschaft kompensiert. Auch von uns. Die von Ihnen knapp angesetzte Frist zur Stellungnahme fordert unsere Kapazitäten heraus. Wir bitten Sie deshalb um Verständnis dafür, dass wir nur oberflächlich auf die für uns relevantesten Punkte eingehen können. Wir vertrauen darauf, dass Sie Ihr Mandat der Wahrheitsfindung verantwortungsvoll ausüben und im Bestreben handeln, die strukturelle Ungerechtigkeit gegenüber ME-Betroffenen schnellstmöglich zu beenden.

Inadäquates Verständnis der Ätiologie und Symptomatik

ME ist eine neuroimmunologische Krankheit, von der verschiedene Systeme und Organe betroffen sind. Verschiedene überzeugende Belege sprechen für eine Beteiligung autoimmuner Prozesse. Diese sind zwar noch nicht komplett verstanden, aber es ist keineswegs so, dass sie, wie im Vorbericht geschrieben, nicht erhärtet werden konnten (S. 22). Carmen Scheibenbogen beschreibt in einer Metaanalyse Veränderungen der Zytokinprofile und Immunglobulinspiegel, des Phänotyps der T- und B-Zellen, eine Abnahme der Zytotoxizität der natürlichen Killerzellen und Gruppen von Autoantikörpern gegen verschiedene Antigene, einschliesslich Neurotransmitter-Rezeptoren. [1]

Neben den Belegen für eine immunologische Ätiologie gibt es verschiedene Studien, die neurologische Pathomechanismen zeigen. Erwähnenswert ist hier Watanabe et al., die bei ME-Patient:innen grossflächige Neuroinflammation gefunden haben – alle Patent:innen erfüllen die Internationalen Konsenskriterien für ME. [2] Sonja Marshall-Gradisnik fand mit ihrem Team signifikant verringerte regionale Volumina weisser Substanz in angrenzenden Regionen und verringerte Volumina grauer Substanz, sowie ein verringertes Blutvolumen in kontralateralen Regionen. Die Resultate zeigten signifikante Korrelationen mit der Symptomlast. [3] In einer Studie aus dem Jahr 2021 konnten sie mikrostrukturelle Veränderungen in den Gehirnen von ME-Patient:innen nachweisen – auch sie erfüllen die Internationalen Konsenskriterien. [4] Weitere Hinweise auf neurologische Pathomechanismen zeigt unter anderem auch die Forschung von Jarred Younger. [5]

Über die hier erwähnten immunologischen und neurologischen Pathomechanismen hinaus gäbe es noch viele weitere, welche den Stoffwechsel, die Blutversorgung und andere Systeme und Organe betreffen. Sie alle zu beschreiben, würde den Rahmen dieser Stellungnahme sprengen. Zusammen geben sie ein zunehmend verständliches Bild der Ätiologie und wichtige Hinweis auf medikamentöse Behandlungsansätze – wenn auch die Krankheit immer noch untererforscht ist.

Obwohl ME seit 1969 als neurologische Krankheit im ICD klassifiziert ist, werden die neurologischen Aspekte im Vorbericht des IQWiG unzureichend beleuchtet. Die Klassifikation von ME als neurologische Krankheit ist bei jeder Revision bestätigt worden und immer mehr Forschungsresultate belegen neurologische Pathomechanismen. Die bewusste Entscheidung des IQWiG keine:n Expert:in aus der Neurologie in ihre Arbeit einzubeziehen, ist vor diesem Hintergrund äusserst bedenklich und erklärungsbedürftig. Insbesondere im Hinblick darauf, dass das IQWiG es hingegen als wichtig erachtet hat, einen Facharzt bzw. eine Fachärztin für Psychiatrie einzubeziehen.

Es stellt sich uns die beunruhigende Frage, ob das IQWiG das Leitsymptom von ME wirklich verstanden hat. Das Leitsymptom von ME ist eine spezifische Zustandsverschlechterung nach Anstrengung mit prominenten Symptomen im neuroimmunologischen Bereich. [6] Dieses Leitsymptom wird meist als «Post-Exertional Malaise» (PEM) bezeichnet oder spezifischer als Post-Exertional Neuroimmune Exhaustion (PENE). Und: Jede dieser Zustandsverschlechterungen kann irreversibel sein.

Dieses Leitsymptom ist der Grund, weshalb das US-amerikanische CDC [7] und das britische NICE [8] den Patient:innen «Pacing» empfehlen. Dabei handelt es sich um ein strenges Energiemanagement, das Zustandsverschlechterungen verhindert. In den Internationalen Konsenskriterien wurde die PEM begrifflich als Post-Exertional Neuroimmune Exhaustion (PENE) spezifiziert und so eng definiert, dass sie als spezifisches und sensitives Merkmal von ME genutzt werden kann. [6] Die PENE ist nicht nur ein Symptom, das die Patient:innen fühlen. Es konnte auf verschiedene Arten als Pathomechanismus objektiviert werden. Die Autoren der Internationalen Konsenskriterien schreiben: «Die der PENE zugrundeliegende Pathophysiologie beinhaltet eine tiefgreifende Störung des regulatorischen Kontrollnetzes innerhalb und zwischen den Nervensystemen, die mit dem Immunsystem und dem endokrinen System interagiert und praktisch alle Körpersysteme, den Zellstoffwechsel und den Ionentransport beeinflusst. Das gestörte Aktivitäts-/Ruhekontrollsystem und der Verlust der Homöostase führen zu einer beeinträchtigten aeroben Energieproduktion und der Unfähigkeit, bei Bedarf ausreichend Energie zu produzieren.»[6] Besonders relevant ist in diesem Kontext der Nachweis einer deutlich verringerten maximalen Sauerstoffkapazität an der anaeroben Schwelle am zweiten Tag eines Zwei-Tages-Herzkreislauf-Belastungstests. [9] Damit konnte nicht nur die PENE objektiviert, sondern auch die Dekonditionierungsthese falsifiziert werden.

Entgegen den dargelegten Forschungsergebnissen erfassen die psychosomatischen bzw. biopsychosozialen Erklärungsmodelle das Leitsymptom und die Pathomechanismen von ME nicht. Sie gehen anstelle davon aus, dass Dekonditionierung und «Nicht hilfreiche Gedanken» die zentralen Krankheitsfaktoren von ME darstellen. Beachtet man die Forschungsergebnisse, die PENE als zentrales Symptom von ME belegen, ist es unerlässlich, die psychosomatischen bzw. biopsychosozialen Erklärungsmodelle als Grundlage des Verständnisses von ME in Frage zu stellen; genauso wie die Behandlungsansätze, die von ihnen ausgehen. Sowohl CBT als auch GET basieren auf einem psychosomatischen bzw. biopsychosozialen Erklärungsmodell von ME. [10]

Das IQWiG anerkennt diesen Zusammenhang: «CBT geht davon aus, dass Störungen mit negativen, realitätsfremden und verzerrten Denk- und Verhaltensmustern zusammenhängen können» (S. 57). Trotzdem empfiehlt es CBT und GET mit der Begründung, dass der Widerspruch zwischen der Empfehlung psychosomatischer Therapien und der Evidenz für neurologische, immunologische, vegetative und endokrine Pathomechanismen keine Rolle spielen. Im Vorbericht schreibt das IQWiG «Diese Kritik [der Widerspruch zwischen somatischen Pathomechanismen und psychosomatischen Therapien] hat keinen Einfluss auf die Nutzenaussagen des vorliegenden Berichtes zur CBT bzw. GET als Add-on-Therapie zur fachärztlichen Standardversorgung. Bei den Nutzenbewertungen des IQWiG werden zugrunde liegende Hypothesen […] regelhaft nicht berücksichtigt» (S. 156).

Dieser Widerspruch lässt sich aber nicht ignorieren. ME-Patient:innen neigen nicht zu einer übertriebenen Schonhaltung, denn ihr innerer Antrieb ist unvermindert. Dies macht diszipliniertes Pacing zu einer grossen Herausforderung. Sie müssen nicht lernen, eine angebliche Angst vor Aktivität abzubauen, sondern ganz im Gegenteil: Sie müssen lernen, Aktivitäten einzuschränken und einzuteilen. Die redliche Forschung zeigt, dass GET bei ME schädlich ist und CBT nicht helfen kann. Eine psychotherapeutische Begleitung kann tatsächlich als Unterstützung in der Bewältigung der Krankheitslast und Behandlung von möglichen psychologischen Folgen dienen. Gerade für ME-Patient:innen, die häufig durch Stigmatisierung und Ablehnung, welcher sie insbesondere im Gesundheitswesen ausgesetzt sind, Traumatisierung erleiden, braucht es ein psychotherapeutisches Angebot. Dieses muss auf einem Grundverständnis der Krankheit und der PENE aufbauen. Die CBT, welche von krankmachenden kognitiven Verzerrungen ausgeht, ist dazu aber nicht geeignet.

Selektive Auswahl von Diagnosekriterien und Prävalenzen

Es ist begrüssenswert, dass das IQWiG die Wichtigkeit spezifischer Diagnosekriterien betont. Nur durch unspezifische Kriterien, welche ME bzw. CFS mangelhaft von psychiatrischen Krankheiten abgrenzen, konnten sich die psychosomatischen Krankheitsmodelle und Behandlungen etablieren, welche den ME-Patient:innen so grossen Schaden zufügen. [11]

Auf Grundlage der Kanadischen Konsenskriterien (MEccc) bewertet das IQWiG die Prävalenz von ME. Es bezieht sich dabei auf eine Studie von Luis Nacul, der die Prävalenz von MEccc auf 0.1% schätzt. Für Deutschland würde das 70'000 erwachsene Betroffene bedeuten. [12] Dabei bleibt unbeachtet, dass sich diese Schätzung lediglich auf Personen bezieht, die korrekt diagnostiziert sind, kräftemässig zu Arztkonsultationen in der Lage sind und sich (noch) nicht vor der Stigmatisierung im Gesundheitswesen zurückgezogen haben. Es gibt also eine sehr hohe Dunkelziffer an Betroffenen.

Die CDC gehen von einer Prävalenz von mindestens 0.25% [13] aus und das NICE von mindestens 0.4% [14]. Auf Deutschland umgerechnet würde dies mindestens 175'000 bzw. 280'000 Betroffene bedeuten. Dies bildet allerdings, wie auch im Vorbericht zu lesen ist, nur

die präpandemische Lage ab (S. 24). Laut einer UK-Statistik leiden ca. 3.5% der Bevölkerung an Long COVID. [15] Gemäss Carmen Scheibenbogen leiden mindestens 10% der Long COVID-Betroffenen an ME, was in Deutschland mindestens 245'000 weitere Fälle bedeuten würde. [16] Es ist also davon auszugehen, dass aktuell in Deutschland mindestens 420'000 Personen an ME leiden. Dies sind mindestens sechsmal so viele Fälle wie vom IQWiG berichtet.

Bezeichnend ist, dass ebendieser Luis Nacul, auf den sich das IQWiG mit seiner niedrigen Schätzung der Prävalenz bezieht, einen offenen Brief gegen den Vorbericht mitunterzeichnet hat. [17] Der grosse Wert der Studie von Nacul et al. liegt nicht in den absoluten Zahlen, sondern darin, dass er das relative Verhältnis von ME_{CCC} und CFS gemäss den 1994-CDC-Kriterien (CFS_{CDC}) zeigt, welches bei ca. 1:2 liegt. Das Verhältnis von CFS_{CDC} zu CFS gemäss Oxford-Kriterien (CFS_{Oxford}) liegt wiederum bei ca. 1:7. [18] Dies verdeutlicht, wie unspezifisch die Oxford-Kriterien sind: Nur ca. eine:r von 14 CFS_{Oxford}-Patient:innen erfüllt die Kanadischen Konsenskriterien. Die Oxford-Kriterien schaffen also ein Sample, in dem nur ein kleiner Bruchteil effektiv an ME leidet. Deshalb schloss die US-amerikanische Agency of Healthcare Research and Quality (AHRQ) bereits im Jahr 2014, dass diese Kriterien die Forschung behindern und Schaden verursachen ("using the Oxford case definition results in a high risk of including patients who may have an alternate fatiguing illness or whose illness resolves spontaneously with time. [...] future research should retire the use of the Oxford (Sharpe, 1991) case definition. [...] the continued use of the Oxford (Sharpe, 1991) case definition 'may impair progress and cause harm."). [19] Diesbezüglich ist das IQWiG in ihrem Anspruch an spezifische Diagnosekriterien inkonsequent. Zwar beziehen sie sich in ihrer Schätzung der Prävalenz auf die strengeren Kanadischen Konsenskriterien, es werden aber gleichzeitig die Ergebnisse des PACE Trials prominent einbezogen. Diese Studie nutzte die Oxford-Kriterien als Einschlusskriterien. Es ist deshalb unklar, ob die Studienteilnehmer:innen wirklich an ME litten.

Das IQWiG begründet den Einbezug des PACE Trials im Vorbericht damit, dass Studien einbezogen wurden, in denen von mindestens 80% der Studienteilnehmenden PEM-Symptome berichtet wurden. Mit dieser Vorgehensweise sind viele Probleme verbunden. Das NICE definierte eine Population als adäquat diagnostiziert, wenn ein PEM-Anteil von 95% berichtet wurde. Obwohl die Evidenzkartierung des IQWiG auf die Bewertung der Studienqualität durch das NICE aufbaut, weicht das IQWiG dieses Kriterium mit seiner Reduktion auf 80% massiv auf – ohne eine Begründung für diesen Schritt zu liefern. Laut Vorbericht wurde im PACE Trial insgesamt ein PEM-Anteil von 84.2% berichtet, im GET Arm 82% (S. 34). Nur durch seine Aufweichung der Definition des NICE konnte das IQWiG das PACE Trial also berücksichtigen.

Doch auch ein höherer Anteil von Personen mit PEM-Symptomatik würde noch nicht bedeuten, dass die Studienpopulation ME adäquat repräsentiert. ME ist nach den Kanadischen bzw. Internationalen Konsenskriterien spezifisch definiert als Krankheit, die sich durch das Leitsymptom PEM bzw. PENE, Schlafstörungen, Schmerzen und einer Kombination aus neurologischen und immunologischen Symptomen sowie Störungen des autonomen Nervensystems auszeichnet. Die Oxford-Kriterien verlangen im Gegensatz dazu lediglich eine mehr als sechs Monate andauernde Fatigue. Fatigue ist aber keine Krankheit, sondern lediglich ein Symptom, das in der Allgemeinbevölkerung hoch prävalent ist. Entsprechend ist eine Diagnose nach den Oxford-Kriterien selbst unter Einbezug der PEM noch lange nicht gleichbedeutend mit einer ME-Diagnose nach den Kanadischen oder Internationalen Konsenskriterien. Erschwerend kommt hinzu, dass das IQWiG selbst schreibt, «dass es zur Definition und Operationalisierung (und sogar Benennung) von PEM keinen internationalen Konsens gibt» (S. 19). Nur weil im Rahmen des PACE Trials bei über 80% der Teilnehmer:innen PEM berichtet wurde, heisst dies also bei weitem nicht, dass dies

der spezifischen Definition von PEM in den CCC bzw. PENE in den ICC entspricht und schon gar nicht, dass die Studienpopulation repräsentativ für ME ist.

Vor diesem Hintergrund wirkt das Kriterien-Hopping im Vorbericht beinahe wie eine tendenziöse Rosinenpickerei, welche einerseits die miserable Versorgungslage und den massiven Forschungsmangel relativiert (weil auf Grundlage der Oxford-Kriterien behauptet werden kann, dass es ein Therapieangebot gäbe) und zugleich den Handlungsbedarf durch die gesellschaftliche Krankheitslast herunterspielt (weil auf Grundlage der Kanadischen Konsenskriterien behauptet werden kann, dass nur 0.1% der Erwachsenen betroffen wären).

Empfehlungen auf Grundlage von diskreditierter Forschung

Aufgrund der unspezifischen Einschlusskriterien des PACE Trials ist anzunehmen, dass nur ein kleiner Bruchteil der Studienteilnehmer:innen effektiv an ME litt. Doch dies ist bei weitem nicht die einzige Problematik der Studie. Im Vorbericht wird das Verzerrungspotenzial von PACE und GETSET wegen fehlender Verblindung und nicht ergebnisunabhängiger Berichterstattung als hoch eingestuft (S. 92). Tatsächlich sind die Mängel der Studien, die einen positiven Effekt von CBT und GET gezeigt haben wollen, immens. Hierbei geht es nicht nur darum, dass diese Behandlungsmethoden keinen Effekt haben. Es geht darum, dass sie Patient:innen nachweislich schaden. Die Patientenstimmen, die von schweren irreversiblen Zustandsverschlechterungen bis hin zur Pflegebedürftigkeit berichten, sind unzählig und sie sind konsistent mit dem Leitsymptom PENE.

Auch in der Wissenschaft sind die Zweifel an oben genannten Studien alt. Die US-amerikanische Agency of Healthcare Research and Quality schloss bereits im Jahr 2016, dass GET mit negativen Effekten verbunden ist, die über Studien hinweg mangelhaft gemeldet wurden («GET was associated with higher numbers of reported adverse events compared with counseling therapies or controls. Harms were generally inadequately reported across trials»). [19] Auch das CDC [7] und NICE [8] raten explizit von GET ab. Mit Bezug zu dieser Faktenlage ist es erklärungsbedürftig, dass das IQWiG CBT und GET empfiehlt, denn im Vorbericht ist zu lesen, dass die Evidenzkartierung des NICE übernommen wurde (S. 29). Das IQWiG schreibt selbst, dass es keine Anhaltspunkte für einen langfristigen Nutzen und kaum Anhaltspunkte für kurz- und mittelfristigen Nutzen von GET und CBT gibt (S. 148). Trotzdem empfiehlt es im Gegensatz zum NICE GET und CBT bei milder und moderater ME.

Umso unverständlicher wird dies, wenn man bedenkt, dass das PACE Trial viele weitere Mängel aufweist, die im Vorbericht nicht erwähnt werden. Die Protokollanpassung inmitten der unverblindeten Studie war so stark, dass eine Überschneidung zwischen Einschluss- und Ausschlusskriterien entstand. Ein Einschlusskriterium war ein SF-36-Wert bei Physical Functioning von 65, während in den Endpunkten ein Wert von 60 als genesen galt. Es konnten sich Studienteilnehmer:innen in diesem relevanten Bereich also sogar verschlechtern und trotzdem als genesen gelten. Zu erwähnen ist auch, dass ein SF-36-Wert bei Physical Functioning der durchschnittlichen körperlichen Funktionsfähigkeit von 75-Jährigen entspricht – nicht der gesunden, sondern aller 75-Jährigen inkl. der kranken. [20]

Im Vorbericht steht, dass die positive Nutzenbewertung des IQWiG ohne Berücksichtigung des Endpunktes Recovery zustande gekommen sei (S. 157). Eine Reanalyse der Daten des PACE Trials hat aber nicht nur gezeigt, dass die Erholungsraten durchweg niedrig waren, sondern auch, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gab. Bei den sekundären Messgrössen beschränkten sich die signifikanten Effekte fast ausschliesslich auf subjektive Messgrössen. [21] Von den vier ursprünglich geplanten objektiven Messgrössen wurden die drei, bei denen keine

signifikanten Effekte zugunsten von CBT oder GET gezeigt werden konnten, stillschweigend fallen gelassen. Berichtet wurde lediglich von den Resultaten bei der Sechs-Minuten-Gehdistanz, in der die Teilnehmer:innen im GET-Arm 45 m weiter gelaufen waren, als jene aus dem Adaptive Pacing Therapy-Arm. Zwischen GET und APT gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied. Doch auch der Unterschied zwischen APT und GET ist mit Vorsicht zu geniessen, denn in dieser Messgrösse war die Dropoutrate generell sehr hoch. Im APT-Arm betrug sie 30% und im CBT-Arm 24%. Am höchsten war sie im GET-Arm mit 31% Dropout.

Doch selbst dieses – an sich bereits nichtssagende – Resultat konnte nur durch eine gezielte Beeinflussung der Studienteilnehmer:innen erreicht werden. [19][22] Bereits vor dem Start des Trials wurden sie darüber ‘informiert’, dass die kognitive Verhaltenstherapie eine wirksame und sichere Behandlung sei, die sich bei einer Vielzahl von Krankheiten, einschliesslich CFS/ME [sic], als wirksam erwiesen habe («Cognitive behaviour therapy (CBT) is a powerful and safe treatment which has been shown to be effective in a variety of illnesses, including CFS/ME»). [23] Die Studienteilnehmer:innen des GET-Arms wurden darüber informiert, dass sich in früheren Forschungsstudien die meisten Menschen mit CFS/ME [sic] durch GET entweder 'viel besser' oder ‘sehr viel besser' fühlten («In previous research studies, most people with CFS/ME felt either ‘much better’ or ‘very much better’ with GET»). [24] Es entbehrt nicht einer gewissen Ironie, dass es den Autor:innen trotz aller unredlichen Versuche und Verzerrungen nicht ansatzweise gelungen ist, das den Studienteilnehmer:innen zu Beginn des Trials gegebene Versprechen zu replizieren.

Die Autor:innen des PACE-Trials haben es auch nicht bei einer Beeinflussung der Studienteilnehmer:innen zu Studienbeginn belassen. In der Mitte des Trials erhielten die Teilnehmer:innen einen Newsletter, in welchem nicht nur über Erfolge berichtet wurde (während gleichzeitig das Protokoll angepasst wurde, weil Erfolge effektiv ausblieben), sondern auch ein spezifisches Krankheitsmodell propagiert wurde. Es finden sich im Newsletter Zitate von Studienteilnehmerinnen wie «Es hat mir wirklich Spass gemacht, am PACE Trial teilzunehmen. Es hat mir geholfen, mehr über mich selbst zu erfahren […] und die Faktoren in meinem Leben zu kontrollieren, die mir geschadet haben.» («I really enjoyed being a part of the PACE Trial. It helped me to learn more about myself […] and control factors in my life that were damaging.») oder «Die Teilnahme an dieser Studie hat mir ungemein geholfen. [Die Behandlung] ist jetzt eine Lebensweise für mich, ohne die ich mir nicht mehr vorstellen kann, voll zu funktionieren. Ich habe nichts als Lob und Dank für alle, die an dieser Studie beteiligt sind.» («Being included in this trial has helped me tremendously. [The treatment] is now a way of life for me, I can’t imagine functioning fully without it. I have nothing but praise and thanks for everyone involved in this trial»). [25]

Selbst ohne solche Interventionen ist der Response Bias bei unverblindeten Studien mit subjektiven Messgrössen extrem hoch. Eine 2014 durchgeführte Meta-Analyse klinischer Studien ergab, dass die selbstberichteten Verbesserungen um durchschnittlich 0.56 Standardabweichungen höher ausfielen als bei vergleichbaren Studien, bei denen die Teilnehmer:innen nicht verblindet waren. [26] Da den Teilnehmer:innen des PACE Trials mehrfach vor und während der Studie versichert wurde, dass CBT und GET hoch effektiv und sicher wären, ist der Verzerrungseffekt in dieser Studie um einiges stärker einzuschätzen. Der Neurowissenschaftler Michael VanElzakker fasste das Vorgehen im PACE Trial sehr treffend zusammen: Wenn man kranken Menschen wiederholt sagt, dass sie gar nicht krank wären, und dann evaluiert, wie sich dadurch subjektive Messgrössen verändern, ist das eher ein sozialpsychologisches Experiment als eine klinische Studie (« Subjective measures of sick people before & after they are repeatedly told, "You're not sick" is a social psych study, not a clinical trial»). [27]

Ein häufig zur Verteidigung des PACE Trials angeführtes Argument ist, dass die Studie im Rahmen eines Cochrane Reviews positiv bewertet wurde. Dem ist entgegenzusetzen, dass

die PACE-Studienleiterin Trudy Chalder selber sagte, dass das Review nicht unabhängig gewesen sei, da alle drei Studienleiter des PACE-Trials Teil des Review-Panels waren. [28]

Die hier dargestellten Probleme sind lediglich ein kleiner Teil der wichtigen und berechtigten Kritikpunkte am PACE Trial – darunter auch Interessenskonflikte, die nicht angegeben worden sind. In anderen Stellungnahmen werden dazu bestimmt weitere wichtige Punkte zu lesen sein. Aus unserer Sicht lässt sich zusammenfassend festhalten, dass das PACE Trial nicht nur nicht gezeigt hat, dass CBT und GET wirken. Wenn man die Reanalyse mit dem ursprünglichen Protokoll betrachtet, zeigt PACE genau das Gegenteil, nämlich dass GET und CBT nicht wirken.

Die gegenteilige Schlussfolgerung im Vorbericht des IQWiG, dass GET und CBT für mild und moderat betroffene ME-Patient:innen einen Nutzen bringe, ist unter diesen Gesichtspunkten falsch und im definitiven Bericht zu revidieren.

Marginalisierung der Stimme der Patient:innen

Die Studienleiter:innen des PACE Trials beeinflussten nicht nur die Studienteilnehmer:innen, sondern insbesondere auch die öffentliche Meinung gezielt. Sie initiierten eine Medienkampagne mit dem Ziel die Kritiker des Trials als militante Aktivisten darzustellen, welche Forscher und Studienteilnehmer:innen mit Todesdrohungen überhäufen würden. [29][30][31][32] Sie gingen so weit, die Kritiker des Trials als grenzwertig «soziopathische» oder psychopathische junge Männer zu bezeichnen («young men, borderline sociopathic or psychopathic»). [28] Ziel dieser Kampagne war nicht nur die Kritiker des Trials zu diffamieren und legitime Kritik an den Mängeln des PACE Trials als Bedrohung zu diskreditieren. Es ging auch darum, die Veröffentlichung und unabhängige Reanalyse der Studiendaten zu verhindern. Nach britischem Gesetz müssen alle Informationen, die sich im Besitz von Behörden befinden, der Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden (Freedom of Information Act). Die Studienleiter:innen bzw. die Queen Mary University versuchten die Freigabe der Daten zu verhindern, indem sie die Anfragen als Teil von angeblichen Schikanen gegen die Forschung framten. [33]

Die Freigabe der Studiendaten musste also vor Gericht geklärt werden, wo die Vorwürfe der Drohungen als infame Lüge entlarvt wurden. Studienleiterin Trudy Chalder musste unter Eid zugeben, dass es nie Drohungen gegeben hatte, weder gegen die beteiligten Forscher:innen noch gegen die Teilnehmer:innen («no threats have been made either to researchers or participants», Hervorhebung im Original). [28] Die Daten mussten freigegeben werden und nur so war es möglich, das Trial mit dem ursprünglichen Protokoll zu reanalysieren und zu zeigen, dass die Effekte zugunsten von CBT und GET auf der Manipulation des Studienprotokolls beruhten.

Das Team um das PACE Trial charakterisierte seine Kritiker als «ziemlich kleine, aber sehr gut organisierte, sehr lautstarke und sehr schädliche Gruppe von Individuen, die diese Agenda an sich gerissen und die Debatte so verzerrt hat, dass sie der überwältigenden Mehrheit der Patienten schadet.» Die Entlarvung ihrer Lügen vor Gericht zeigt, dass sie damit wohl eher sich selbst charakterisiert haben. [28] Nicht nur die Unredlichkeit ihrer Forschung wurde entblösst, vielmehr haben die beteiligten Forscher vor Gericht auch sich selbst diskreditiert.

Der Versuch, die Stimme der Patient:innen und Kritiker:innen zu diffamieren, stellt ein Extremfall der epistemischen Ungerechtigkeit nach dem Konzept der Philosophin Miranda Fricker dar. [34] Die Stimme der ME-Patient:innen, die per se schon mit einem Stigma belegt ist, wurde hier darüber hinaus auf sehr gewaltsame Weise zu unterdrücken versucht. Nicht nur findet das spezifische Wissen und die Erfahrungen der Patient:innen keinen Eingang in die Wissenschaft, was eine testimoniale Ungerechtigkeit darstellt. Die Patient:innen wurden regelrecht dämonisiert, um ihren Narrativen und Konzepten, ihrem Erleben und ihrem

Wissen den adäquaten Status in einem gemeinsamen epistemischen Projekt zu entziehen. Diese Art der Dämonisierung ist eine besonders brutale Form der hermeneutischen Ungerechtigkeit.

Das IQWiG schlägt auf subtilere Weise in dieselbe Kerbe. In der Pressemitteilung zum Vorbericht schreibt das Institut: «Uns ist bewusst, dass gerade die GET in weiten Teilen der Selbsthilfeszene einen miserablen Ruf hat». [35] Dieser Satz ist gleichermassen inhaltlich inadäquat und ethisch verwerflich. Er unterschlägt die Tatsache, dass unter Wissenschaftler:innen ein grosser Konsens bezüglich der Schädlichkeit von GET herrscht und dass auch einflussreiche Gesundheitsämter wie die CDC und das NICE explizit vor dieser 'Therapie' warnen (siehe oben). Somit unterschlägt die Formulierung die Kongruenz der Stimme der Patient:innen mit der Forschung. Genau diese Strategie wurde zur Diffamierung der Kritiker:innen des PACE Trials verwendet. Ausserdem relativiert die Formulierung die Professionalität und Expertise der ME-Verbände, indem sie despektierlich als «Selbsthilfeszene» bezeichnet werden. Auf diese Weise reproduziert das IQWiG die epistemische Ungerechtigkeit gegenüber den ME-Patient:innen und das Stigma, gegen das diese jeden Tag zusätzlich zur schweren Krankheit zu kämpfen haben.

Die epistemische Ungerechtigkeit gegenüber ME-Patient:innen ist kein abstraktes Problem. Sie schadet der Qualität der Forschung, weil sie das wichtige Wissen und die Erfahrungen der Patient:innen marginalisiert, und sie bedroht unmittelbar die körperliche Integrität der Patient:innen, indem sie Warnungen vor nachweislich schädlichen Therapien die Glaubwürdigkeit zu entziehen versucht. Dies sieht man deutlich an der Ignoranz des IQWiG gegenüber gross angelegten Patientenumfragen, welche die Schädlichkeit von GET belegen. Im Vorbericht wird zwar eine ältere Analyse von Umfragen erwähnt, aber gleich wieder relativiert: «Mit der Betonung der Betroffenenbefragung blenden Friedeberg et al. allerdings aus, dass auch solche Befragungen einer (derselben) kritischen methodischen Bewertung [wie das PACE Trial] unterzogen werden müssen» (S. 157). Als Erstes fällt auf, dass es inkongruent ist, zu schreiben, die Patientenumfragen müssen derselben kritischen Bewertung unterzogen werden wie das PACE Trial, aus letzterem aber Empfehlungen abzuleiten und ersteres zu ignorieren. Ausserdem wird hier unterschlagen, dass mit dem PACE Trial eine grosse Menge zusätzlicher Mängel verbunden sind und dass die Stichprobenverzerrung bei Patientenumfragen dadurch relativiert wird, dass es sich um Patient:innen handelt, die sich offen auf die GET eingelassen haben, da sie sich davon eine gesundheitliche Verbesserung erhofft haben. Eine aktuellere und elaboriertere Analyse von Patientenumfragen, die 2017 im Journal of Health Psychology publiziert wurde, findet im Vorbericht zudem keine Beachtung. In der Studie wird ein Sample von 4'652 Patient:innen untersucht, von denen 57% berichteten, durch GET eine Zustandsverschlechterung erlitten zu haben. [36]

Die Berichte der Patient:innen haben eine hohe Glaubwürdigkeit. Sie sind konsistent mit den erforschten Pathomechanismen. Interessanterweise gingen die Patientenberichte voraus und wurden nachträglich durch die Forschung belegt. Führende ME-Expert:innen betonen immer wieder, dass ihre Forschungsresultate genau das stützen, was die Patient:innen immer schon gesagt haben. Dennoch vertraut das IQWiG lieber auf die diskreditierte Forschung des PACE-Teams, das sich vor Gericht als Lügner entlarvt hat, als auf die Stimme der Patient:innen, die mit der Forschung international anerkannter Expert:innen einhergeht.

Fazit

ME ist vielerlei Hinsicht noch untererforscht. Trotzdem existiert in weiten Teilen der Forschung der Konsens darüber, dass ME eine körperliche Krankheit ist, dass das Leitsymptom PENE bzw. PEM objektiv vorliegt, dass CBT keine Behandlung für ME ist und dass GET bei ME-Patient:innen schwere irreversible Schäden verursachen kann. Ellen

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
Clayton, Vorsitzende des Institute of Medicine (heute National Academy of Medicine) sagte nach Abschluss des einflussreichen IOM-Berichts [37] : «Ich war nicht informiert. Als ich die Literatur durchging und den Patient:innen zuhörte, war ich völlig überzeugt.» («I was uninformed. As I went through the literature and listened to patients, I became completely convinced»). [38] Die methodischen Mängel der Studien, die CBT und GET als Behandlung von ME propagieren, weisen so grobe Mängel auf, dass ihnen keinerlei Evidenz zugestanden werden kann. Dem gegenüber steht eine solide Forschung, die Belege für Pathomechanismen liefert. Diese Forschung ist mit den Berichten der Patient:innen kongruent und widerspricht der Idee, man könne ME mit irgendeiner Form von Aktivierung behandeln. Selbst wenn man der Forschung der psychosomatischen bzw. biopsychosozialen Schule Glaubwürdigkeit zusprechen könnte, wäre die Datenlage bestenfalls widersprüchlich. Die Empfehlung von CBT und GET bei ME dürfte nach dem Grundsatz *primum non nocere* nicht ausgesprochen werden. Es ist unbefriedigend einzugestehen, dass man nicht weiss, wie man helfen kann. Die Empfehlung zu Therapien, die schwere irreversible Zustandsverschlechterungen auslösen können, trägt jedoch nicht dazu bei, dass sich die Behandlungslage ändert. Sie stützt ein längst widerlegtes psychosomatisches Krankheitsmodell und suggeriert fälschlicherweise, dass es bereits Behandlungsoptionen gäbe. Das behindert den dringend benötigten Fortschritt in der Erforschung von ME. Vor allem aber wird sie zu unzähligen Fehlbehandlungen führen, in deren Folge ursprünglich mild oder moderat betroffene Patient:innen in die Bettlägerigkeit und Pflegebedürftigkeit ‘therapiert’ werden. Wir, die Patientenverbände, kennen persönlich die unzähligen Schicksale von Patient:innen, denen dies bereits widerfahren ist. Jeder Fall ist einer zu viel. Bleibt das IQWiG bei der Empfehlung für GET, wird dies gerade jetzt, wo die Anzahl der Betroffenen durch die Covid19-Pandemie rasant zunimmt, für hunderttausende Patient:innen fatale Folgen haben. Bei der Diskussion um GET geht es nicht um abstrakte Besserwisserei, sondern um das Leben der Patient:innen – unserer Freunde, Partner, Geschwister, Kinder und Eltern. Wir appellieren an Ihre Sachlichkeit, ihr Herz und ihren Menschenverstand gleichermassen: Die positive Empfehlung für GET und CBT darf im definitiven Bericht nicht bestehen bleiben. Wir vertrauen darauf, dass Sie Ihr Mandat der Wahrheitsfindung verantwortungsvoll ausüben und im Bestreben handeln, die strukturelle Ungerechtigkeit gegenüber ME-Betroffenen schnellstmöglich zu beenden. > *"The whole idea that you can take a disease like this and exercise your way to health is foolishness. It is insane."* > Dr. Paul Cheney, Arzt für Innere Medizin und Gründungsdirektor der International Association for Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
A9 Überblick (S. 2)	Anmerkung: Es ist davon auszugehen, dass aktuell (also nicht präpandemisch) in Deutschland mindestens 420'000 Personen an ME leiden. Dies sind mindestens sechsmal so viele Fälle wie vom IQWiG berichtet. Präpandemisch sind gemäss den Prävalenzschätzungen von CDC mit mindestens 175‘000 und gemäss NICE 280‘000 Betroffenen in Deutschland zu rechnen. Vorgeschlagene Änderung: Für die Anzahl Betroffener sind angemessene Schätzungen der Prävelenz zu verwenden, welche die Dunkelziffer einberechnen (also nicht nur diagnostizierte Fälle berücksichtigen, die aktuell medizinisch betreut werden) und der Zunahme der Fälle durch die Pandemie Rechnung trägt.
A9 Überblick (S.4)	Anmerkung: Jegliche Form der Aktivierung kann bei ME-Patient:innen schwere irreversible Zustandsverschlechterungen verursachen. Vorgeschlagene Änderung: Folgender Absatz ist ersatzlos zu streichen: «Aktivierung: Hier liegt der Schwerpunkt darauf, unter ärztlicher und physiotherapeutischer Betreuung die körperlichen Belastungen schrittweise und langsam zu steigern. Dabei ist es wichtig, die Belastungen so anzupassen, dass sich die Beschwerden nicht verschlechtern. «
A9 Überblick (S. 4)	Anmerkung: Eine psychotherapeutische Begleitung kann tatsächlich als Unterstützung in der Bewältigung der Krankheitslast und Behandlung von möglichen psychologischen Folgen dienen. Gerade für ME-Patient:innen, die häufig durch Stigmatisierung und Ablehnung, welcher sie insbesondere im Gesundheitswesen ausgesetzt sind, Traumatisierung erleiden, braucht es ein psychotherapeutisches Angebot. Dieses muss auf einem Grundverständnis der Krankheit und der PENE aufbauen. Die CBT, welche von krankmachenden kognitiven Verzerrungen ausgeht, ist dazu aber nicht geeignet. Vorgeschlagene Änderung: Folgender Absatz ist ersatzlos zu streichen: «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

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	gehören, die Erkrankung besser einzuschätzen und zu lernen, Aktivitäten richtig zu dosieren.»
A9 Behandlung (S. 2)	Vorgeschlagene Änderung: Folgende Absätze streichen: «Die Vor- und Nachteile einer gezielten und angepassten körperlichen Aktivierung sind nur bei Menschen mit leichter und mittelschwerer ME/CFS erforscht. Studien deuten darauf hin, dass einige Menschen aus dieser Gruppe davon profitieren können. Bei stärkerer ME/CFS ist die körperliche Aktivierung nicht gut erforscht. Gerade bei Menschen mit schwerer ME/CFS kommt es vor, dass sich die Beschwerden schon bei leichten Steigerungen der Aktivität deutlich verschlechtern. Ärztinnen oder Physiotherapeuten müssen deshalb auf die Grenzen der Betroffenen achten.» Ersetzen durch: Eine gezielte Aktivierung ist zu unterlassen, da diese bei ME/CFS schwere irreversible Zustandsverschlechterungen auslösen kann.
A9 Behandlung (S. 2f)	Vorgeschlagene Änderung: Ganzer Abschnitt über CBT streichen und ersetzen durch einen Absatz, welcher den spezifischen Bedürfnissen von ME-Patient:innen Rechnung trägt. Eine psychotherapeutische Begleitung kann tatsächlich als Unterstützung in der Bewältigung der Krankheitslast und Behandlung von möglichen psychologischen Folgen dienen. Gerade für ME-Patient:innen, die häufig durch Stigmatisierung und Ablehnung, welcher sie insbesondere im Gesundheitswesen ausgesetzt sind, Traumatisierung erleiden, braucht es ein psychotherapeutisches Angebot. Dieses muss auf einem Grundverständnis der Krankheit und der PENE aufbauen. Die CBT, welche von krankmachenden kognitiven Verzerrungen ausgeht, ist dazu aber nicht geeignet.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. SCHEIBENBOGEN, CARMEN ET AL: "Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome – Evidence for an autoimmune disease", in: *Autoimmunity Reviews*, Juni 2018.
   Online: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997218300880 (abgerufen am 27.11.2022)

2. WATANABE, ASUYOSHI ET AL: "Neuroinflammation in Patients with Chronic Fatigue Syndrome / Myalgic Encephalomyelitis: An 11C-(R)-PK11195 PET Study", in: *Journal of Nuclear Medicine*, Juni 2014.
Online: https://jnm.snmjournals.org/content/55/6/945.long (abgerufen: 27.11.2022)

3. MARSHALL-GRADISNIK, SONYA ET al: "Progressive brain changes in patients with chronic fatigue syndrome: A longitudinal MRI study", in: *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, April 2016.
Online: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmri.25283 (abgerufen am 27.11.2022)

4. MARSHALL-GRADISNIK, SONY ET al. : "Diffusion tensor imaging reveals neuronal microstructural changes in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome", in: *European Journal of Neuroscience*, August 2021.
Online: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ejn.15413 (abgerufen: 27.11.2022)

5. YOUNGER, JARRED W. ET AL: "Evidence of widespread metabolite abnormalities in Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: assessment with whole-brain magnetic resonance spectroscopy", in: *Brain Imaging and Behaviour*, Januar 2019.
Online: https://link.springer.com/article/10.1007/s11682-018-0029-4 (abgerufen: 27.11.2022)

6. CARRUTHERS, BRUCE M. ET AL.: "Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria", in: *Journal of Internal Medicine*, Juli 2011.
Online: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x (abgerufen am 27.11.2022)

7. CDC: *Clinical Care of Patients with ME/CFS - Treating the Most Disruptive Symptoms First and Preventing Worsening of Symptoms*, April 2021.
Online: https://www.cdc.gov/me-cfs/healthcare-providers/clinical-care-patients-mecfs/treating-most-disruptive-symptoms.html (abgerufen am 27.11.2022)

8. NICE: *Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management (NICE guideline [NG206]) – Recommodations: 1.11 Managing ME/CFS*, Oktober 2021.
Online:
https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/chapter/recommendations#managing-mecfs (abgerufen am 27.11.2022)

9. SNELL, CHRISTOPHER R. ET AL: “Discriminative validity of metabolic and workload measurements for identifying people with chronic fatigue syndrome“, in: *Physical Thearpy & Rehabilitation Journal*, November 2013.
Online: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28847166/ (abgerufen am 27.11.2022)

10. WHITE, PETER D. 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", in: *BMC Neurology*, März 2007.
Online: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2147058/ (abgerufen am 27.11.2022)

11. GERAGHTY, KEITH J. ET AL: "Chronic fatigue syndrome: is the biopsychosocial model responsible for patient dissatisfaction and harm?", in: *British Journal of General Practice*, August 2016.
Online: https://bjgp.org/content/66/649/437 (abgerufen am 27.11.2022)

12. NACUL, LUIS C. ET AL.: "Prevalence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) in three regions of England: a repeated cross-sectional study in primary care", in: BMC Medicine, Juli 2011.
Online: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21794183/ (abgerufen am 27.11.2022)

13. CDC: *Information for Healthcare Providers: Presentation and Clinical Course of ME/CFS - Epidemiology*, April 2021.
Online: https://www.cdc.gov/me-cfs/healthcare-providers/presentation-clinical-course/epidemiology.html (abgerufen am 27.11.2022)

14. NICE: *Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management (NICE guideline [NG206]) – Context,* Oktober 2021.
Online: https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/chapter/Context (abgerufen am 27.11.2022)

15. OFFICE FOR NATIONAL STATISTICS: *Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK*, 7 April 2022.
Online:
https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/7april2022 (abgerufen am 27.11.2022)

16. SWR: *Chronisch erschöpft – Wie gefährlich ist das Fatigue-Syndrom?*, Mai 2022.
Online: https://www.swr.de/swr2/leben-und-gesellschaft/chronisch-muede-und-erschoepft-wie-gefaehrlich-ist-das-fatigue-syndrom-swr2-forum-2022-05-06-100.html (abgerufen am 27.11.2022)

17. EUROMENE: *Offener Brief an die Mitarbeitenden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*, November 2022.
Online: https://www.mecfs.de/wp-content/uploads/2022/11/221110_Open_Letter_IQWiG_DE_EN.pdf (abgerufen am 27.11.2022)

18. BARANIUK, JAMES N.: "Chronic fatigue syndrome prevalence is grossly overestimated using Oxford criteria compared to Centers for Disease Control (Fukuda) criteria in a U.S. population study", in: *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*, Juli 2017.
Online:
https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/21641846.2017.1353578?journalCode=rftg20

19. AHRQ: *Diagnosis and Treatment of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome*, Juli 2016.Online:
Online: https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/pdf/chronic-fatigue_research.pdf (abgerufen am 27.11.2022)

20. GOLDIN, REBECCA: "PACE: The research that sparked a patient rebellion and challenged medicine", in: *Sense about Science USA*, März 2016.
https://senseaboutscienceusa.org/pace-research-sparked-patient-rebellion-challenged-medicine/

21. WILSHIRE, CAROLYN E. ET AL: "Rethinking the treatment of chronic fatigue syndrome-a reanalysis and evaluation of findings from a recent major trial of graded exercise and CBT", in: *BMJ Psychology*, März 2018.
Online: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562932/ (abgerufen am 27.11.2022)

22. WILSHIRE, CAROLYN E. : "The problem of bias in behavioural intervention studies: Lessons from the PACE trial", in: *Journal of Health Psychology*, August 2017.
Online: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562932/ (abgerufen am 27.11.2022)

23. BURGESS, MARY; CHALDER, TRUDY: *PACE – Manual for Participants: Cognitive Behaviour Therapy for CFS/ME*, November 2004.
Online: http://www.qmul.ac.uk/wiph/media/the-wolfson-institute-of-population-health-wiph/documents/4.cbt-participant-manual.pdf (abgerufen am 27.11.2022)

24. WHITE, PETER D. ET AL: PACE – Graded Exercise Therapy: Information for Participants, November 2004.
Online: https://huisartsvink.files.wordpress.com/2018/09/6-get-participant-manual.pdf (abgerufen am 27.11.2022)

25. PACE TRIAL COORDINATING CENTRE: *PACE – Participants Newsletter: Issue 3*, Dezember 2008.
Online: https://www.qmul.ac.uk/wiph/media/the-wolfson-institute-of-population-health-wiph/documents/participantsnewsletter3.pdf (abgerufen am 27.11.2022)

26. HRÓBJARTSSON, ASBJØRN ET AL: "Bias due to lack of patient blinding in clinical trials. A systematic review of trials randomizing patients to blind and nonblind sub-studies", in: *International Journal of epidemiology*, August 2014.
Online: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24881045/ (abgerufen am 27.11.2022)

27. VANELZAKKER, MICHAEL [MBVANELZAKKER]: "Subjective measures of sick people" [Tweet], *Twitter*, 17. August 2017.
Online: https://twitter.com/mbvanelzakker/status/765686260195332096 (abgerufen am 27.11.2022)

28. FIRST TIER TRIBUNAL: *Appeal Number EA/2015/0269. Appelant: Queen Mary University of London. Respondent: The Information Commissioner. Second Respondent: Alem Matthees*, *22.* April 2016.
Online:
http://www.informationtribunal.gov.uk/DBFiles/Decision/i1854/Queen%20Mary%20University%20of%20London%20EA-2015-0269%20(12-8-16).PDF (abgerufen am 27.11.2022)

29. FIELDEN, TOM: "'Torrent of abuse' hindering ME research", *BBC News*, 29. Juli 2011.
Online: https://www.bbc.com/news/science-environment-14326514 (abgerufen am 27.11.2022)

30. ANONYM: "ME researchers "'receive death threats from sufferers'", *The Telegraph*, 29. Juli 2011.
Online: https://www.telegraph.co.uk/news/health/news/8669893/ME-researchers-receive-death-threats-from-sufferers.html (abgerufen am 27.11.2022)

31. MCKIE, ROBIN: "Chronic fatigue syndrome researchers face death threats from militants", *The Guardian*, 21. August 2011.
Online: https://www.theguardian.com/society/2011/aug/21/chronic-fatigue-syndrome-myalgic-encephalomyelitis (abgerufen am 27.11.2022)

32. LOWE, DEREK: "Chronic Fatigue: Enough Energy Left for Death Threats, Anyway", *Science*, 6. September 2011
Online: https://www.science.org/content/blog-post/chronic-fatigue-enough-energy-left-death-threats-anyway (abgerufen am 27.11.2022)

33. ICO: *Freedom of Information Act 2000 (FOIA) Decision notice, Reference: FS50565190*, 27. Oktober 2015.
Online: https://ico.org.uk/media/action-weve-taken/decision-notices/2015/1560081/fs_50565190.pdf (abgerufen am 27.11.2022)

34. GERAGHTY, KEITH J. ET AL: "Epistemic injustice in healthcare encounters: evidence from chronic fatigue syndrome ", in: *Journal of Medical Ethics*, August 2017.
Online: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27920164/$ (abgerufen am 27.11.2022)

35. IQWIG, *Pressemitteilung: Myalgische Enzephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Vorbericht veröffentlicht*, 13. Oktober 2022.
Online: https://www.iqwig.de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen-detailseite_79936.html (abgerufen am 27.11.2022)

36. GERAGHTY, KEITH ET AL.: "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", in: *Journal of Health Psychology*, August 2017.
Online: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25695122/ (abgerufen am 27.11.2022)

37. IOM, *Beyond Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness*, Februar 2015.
Online: www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25695122/ (abgerufen am 27.11.2022)

38. O'ROURKE, MEGHAN: "A New Name, and Wider Recognition, for Chronic Fatigue Syndrome", in: *The New Yorker*, 27. Februar 2015.
Online: https://www.newyorker.com/tech/annals-of-technology/chronic-fatigue-syndrome-iom-report (abgerufen am 27.11.2022)

A.1.13 VIRAS

Autorinnen und Autoren

- Kemp, Peter

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Kemp, Peter, Mr.
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation: VIRAS** ☐ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Einführung

Der Vorbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum aktuellen Kenntnisstand zum Thema Myalgische Enzephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) verweist in großer Zahl auf den PACE-Trail, der im veröffentlicht wurde Lancet im Februar 2011.

(PACE-Studie. The Lancet. Open Access. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)96-2)

Die PACE-Studie, ihre Methodik und Schlussfolgerungen wurden vom englischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Leitlinie NG206 für ME/CFS, bewertet. Es stellte fest, dass die Studie durch „Ungenauigkeit“ und „Voreingenommenheit“ fehlerhaft war und dass die Schlussfolgerungen in Bezug auf die Vorteile der Graded Exercise Therapy (GET) und der kognitiven Verhaltenstherapie (CBT) nicht durch die Studienmethoden und -ergebnisse gestützt werden. Daher liefert die PACE-Studie keine genauen Erkenntnisse über ME/CFS und sollte nicht als Beweis für den aktuellen Wissensstand herangezogen werden.

(NICE. NG206. 2021. Open Access: https://www.nice.org.uk/guidance/ng206)

Die unten bereitgestellten dokumentarischen Beweise zeigen, dass die PACE-Studie unwissenschaftlich war und gegen grundlegende Forschungsstandards verstieß. Am schwerwiegendsten ist, dass Beweise vorgelegt werden, die zeigen, dass die Studie unethisch war und dass die Teilnehmer irregeführt und falsch dargestellt wurden. Wenn Daten aus der PACE-Studie in den IQWiG-Abschlussbericht aufgenommen werden, ohne die unethische und unwissenschaftliche Durchführung der Studie ausdrücklich zu verurteilen, dann ist der Bericht unethisch. Der Bericht stellt Forschung dar. Daher muss es in jedem Punkt ethisch sein. Es darf Teilnehmer nicht ausnutzen oder sie oder ihre Daten falsch darstellen, auch wenn nicht das IQWiG die Daten erhoben hat. Die Nichteinhaltung dieses Standards käme einer Duldung des Missbrauchs von Teilnehmern und ihrer Rechte gleich.

Wie viele PACE-Teilnehmer hatten PEM?

Post-Exertional Malaise (PEM) wird von den Behörden als das “definierende”, “Kern” und “Markenzeichen” symptom von ME/CFS anerkannt und ist ein Schlüsselsymptom zur Unterscheidung der Krankheit von anderen Ermüdungszuständen. Bei der Auswahl der klinischen Studien, die für die Aufnahme in den Bericht in Frage kommen, gibt der Bericht jedoch nicht an, wie PEM bewertet (diagnostiziert) werden sollte, um das Kriterium zu erfüllen, dass an klinischen Studien mindestens 80 % der Teilnehmer mit dem Symptom teilgenommen haben müssen. Der Bericht erkennt an, dass “sich nach Anstrengung krank fühlen” unzureichend ist, scheint dann aber diesen schwerwiegenden Vorbehalt zu ignorieren, indem er die PACE-Studie einbezieht.

Auf Seite 34 des IQWiG-Vorberichts heißt es: “PACE TRIAL: PEM-Anteil: gesamt 84,2 %. Nach Studienarm: APT 84 %, CBT 84 %, GET 82 %, SMC 87 %.” Diese aus Tabelle 6 des Lancet-Papiers abgeleiteten Statistiken sind irreführend.

(PACE-Studie. The Lancet. 2011. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60096-2)

Der tatsächliche Anteil der Teilnehmer mit Daten, die behaupteten, PEM gemäß Lancet-Tabelle 6 zu haben, beträgt 92 %.

Der Anteil (Prozentsatz) der Teilnehmer, die ein Kriterium erfüllen, kann nicht unter Einbeziehung von Teilnehmern ohne Daten angegeben werden, da der verbleibende

Prozentsatz Rückschlüsse auf Teilnehmer ohne Daten zulässt.

Beispiel: Der Vorbericht des IQWiG behauptet, dass 84,2 % der PACE-Teilnehmer an PEM litten. Dies bedeutet jedoch nicht, dass 15,8 % der Teilnehmer kein PEM hatten – denn dieser Prozentsatz umfasst Teilnehmer ohne Daten.

Der tatsächliche Anteil (Prozentsatz), der gemäß den Daten in Tabelle 6 als nicht mit PEM definiert ist, beträgt 8 %. Die Bedeutung dieser Statistik ist bereits bekannt, da der Bericht Skepsis hinsichtlich der Anzahl der in einer Vorwoche aufgetretenen PEM-Fälle ausdrückt: (S.139)

Die unten bereitgestellten Beweise von etablierten internationalen Behörden zeigen, dass die PACE-Studie PEM bei keinem der Teilnehmer bewertet oder identifiziert hat. Das Symptom, wie es in der PACE-Studie definiert wurde, ignorierte entscheidende Aspekte des Symptoms, wie sie von Behörden wie der UK Chief Medical Officer's Working Group 2002, den UK NICE-Richtlinien von 2007 und 2021, dem USA National Institute of Health 2015 und dem Canadian Consensus festgelegt wurden Kriterien und die internationalen Konsenskriterien für ME/CFS.

Das Lancet-Papier für die PACE-Studie behauptete, dass die “Londoner Kriterien für ME” das Symptom “Postexertional Fatigue” erfordern (S. 824). Diese Behauptung erweckt den Eindruck, dass die Studie Teilnehmer mit dem Symptom PEM identifiziert und in Untergruppen eingeteilt hat. Das ist irreführend. Der Fragebogen der PACE-Studie, der angeblich die Teilnehmer der Londoner Kriterien in Untergruppen eingeteilt hatte, spezifizierte PEM nicht und enthielt keine Fragen, die PEM davon unterscheiden würden, dass man sich nach einer Aktivität einfach schlechter fühlt, etwas, das jedem mit einer chronischen Krankheit passieren könnte.

PACE-Studienfragen sollen PEM identifizieren

(PACE Trial Protocol (Full): Final Protocol Version 5.0, 01.02.2006. Online. Verfügbar unter: https://www.s4me.info/docs/PACEProtocolSearchable.pdf. Zugriff Okt. 2022) (S.188)

London Kriterien für ME

[verfügbare Antworten:- “Vorhanden”, “Nicht vorhanden”]

“1. Belastungsbedingte Ermüdung, ausgelöst durch trivial geringe Anstrengung (körperlich oder geistig) im Vergleich zur vorherigen Belastungsintoleranz des Patienten/Teilnehmers”

"3. Schwankungen der Symptome

“[Hinweis: Der übliche Niederschlag durch körperliche oder geistige Anstrengung sollte aufgezeichnet werden, ist aber nicht erforderlich, um die Kriterien zu erfüllen.]

“normalerweise ausgelöst durch körperliche oder geistige Anstrengung.”

Diese Fragen identifizieren PEM nicht wie von den Behörden angegeben. Sie könnten Patienten mit unterschiedlichen Ermüdungszuständen, einschließlich idiopathischer chronischer Erschöpfung, vorhersagbar einbeziehen.

Das Lancet-Papier behauptete, dass ihre Version der International (CDC)-Kriterien PEM identifizierte. Die folgende Frage/Deskriptor wurde angeblich verwendet, um das komplexe Symptom PEM zu identifizieren: (vollständiges Protokoll S. 156)

CDC-Kriterien für CFS

[verfügbare Auswahlmöglichkeiten: überhaupt nicht vorhanden, wenig vorhanden, öfter vorhanden, meistens vorhanden, ständig vorhanden].

“Unwohlsein nach Anstrengung”

Es versteht sich von selbst, dass die Fragen in der PACE-Studie PEM nicht identifizieren oder das “Kernsymptom” von ME/CFS davon abgrenzen, sich nach einer Aktivität schlechter zu fühlen, wie dies bei jeder kranken Person der Fall sein könnte, insbesondere bei Personen mit idiopathischer chronischer Müdigkeit (CF).

PEM beschrieben wie von anerkannten Behörden festgelegt

Bericht der CFS/ME-Arbeitsgruppe des Chief Medical Officer. 2002

(http://www.meresearch.org.uk/wp-content/uploads/2013/05/WorkingGroupReport.pdf. Zugriff Okt. 2022)

“Überaktivität – Aktivität, die über das Maß hinausgeht, das eine Person normalerweise tolerieren kann, führt zu einer verzögerten Verschlechterung der Symptome.” (S.23)

“Früherkennung mit einer verbindlichen, positiven Diagnose ist der Schlüssel zur Verbesserung der Ergebnisse. Die Symptome sind vielfältig, aber erhöhte Aktivität verschlimmert häufig Müdigkeit, Unwohlsein und andere Symptome mit einer charakteristisch verzögerten Wirkung” (S. 31)

“Vielleicht ist der Hauptindikator für den Zustand, dass körperliche oder geistige Anstrengung, die über die Toleranz des Individuums hinausgeht, typischerweise zu einer Verschlechterung der Symptome mit einer charakteristischen verzögerten Wirkung führt, die später am selben Tag, am nächsten Tag oder sogar später zu spüren sein kann. Darauf folgt eine Erholungsphase, die wiederum Tage oder sogar Wochen dauern kann.” (S.37)

Kanadische Konsenskriterien 2003

(https://doi.org/10.1300/J092v11n01_02)

“Unwohlsein und/oder Erschöpfung nach Belastung: Es gibt einen unangemessenen Verlust an körperlicher und geistiger Ausdauer, schnelle muskuläre und kognitive Ermüdbarkeit, Unwohlsein und/oder Ermüdung und/oder Schmerzen nach Belastung und eine Tendenz zu anderen damit verbundenen Symptomen innerhalb der Gruppe des Patienten Symptome zu verschlimmern. Es gibt eine pathologisch langsame Erholungsphase – normalerweise 24 Stunden oder länger.” (S.11)

NICE-Richtlinie CG53. 2007

(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/nicecg53/pdf/ Accessed Oct 2022)

“Unwohlsein und/oder Müdigkeit nach Belastung (normalerweise verzögert, zum Beispiel um mindestens 24 Stunden, mit langsamer Erholung über mehrere Tage)” (S. 34)

NICE-Richtlinie NG206. 2021.

“Unwohlsein nach Belastung nach Aktivität, bei der die Verschlechterung der Symptome:

– setzt oft um Stunden oder Tage verzögert ein

– steht in keinem Verhältnis zur Aktivität

– hat eine verlängerte Erholungszeit, die Stunden, Tage, Wochen oder länger dauern kann.” (S.12)

“Die Verschlechterung von Symptomen, die einer minimalen kognitiven, körperlichen, emotionalen oder sozialen Aktivität oder einer Aktivität folgen kann, die zuvor toleriert werden konnte. Die Symptome verschlechtern sich typischerweise 12 bis 48 Stunden nach der Aktivität und können Tage oder sogar Wochen andauern, was manchmal zu einem Rückfall führt” (S. 87)

USA, Bericht des Institute of Medicine über ME/CFS. 2015

(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/nap19012/pdf/ Zugriff Oktober 2022)

“Patientenberichte und Symptombefragungen sowie wissenschaftliche Beweise zeigten durchweg, dass Funktionsstörungen, Unwohlsein nach Belastung (eine Verschlimmerung einiger oder aller ME/CFS-Symptome einer Person nach körperlicher oder kognitiver Anstrengung oder orthostatischer Stress, der zu einer Verringerung der Funktionsfähigkeit) und nicht erholsamer Schlaf sind charakteristische Symptome, die fast überall bei ME/CFS vorhanden sind; daher betrachtete das Komitee sie als Kernsymptome.”

“Der verzögerte Beginn und die funktionelle Beeinträchtigung im Zusammenhang mit PEM werden auch durch Aktigraphiedaten gestützt. ME/CFS-Teilnehmer, die an einem Gehprogramm teilnahmen, das ihre Schritte täglich um etwa 30 Prozent steigern sollte, konnten dieses Ziel zunächst erreichen, aber nach 4 bis 10 Tagen nahmen ihre Schritte steil ab (Black und McCully, 2005).”

Der aktuelle Wissensstand zu PEM und der PACE-Studie

Die PACE-Testversion von PEM ignorierte Schlüsselfaktoren, die PEM von einem einfachen Krankheitsgefühl nach einer Aktivität unterscheiden:

• “charakteristisches” verzögertes Einsetzen des Symptoms (typischerweise 24 bis 48 Stunden oder länger)

• Dauer des Symptoms (länger als 24 Stunden)

• emotionaler oder orthostatischer Stress als Auslöser

• die Schwere des Symptoms

Die Deskriptoren der PACE-Studie stellten kaum mehr als ein schlechteres Gefühl nach Aktivität fest, was auf viele kranke Patienten zutreffen würde, die nicht das definierende Symptom von PEM haben und die möglicherweise kein ME/CFS haben. Zwei der Prüfärzte der PACE-Studie müssen sich bewusst gewesen sein, dass die in der PACE-Studie verwendeten PEM-Fragen das Symptom nicht kritisch identifizierten.

Der leitende Prüfarzt der PACE-Studie war Mitautor von Reeves, et al., 2003, “Identification of ambiguities in the 1994 Chronic Fatigue Syndrome Research Case Definition and Recommendations for Resolution”, in dem es heißt:

(BMC Health Serv Res 3, 25 (2003). https://doi.org/10.1186/1472-6963-3-25.)

“In der Tat ist ein länger als 24 Stunden andauerndes Unwohlsein nach Belastung eines der begleitenden Symptome, die CFS definieren.”

“Indeed, post-exertional malaise lasting more than 24 hours is one of the accompanying symptoms that define CFS.”

Ein leitender Prüfarzt der PACE-Studie war Mitautor von “The Chronic Fatigue Syndrome: A Comprehensive Approach to Its Definition and Study”, 1994, (die “Fukuda”-Definition von CFS), in dem es heißt, dass eine Diagnose von CFS, erfordert, dass vier von sechs spezifizierten Symptomen vorhanden sein müssen, wobei eine Option ist:

(https://doi.org/10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009)

“Postbelastungs-Unwohlsein, das länger als 24 Stunden anhält”.

“Indeed, post-exertional malaise lasting more than 24 hours is one of the accompanying symptoms that define CFS.”

Fukuda et al. geben außerdem an:

“Klinisch evaluierte, ungeklärte Fälle von chronischer Erschöpfung können entweder in das chronische Erschöpfungssyndrom oder in die idiopathische chronische Erschöpfung unterteilt werden …”.

Und: “Ein Fall von idiopathischer chronischer Erschöpfung ist definiert als klinisch untersuchte, ungeklärte chronische Erschöpfung, die die Kriterien für das chronische Erschöpfungssyndrom nicht erfüllt.”

Um ein gültiges Symptom von CFS zu sein und CFS von idiopathischer chronischer Erschöpfung zu unterscheiden, muss PEM daher “mehr als 24 Stunden” andauern. In keiner der PEM-Fragen der PACE-Studie war eine solche Anforderung enthalten.

Der Beweis ist eindeutig. Die PACE-Studie hat keine Teilnehmer mit PEM identifiziert oder in eine Untergruppe eingeteilt, und niemand, weder das IQWiG noch die Forscher der PACE-Studie, haben eine Vorstellung davon, wie viele Teilnehmer PEM hatten, und sie wissen auch nicht, wie viele ME/CFS hatten.

Eine klinische Studie, die PEM nicht kritisch identifiziert hat, ist für Patienten mit ME/CFS nicht anwendbar. Das Risiko für zukünftige Teilnehmer, Patienten, Ärzte und Gesundheitsbeauftragte besteht darin, dass Behandlungen und Aktivitäten empfohlen werden, die speziell für Patienten mit PEM kontraindiziert sind.

Randomisierte kontrollierte klinische Studien gelten als “Goldstandard” für die Erforschung medizinischer Interventionen. Der sorglose Ansatz der Ermittler der PACE-Studie scheint jedoch von anderen Psychiatern geteilt zu werden. Die Stakeholder-Kommentare für die britische NICE-Leitlinie 2021 für ME/CFS enthielten diesen Kommentar des Royal College of Psychiatrists:

(https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/documents/consultation-comments-and-responses-4 (pp.1103-4). Abgerufen im Okt. 2022)

“In Bezug auf “potenziell unterschiedliche rekrutierte Populationen” verwendeten alle GET-Studien entweder CDC-Kriterien oder Oxford-Kriterien, die meistens aus der Sekundärversorgung rekrutiert wurden. Die Rekrutierung aus verschiedenen Bevölkerungsgruppen und das Zeigen der gleichen Ergebnisse könnte eher als Stärke denn als Schwäche angesehen werden.”

“Regarding “potentially different recruited populations”, all GET trials used either CDC criteria or Oxford criteria, mostly recruited from secondary care. **Recruiting from different populations and showing the same results could be regarded as a strength rather than weakness.”**

Diese Aussage des Royal College of Psychiatrists, vermutlich verfasst von einem ihrer “Experten”, vielleicht sogar einem der Forscher der PACE-Studie, scheint wissenschaftliches Fehlverhalten zu fördern. Es ist unethisch, Teilnehmer in die medizinische Forschung aufzunehmen, wenn sie nicht an der spezifischen Zielkrankheit leiden (es sei denn, sie sind eine Kontrollgruppe), während sie gleichzeitig glauben gemacht werden, dass sie die Zielkrankheit haben. Zu behaupten, dass die Ergebnisse einer solchen Inkompetenz und/oder List “als Stärke angesehen werden könnten”, ist unwissenschaftlich und unethisch.

Dass dies tatsächlich in der PACE-Studie passiert ist, wird weiter in einem Brief gezeigt, den die Ermittler der PACE-Studie an Dr. Richard Horton, den Chefredakteur des Lancet, geschrieben haben:

(http://www.investinme.org/Article427%20Initial%20response%20by%20Hooper%20to%20undated%20letter%20by%20White%20to%20Horton.htm Zugriff im Okt. 2022)

"In ihrem Schreiben erklären Peter White et al.: "Das PACE-Studienpapier bezieht sich auf das chronische Erschöpfungssyndrom (CFS), das operativ definiert ist; es gibt nicht vor, CFS/ME zu studieren."

Doch auf dem Informationsblatt für die Teilnehmer der PACE-Studie heißt es:

(https://www.qmul.ac.uk/wiph/centres/centre-for-psychiatry-and-mental-health/research/pace-trial/ Zugriff im Okt. 2022)

"Wir haben Sie eingeladen, an unserer Studie teilzunehmen, weil Sie an dem chronischen Erschöpfungssyndrom (CFS) leiden, das auch als myalgische Enzephalomyelitis oder myalgische Enzephalopathie (ME) bekannt ist.

"Im Rest dieser Broschüre nennen wir diesen Zustand CFS/ME für kurze oder myalgische Enzephalopathie (ME)."

Das könnte nicht klarer sein. Die Teilnehmer der PACE-Studie wurden darüber informiert, dass sie in eine klinische Studie aufgenommen wurden, weil sie an Folgendem litten: Chronic Fatigue Syndrome oder Myalgische Enzephalomyelitis (oder "Enzephalopathie"). Aber der Chief und die Principal Investigators geben an, dass sie tatsächlich in Experimenten zur Erforschung verwendet wurden: **"CFS wird einfach als eine Hauptbeschwerde über Müdigkeit definiert, die behindert, nachdem sie sechs Monate gedauert hat, ohne alternative medizinische Erklärung (Oxford-Kriterien)."**

Es ist unethisch und macht die Einwilligung nach Aufklärung ungültig, Patienten für medizinische Experimente zu rekrutieren, die nicht vollständig informiert sind. Es ist beunruhigend, dass das IQWiG solche Praktiken zu dulden scheint, indem es Beweise aus einem Prozess hinzufügt, der die Teilnehmer offensichtlich irregeführt hat.

Spezifität und Sensitivität der Oxford CFS-Forschungskriterien

Die Spezifität und Sensitivität der Oxford CFS-Forschungskriterien, die für die Aufnahme in die PACE-Studie verwendet wurden, berechnet im Vergleich zu anderen Messungen (wie in Fukuda 1994 vorgeschlagen), sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt. Die Statistiken werden aus dem öffentlich zugänglichen PACE-Studiendatensatz berechnet.

(https://sites.google.com/site/pacefoir/pace-ipd_foia-qmul-2014-f73.xlsx. Accessed Oct 2022)

Fälle nach den Oxford CFS-Forschungskriterien im Vergleich zu anderen Messgrößen/Schwellenwerten beim 52-Wochen-Ergebnis	Sensit-ivity %	Specif-icity %	PPV	NPV
SF36PF Einschreibung <=65	85	38	67	62
CFQ Einschreibung >=6 (bimodal)	83	51	86	46
*'Normal Range' (NR) SF36PF >=60, CFQ <=18 (Likert)	84	54	87	50
NR SF36PF, CFQ, 6MWT Durchschnitt für 60-80 yrs (452 mtr)	79	45	89	27
NR SF36PF, CFQ, 6MWT NR for gen. pop. (512 mtr)	77	56	97	13

SF36PF, Kurzform 36 Subskala für körperliche Funktionen. CFQ, Chalder Fatigue Questionnaire. 6MWT, Sechs-Minuten-Gehtest. *NR, “Normalbereich” = Populationsmittelwert minus 1 Standardabweichung. “PPV”, positiver prädiktiver Wert. “NPV”, negativer prädiktiver Wert.

Die Daten zeigen, dass die Auswahl der Teilnehmer für die PACE-Studie willkürlich und nicht auf die Zielpopulation anwendbar war, da die geringe Spezifität der Oxford-CFS-Kriterien etwa 50 % der Nicht-ME/CFS-Fälle nicht ausschloss.

Der Vorbericht des IQWiG stellt fest, dass die Oxford-Kriterien “überholt” sind. Diese Beobachtung ist unangemessen, da sie implizieren könnte, dass sie zum Zeitpunkt der PACE-Studie nicht “veraltet” war. Während die Oxford-Kriterien veraltet waren und spätestens 1994 durch die Fukuda-Kriterien für CFS ungültig wurden, die die Notwendigkeit spezifizierten, “CFS” von “idiopathischer chronischer Müdigkeit” zu unterscheiden, und dass PEM länger als 24 Stunden dauern muss. Daher ist die PACE-Studie für ME/CFS-Patienten irrelevant und trägt nichts zum “aktuellen Wissensstand” bei.

In der PACE-Studie wurde kein glaubwürdiger Versuch unternommen, authentische ME/CFS-Patienten, die das obligatorische Symptom einer PEM mit einer “typisch” verzögerten Wirkung und einer Dauer von mehr als 24 Stunden haben, von Patienten mit chronischer Müdigkeit (CF) zu unterscheiden. Daher erfüllt die Studie nicht die Einschlusskriterien des IQWiG.

Der Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT)

Zu Studienbeginn lieferten 630 von 640 (98,4 %) der Teilnehmer Daten für den 6MWT. Aber zum Ergebnis (ohne Studienabbrecher und nur Teilnehmer, die ausreichende Ergebnisdaten für andere Maßnahmen bereitgestellt haben) stellten 140 von 602 (23,3 %), die Basisdaten für das 6-Minuten-Trainingspaket bereitgestellt hatten, keine Ergebnisdaten für die Maßnahme bereit. Eine mögliche Erklärung wäre, dass mehr behinderte Teilnehmer, einschließlich derjenigen, die für PEM anfällig sind, ablehnten oder anderweitig zögerten oder nicht in der Lage waren, Daten für den körperlich herausfordernden 6MWT bereitzustellen. Wenn dies der Fall wäre, könnten die verbleibenden Ergebnisse auf Teilnehmer mit chronischer Erschöpfung (CF) verzerrt sein, die kein ME/CFS hatten.

Die in der Tabelle bereitgestellten Statistiken zeigen, dass in der PACE-Studie fehlende 6MWT-Ergebnisdaten mit signifikant schlechteren Ergebnissen für andere Schlüsselmaße korrespondierten. Die Daten sind eindeutig. Teilnehmer mit fehlenden 6MWT-Ergebnisdaten hatten signifikant schlechtere Bewertungen für andere Maßnahmen. Der Unterschied zum SF36PF übersteigt die Schwelle, die die Forscher als “klinisch nützlichen Unterschied” bezeichnen, d. h. 8 Punkte.

Unterschiede zwischen den mittleren Ergebnissen für Teilnehmer mit 6MWT-Ergebnisdaten (n = 462) oder ohne (n = 145) Ergebnisdaten. Jeder Wert weist auf einen Vorteil für diejenigen mit 6MWT-Ergebnisdaten hin.				
	CFQ	SF36PF	PCGI	DrCGI
Mittlere Differenz aller Gruppen	−0.49	8.58	−0.67	−0.72
Cohen's d für Differenz alle Gruppen	−0.066	0.339	−0.488	−0.639
Mittlere Differenz nur GET-Gruppe	−1.40	13.03	−0.72	−0.80
Cohens d nur für Differenz-GET-Gruppe	−0.186	0.502	−0.537	−0.773
* "Teilnehmer mit Daten" schließt Abbrecher mit Null-Outcome-Daten und 3 weitere mit DrCGI- oder OxCFS-Daten fragwürdiger Herkunft aus. Negative Werte resultieren aus Maßnahmen, bei denen niedrige Werte besser sind. CFQ: erzielte 0 bis 33, 33 = am schlechtesten. SF36PF: erzielte 0 bis 100, 0 = am schlechtesten. DrCGI: Arzt bewertet Clinical Global Impression und PCGI: CGI bewertet von einem Teilnehmer. GCI wird mit 1 bis 7 bewertet, 1 = "sehr viel besser", 7 = "sehr viel schlechte" (1 Punkt = 14,3 % der Skala). Cohens d, eine Effektgrößenberechnung, die herkömmlicherweise interpretiert wird als: weniger als 0·2 "trivial", 0·2 bis 0·49 „klein", 0·5 bis 0·79 "mittel" oder "mäßig", 0·8 oder mehr, "groß".				

Die Daten beweisen, dass fehlende 6MWT-Daten nicht "missing at random" (MAR) waren und "nicht ignorierbar" sind.

Daher muss dort die durch das Fehlen eingeführte Verzerrung kompensiert werden. Da die Proportionierung fehlender Werte aufgrund der hohen Zufälligkeit der Versuchsdaten unangemessen ist, wie durch die Erstellung von Korrelationskoeffizienten nach Pearson zwischen Maßnahmen nachgewiesen werden kann, ist die einzig rationale Strategie die "konservative" und häufig verwendete Methode: "Letzte Messung vorgetragen". Mit den verfügbaren Daten bedeutet dies, fehlende Daten durch Ausgangswerte für jeden Teilnehmer zu ersetzen. Dies führt zu Cohens d-Statistiken von GET = 0·095 und CBT = 0·052, was "triviale", "Null"- oder "nahe Null"-Ergebnisse sind.

(Cohen, J. (1977). Statistical power analysis for behavioral sciences (revised ed.). New York: Academic Press. Wolf, F.M. (1986). Meta−analysis: Quantitative Methods for Research Synthesis. Beverly Hills, CA: Sage.)

Der IQWiG-Vorbericht hat keine Maßnahmen ergriffen, um "nicht zu ignorierende fehlende Daten" zu bewerten oder zu kompensieren, sondern falsche und irreführende Statistiken reproduziert. Dies widerspricht der Behauptung, ihre Methodik sei "ausdrücklich darauf ausgelegt, methodische Stärken und Schwächen zu identifizieren" in Studien.

Abwertende Patientenbefragungen

Im Vorbericht des IQWiG heißt es: "Insgesamt zeigen diese Aspekte, dass die in diesem Bericht (und auch sonst vom IQWiG) angewandte Methodik explizit darauf ausgerichtet ist, methodische Stärken und Schwächen verschiedener Studien bei der Studienauswahl und Ergebnisbewertung zu identifizieren." (S.157)

Die Beweise zeigen, dass alle Versuche, "methodische Stärken und Schwächen" in der PACE-Studie zu identifizieren, weit hinter dem Ziel zurückblieben. Einige der in diesem Kommentar angesprochenen Punkte werden in der einen oder anderen Form im vorläufigen Bericht identifiziert. Ich würde jedoch vorschlagen, dass jede Absicht, einen ausgewogenen Bericht zu erstellen, durch das Versäumnis, kritische Faktoren zu

berücksichtigen, und die ungleiche Gewichtung der Beweise vereitelt wird. Obwohl der Bericht die Ansichten und Erfahrungen von Patienten, wie sie in Patientenbefragungen zum Ausdruck kommen, nicht vollständig ablehnt, misst er ihnen weniger Wert bei als klinischen Studien, einschließlich der diskreditierten PACE-Studie, und liefert ein schwaches Argument dafür. (S.157):

Nachweise aus Patientenbefragungen im Vergleich zur PACE-Studie

Die Abwägung des Werts der Evidenz aus Patientenbefragungen im Vergleich zu den Bewertungen der Teilnehmer der PACE-Studie könnte vernünftigerweise zur Berücksichtigung der folgenden Punkte führen:

• Die Umfrageteilnehmer werden selbst ausgewählt, oft aus Mitgliedern von ME/CFS-Patienten-Selbsthilfegruppen und Wohltätigkeitsorganisationen

• Die Teilnehmer der PACE-Studie wurden selbst ausgewählt (siehe Deklaration von Helsinki) aus Erschöpfungspatienten, die Kliniken aufsuchten. Von 3.158 gescreenten Patienten erfüllten 1.874 (59 %) nicht einmal die schwachen und willkürlichen Zulassungskriterien für die PACE-Studie. Niemand weiß, wie viele der zugelassenen Teilnehmer tatsächlich ME/CFS hatten

• Umfrageteilnehmer könnten eine offizielle Diagnose von ME/CFS haben

• Die Teilnehmer der PACE-Studie erhielten KEINE offizielle ME/CFS-Diagnose

• Niemand weiß, wie viele Umfrageteilnehmer PEM gut definiert hatten

• Niemand weiß, wie viele PACE-Teilnehmer eine gut definierte PEM hatten

• Die Umfrageteilnehmer sind oft Mitglieder von ME/CFS-Wohltätigkeitsorganisationen und anderen Selbsthilfegruppen und haben wahrscheinlich Informationen über PEM gesehen

• Die Teilnehmerinformationen der PACE-Studie enthielten keine Informationen über PEM

• Die Bewertungen der Umfrageteilnehmer sind zu 100 % subjektiv

• Die Bewertungen der PACE-Studienteilnehmer sind zu 100 % subjektiv, mit der möglichen Ausnahme des 6MWT

• Die Umfrageteilnehmer könnten durch den Wunsch motiviert sein, ihre Gesundheit und Karriere wiederzuerlangen, indem sie sowohl für sich selbst als auch für andere wirksame Behandlungen durchführen (Altruismus). (http://www.antidote.me/blog/what-motivates-patients-to-part-in-a-clinical-trial)

• Die Teilnehmer an klinischen Studien haben eine ähnliche Motivation, sind dann aber anfällig für die Auswirkungen der Exposition gegenüber selektiven Informationen, Teilnahmeverzerrungen und Placebo-/Nocebo-Effekten.

• Die Bewertungen der Umfrageteilnehmer in Bezug auf GET und CBT repräsentieren häufig große Zahlen und Prozentsätze des direkten Inputs der Befragten

• Die Bewertungen der Teilnehmer der PACE-Studie wurden von einigen Forschern manipuliert und interpretiert, die behaupteten, dass GET oder CBT wirksam seien, basierend auf ~15 % der Teilnehmer, die eine gewisse Verbesserung durch die Behandlungen erzielten, während die restlichen ~85 % überhaupt keinen Nutzen daraus zogen ihre Beteiligung

• Die Bewertungen der Umfrageteilnehmer sind anonym und frei von den Einflüssen von Teilnahmeverzerrung, Dankbarkeit und Ehrerbietung

• Die Bewertungen der Teilnehmer an klinischen Studien sind anfällig für Teilnahmeverzerrung, Dankbarkeit und Ehrerbietung (Rennie. Clients' Deference in Psychotherapy. Journal of Counseling Psychology. 1994, Vol. 41, No. 4, 427-437)

• Kumulative ME/CFS-Umfragen repräsentieren die Erfahrungen von Tausenden von Patienten

• Die PACE-Studie repräsentiert die Erfahrungen von ~150 pro Gruppe

• Gut konzipierte und dokumentierte Patientenbefragungen sind für die Befragten leicht verständlich und haben eine solide ethische Grundlage, wenn einfache Regeln befolgt werden

• Randomisierte, kontrollierte klinische Studien wie die PACE-Studie könnten für die Teilnehmer schwer verständlich sein, insbesondere da sie irregeführt und wichtiger Informationen beraubt wurden. Die Teilnehmer verstehen möglicherweise die Deklaration von Helsinki, die Patientenautonomie, die Einverständniserklärung und die Richtlinien für die Durchführung medizinischer Forschung nicht oder kennen sie nicht und sind sich möglicherweise nicht bewusst, wenn gegen Regeln und Gesetze verstoßen wird, die sie schützen sollen

• IQWiG-Vorbericht bemängelt scheinbare Widersprüche bei konkreter Patientenbefragung (S.157)

• Der IQWiG-Vorbericht ignoriert zahlreiche Widersprüche und Unstimmigkeiten im PACE-Prozess

Es ist ein Widerspruch, dass der IQWiG-Vorbericht Daten aus Patientenbefragungen herabstuft, aber die Bewertungen von PACE-Studienteilnehmern zulässt, obwohl die Beweise zeigen, dass PACE-Teilnehmer irreführenden und selektiven Informationen ausgesetzt waren und dass sie und ihre Daten manipuliert und falsch

dargestellt wurden

Abweichungen

Zu den schwerwiegenden Diskrepanzen in den Daten der PACE-Studie gehören Teilnehmer, von denen die Forscher behaupteten, dass sie beim Ergebnis "im Normalbereich" (CFQ ≤ 18 Likert und SF36PF ≥ 60) waren. Die Forscher behaupteten über nationale und internationale Medien, dass die "Normal Range"-Teilnehmer "zur Normalität zurückgekehrt" seien und sich "ausreichend erholt hätten, um ein normales Leben wieder aufzunehmen", was implizierte, dass sie sich von ME/CFS erholt hätten. Diese irreführenden Behauptungen wurden sogar in einem redaktionellen "Kommentar" im Lancet von den Professoren Bleijenburg und Knoop unterstützt, der implizierte, dass sich 30 % tatsächlich sowohl mit CBT als auch mit GET "erholt" hätten.

(Gijs Bleijenberg, Hans Knoop. Chronic fatigue syndrome: where to PACE from here? The Lancet. Volume 377, Issue 9768, Pages 786 - 788, 5 March 2011. doi:10.1016/S0140-6736(11)60172-4. 18 February 2011.)

Abweichungen im "Normalbereich"

• 60 (47 %) der "Normalbereich"-Teilnehmer erfüllten immer noch die Oxford CFS-Kriterien, d. h. sie befanden sich im Normalbereich, während sie unter Müdigkeit litten, d. h. "schwer, behindernd und beeinträchtigt die körperliche und geistige Funktion …"

• 23 (17 %) hatten immer noch SF36PF- und CFQ-Einstufungen, die schwer genug waren, um an der FINE-Studie teilzunehmen.

(Die FINE-Studie war eine "Schwesterstudie" der PACE-Studie. Registrierung erforderlich SF36PF ≤70 und CFQ bimodal ≥4)

• 42 (31 %) hatten PCGI-Bewertungen ≥ 3, im Protokoll als "keine Verbesserung" eingestuft.

• 47 (35 %) waren in der SMC- oder APT-Gruppe, erhielten also keine "wirksame" Behandlung

• 79 (71 %) hatten 6MWT-Ergebnisse, die schlechter als der "Normalbereich" für gesunde 60- bis 80-Jährige waren

(Combined Steffen et al and Casanova et al reference data for healthy M&F, spanning 60 to 80 years old, n=282, mean=535mtrs, SD 83, "Normal Range" (mean−1 SD) = 452mtrs.)

• 99 (89 %) hatten 6MWT-Ergebnisse, die schlechter als der "Normalbereich" für gesunde 21- bis 78-Jährige waren

(Cazzioletti et al reference data for healthy M&F, spanning 21 to 78 years old, n=530, mean=594mtrs, SD 76, "Normal Range" (mean−1 SD) = 518mtrs.)

Oxford CFS-Diskrepanzen

Teilnehmer, die beim Ergebnis die Oxford CFS-Kriterien nicht mehr erfüllten

Von 140 Teilnehmern, die nach 52 Wochen Oxford-CFS-negativ waren:

• 75 (54 %) hatten immer noch Ermüdungswerte, die schwer genug waren, um sich für die PACE-Studie anzumelden

• 60 (43 %) hatten immer noch Werte für die körperliche Funktionsfähigkeit, die schwer genug waren, um sich für die PACE-Studie anzumelden

• 49 (29 %) hatten immer noch CFQ- und SF32PF-Scores, die schwer genug waren, um an der PACE-Studie teilzunehmen

• 58 (41%) hatten einen PCGI-Score >=3 (im Protokoll als "keine Verbesserung" eingestuft)

• 82 (59 %) hatten 6MGT-Ergebnisse, die schlechter als der "Normalbereich" für gesunde 60- bis 80-Jährige waren

Dies ist nur eine kleine Auswahl der Diskrepanzen und Widersprüche, die jeden Aspekt der PACE-Studie durcheinanderbringen.

Fake News über den PACE-Prozess

AS bereitgestellt von den PACE-Studienforschern über das Science Media Centre und britische Medien.

Einige Links können fehlerhaft sein, aber alle Screenshots der Schlagzeilen und Volltexte sind verfügbar unter:

(https://www.facebook.com/groups/125009824843872/permalink/1068026620542183/)

Die folgenden Zitate stammen aus nationalen britischen Mainstream-Medien und waren oder bleiben gemeinfrei. Alle Zitate, die sich auf "60 %" oder "sechs von zehn" oder "die Hälfte davon" oder "30 %" beziehen, sind falsch und irreführend. Die Beweise zeigen, dass sie die Medien in die Irre führen und auch die Öffentlichkeit, Patienten, Ärzte und Teilnehmer irreführen könnten. Sie sind unkontrollierte Statistiken aus der PACE-Studie, einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie, und sie sind daher irreführend und unethisch sowie ein schockierender Verrat an Teilnehmern, die in gutem Glauben an der Studie teilgenommen haben.

Reuters:

LONDON. Donnerstag, 17. Februar 2011, 19:11 Uhr

http://www.reuters.com/article/2011/02/18/us-fatigue-me-idUSTRE71H02320110218

"Das Überschreiten von Grenzen kann Patienten mit chronischer Erschöpfung helfen."

"Die Ergebnisse zeigten, dass CBT und GET bis zu **60 Prozent der Patienten zugute kamen, und etwa 30 Prozent der Patienten** in jeder dieser Behandlungsgruppen gaben an, dass ihr Energieniveau und ihre Funktionsfähigkeit auf ein nahezu normales Niveau zurückgekehrt sind."

"Pushing limits can help chronic fatigue patients."

“The results showed that CBT and GET benefited up to **60 percent of patients**, and around **30 percent of patients** in each of these treatment groups said their energy levels and ability to function and returned to near normal levels.”

Daily Express

Friday February 18 2011

(http://www.express.co.uk/posts/view/229817, archive copy: https://web.archive.org/web/20110309124442/http://www.express.co.uk/posts/view/229817)

“PROBE ANGEBOTE HOFFNUNG FÜR MICH LEIDENDE”

“**Sechs von zehn Patienten** berichteten von signifikanten Verbesserungen, nachdem sie sich entweder einer kognitiven Verhaltenstherapie (CBT) […] oder einer abgestuften Bewegungstherapie (GET) unterzogen hatten […] **Die Hälfte dieser Personen** berichtete von einer Rückkehr zu “normalen” Energieniveaus.”

“TRIAL OFFERS HOPE FOR ME SUFFERERS”

“**six in 10 patients** reported significant improvements after undergoing either cognitive behavioural therapy (CBT) […] or graded exercise therapy (GET) […] **Half of these** people reported a return to "normal" energy levels.”

BBC

18 February 2011

http://www.bbc.co.uk/news/health-12493009

“Gehirn- und Körpertraining behandelt mich, sagt eine britische Studie”

“Mit der kognitiven Verhaltenstherapie kehrten **30 % der Patienten** zu einem normalen Maß an Müdigkeit und körperlicher Funktion zurück.”

“Brain and body training treats ME, UK study says”

“With cognitive behavioural therapy, **30% of patients** returned to normal levels of fatigue and physical function.”

Daily Mail

Updated: 11:32, 18 February 2011

http://www.dailymail.co.uk/health/article-1358269/Chronic-fatigue-syndrome-ME-patients-exercise-best-hope-recovery-finds-study.html

"Hast mich? Ermüdete Patienten, die ausgehen und Sport treiben, haben die besten Hoffnungen auf Genesung, findet eine Studie.

“Die Ergebnisse zeigten, dass CBT und GET bis **zu 60 Prozent der Patienten** zugute kamen, und etwa **30 Prozent der Patienten** in jeder dieser Behandlungsgruppen gaben an, dass ihr Energieniveau und ihre Funktionsfähigkeit auf ein nahezu normales Niveau zurückgekehrt sind.”

“Got ME? Fatigued patients who go out and exercise have best hope of recovery, finds study”

“The results showed that CBT and GET benefited up to **60 per cent of patients**, and around **30 per cent of patients** in each of these treatment groups said their energy levels and ability to function and returned to near normal levels.”

Scotsman

18 February 2011

http://news.scotsman.com/health/ME-sufferers-given-hope-as.6720159.jp

(Archive link: https://web.archive.org/web/20110222204657/http://news.scotsman.com/health/ME-sufferers-given-hope-as.6720159.jp)

“Mich erkrankten Menschen wird Hoffnung gegeben, da das schottische Team den Weg zu einer neuen Therapie weist”

“Sechs von zehn Patienten berichteten von signifikanten Verbesserungen, nachdem sie sich entweder einer kognitiven Verhaltenstherapie (CBT) […] oder einer abgestuften Bewegungstherapie (GET) unterzogen hatten […] **Die Hälfte dieser Personen** berichtete von einer Rückkehr zu “normalen” Energieniveaus.”

“ME sufferers given hope as Scottish team leads way to new therapy”

“**six in 10 patients** reported significant improvements after undergoing either cognitive behavioural therapy (CBT) […] or graded exercise therapy (GET) […] **Half of these** people reported a return to "normal" energy levels.”

The Independent

Friday, 18 February 2011

http://www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/health-news/got-me-just-get-out-and-exercise-say-scientists-2218377.html

"Hast mich? Geh einfach raus und trainiere, sagen Wissenschaftler.”

“Insgesamt machten **60 Prozent der Patienten**, die CBT oder GET erhielten, Fortschritte und **30 Prozent erholten** sich ausreichend, um wieder ein normales Leben führen zu können.”

“Got ME? Just get out and exercise, say scientists”

“Overall, **60 per cent of patients** who received CBT or GET made progress and **30 per cent** recovered sufficiently to resume normal lives”

Daily Record

Feb 18 2011

http://www.dailyrecord.co.uk/news/health-news/2011/02/18/exercise-and-therapy-can-reverse-effects-of-me-86908-22931725/

“Übung und Therapie können Auswirkungen von ME umkehren”

“Sechs von zehn Patienten berichteten von signifikanten Verbesserungen, **wobei die Hälfte** von einer Rückkehr zu einem normalen Energieniveau berichtete.”

“Exercise and therapy can reverse effects of ME”

“**Six in 10 patients** reported significant improvements, **with half** reporting a return to normal energy levels.”

Daily Star

18 February 2011

http://www.dailystar.co.uk/posts/view/177405/Trial-offers-hope-for-ME-sufferers/ (Link defunct)

“PROBE ANGEBOTE HOFFNUNG FÜR MICH LEIDENDE”

“Forscher fanden heraus, dass **sechs von zehn Patienten** signifikante Verbesserungen berichteten, nachdem sie sich entweder einer kognitiven Verhaltenstherapie (CBT) […]

oder einer abgestuften Bewegungstherapie (GET) unterzogen hatten.

“**Die Hälfte dieser** Menschen berichtete von einer Rückkehr zu “normalen” Energieniveaus.”

“Researchers found **six in 10 patients** reported significant improvements after undergoing either cognitive behavioural therapy (CBT) […] or graded exercise therapy (GET)

“**Half of these** people reported a return to "normal" energy levels.”

The Lancet

Published Online: 18 February 2011

The Lancet, Volume 377, Issue 9768, Pages 786 - 788, 5 March 2011. doi:10.1016/S0140-6736(11)60172-4

Gijs Bleijenberg, Hans Knoop

Redaktioneller Kommentar in derselben Lancet-Ausgabe wie die PACE-Studie:

“Chronic Fatigue Syndrome: Wohin mit PACE von hier aus?”

“Die Genesungsrate der kognitiven Verhaltenstherapie und der abgestuften Bewegungstherapie betrug etwa 30 %.”

(“the recovery rate of cognitive behaviour therapy and graded exercise therapy was about 30%”)

Lügen, verdammte Lügen und Statistiken

Die über die nationalen Medien verbreiteten 30 %- und 60 %-Statistiken sind falsch und irreführend. Sie erwecken den Eindruck, dass die PACE-Studienbehandlungen GET und CBT wirksam waren, obwohl die Daten zeigen, dass sie fast vollständig nutzlos waren. Die falschen Statistiken schützen auch den Ruf und das Einkommen der Forscher, die Jahrzehnte damit verbracht haben, ihre Theorien über ME und CFS zu verbreiten. Wie haben sie das gemacht und warum 30 % und 60 %? Die Erklärung ist einfach.

Der erste Schritt zur Manipulation der Ergebnisse der PACE-Studie bestand darin, die primären Wirksamkeitsmaße des Protokolls “Gesamtverbesserung” und “Erholung” (S. 51) abzuschaffen und durch die lächerlich schwachen Wirksamkeitsmaße zu ersetzen: “klinisch nützlich Differenz” und “Normalbereich”. Die Beweise zeigen, dass diese Maßnahmen lächerlich sind, da 45 % der Teilnehmer der Kontrollgruppe die Schwelle für einen “klinisch nützlichen Unterschied” erreichten, obwohl sie keine Behandlung oder Beratung ähnlich einer der experimentellen Therapien erhielten. Der “Normalbereich” ist lächerlich, weil er es den Teilnehmern ermöglichte, genau so zu bleiben, wie sie zu Beginn waren, oder sich sogar zu verschlechtern, aber dennoch als erfolgreich behandelt erklärt und in den Medien als “zurück zur Normalität zurückgekehrt” dargestellt zu werden.

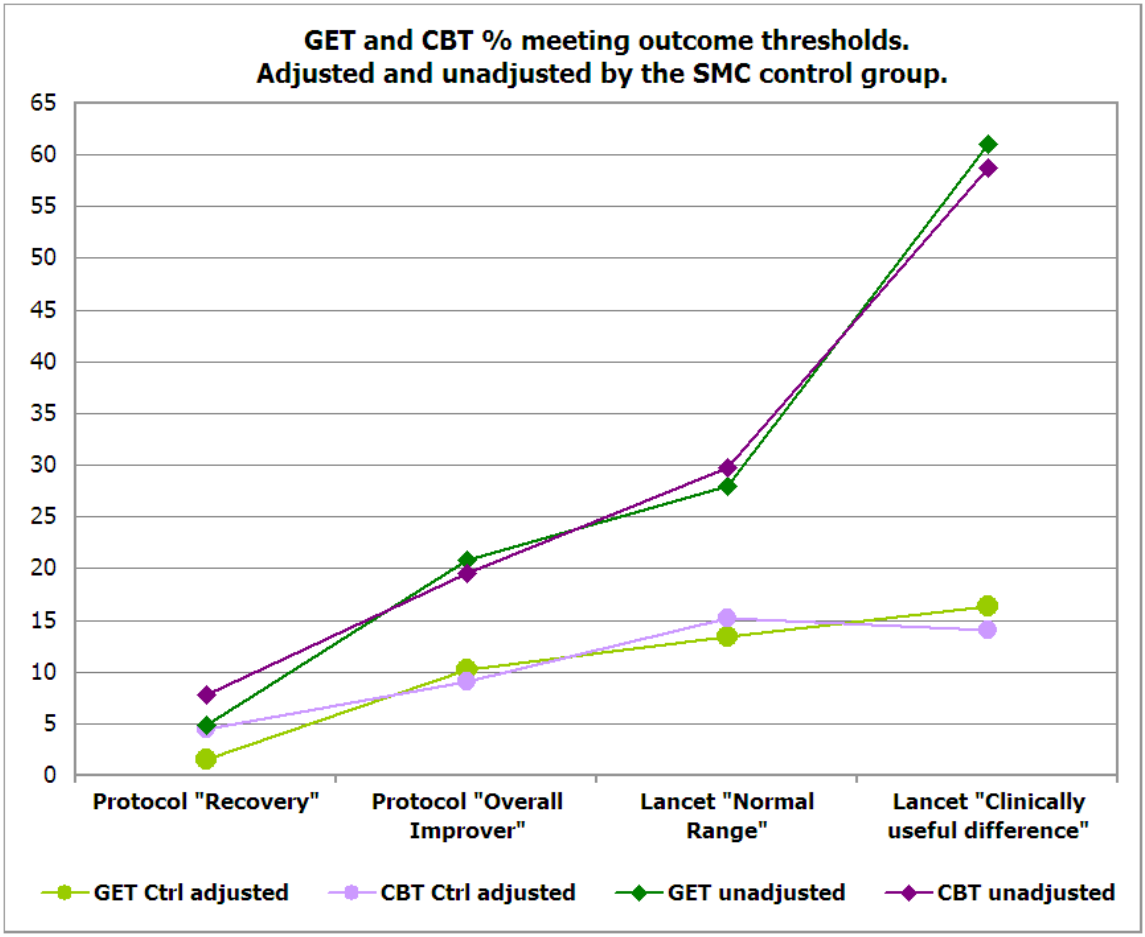
Nachdem sie die primären Wirksamkeitsmaße des Protokolls unter Missachtung der Leitlinien für die medizinische Forschung und anscheinend ohne eine “befürwortende Stellungnahme” des National Research Ethics Service (NRES) und des Research Ethics Committee (REC) verworfen hatten, stellten die Ermittler den Medien dann Statistiken zur Verfügung, die dies nicht taten ermöglichen die Ergebnisse der SMC-Kontrollgruppe.

Zahlreiche Erklärungen über die PACE-Studie vor der Veröffentlichung von Lancet, darunter Teilnehmerinformationen, das Studienprotokoll, die Studienregistrierung, der Medical Research Council (die Hauptfinanzierungsquelle) und viele andere, erklärten alle, dass die PACE-Studie eine kontrollierte klinische Studie sei.

Die einzig akzeptable Methode zur Berichterstattung über Wirksamkeitsdaten kontrollierter klinischer Studien besteht darin, die Ergebnisse der Kontrollgruppe von den Ergebnissen

der Versuchsgruppe abzuziehen. Dies nicht zu tun, wäre unwissenschaftlich und irreführend. Doch die PACE-Ermittler hielten sich nicht an diese Grundregel. Sie veröffentlichten Statistiken, die nicht kontrollbereinigt waren, und führten die Medien, die Öffentlichkeit, Patienten und Teilnehmer in die Irre.

Das Diagramm veranschaulicht den erheblichen Unterschied zwischen kontrollbereinigten und unbereinigten Ergebnissen und zeigt, wie die falschen Statistiken von 30 % und 60 % erstellt wurden.



Tisch. Für das obige Diagramm verwendete Daten. Prozentsätze der Gruppen, die in der PACE-Studie verschiedene Wirksamkeitsschwellenwerte erreichten, entweder angepasst durch die Ergebnisse der Kontrollgruppe oder nicht angepasst. Die ersten beiden Spalten zeigen die wahren Ergebnisse des Experiments.

	GET-Steuerung angepasst	CBT Steuerung angepasst	GET Nicht angepasst	CBT Nicht angepasst
Protokoll “Wiederherstellung”	1.6	4.4	4.9	7.7
Protokoll “Gesamtverbesserer”	10.3	9.1	20.8	19.6
Lanzette “Normalbereich”	13.4	15.3	27.9	29.7
Lancet “Klinisch nützlicher Unterschied”	16.3	14.0	61.0	58.8

Durch die Eliminierung der primären Wirksamkeitsmessungen des Protokolls wurden die GET- und CBT-Wirksamkeitsstatistiken erheblich aufgebläht. Durch die Veröffentlichung von Statistiken, die nicht von der Kontrollgruppe angepasst wurden, wurden die Prozentsätze, die den Schwellenwert für den “Normalbereich” zu erreichen schienen, verdoppelt, und der Prozentsatz, der den Schwellenwert für die “klinisch nützliche Differenz” erreichte, wurde fast vervierfacht. Durch das Ersetzen der kontrollbereinigten “Gesamtverbesserer”-Statistiken durch unbereinigte “klinisch nützliche Differenz”-Statistiken wurden die Zahlen, die sich mit GET oder CBT zu verbessern schienen, um sechshundert Prozent übertrieben.

Die Deklaration von Helsinki – nicht optional

Meiner Meinung nach ist die Beweislage eindeutig, die PACE-Studie war von Anfang bis Ende unethisch und unwissenschaftlich. Die Verwendung von “Beweisen” aus der Studie zur Information über den “aktuellen Wissensstand” würde bedeuten, die Wissensbasis mit Daten von Teilnehmern zu kontaminieren, die ausgebeutet, irregeführt und falsch dargestellt wurden.

Ich kann keine Äußerungen des IQWiG selbst ausfindig machen, die sich auf die Ethik der klinischen Prüfungen beziehen, die es akzeptiert und durch ihre Einbeziehung bestätigt. Daher hielt die Behauptung, ihre Analyse sei “ausdrücklich dazu bestimmt, methodische Stärken und Schwächen zu identifizieren”, die Ethik dieser Studien offensichtlich nicht für einer Prüfung würdig.

Der Nürnberger Kodex wurde 1947 nach humanmedizinischen Experimenten während des Zweiten Weltkriegs eingeführt, bei denen unfreiwillige und ungeschützte Probanden verwendet wurden. Dem Kodex folgte 1948 die Deklaration von Genf der World Medical Association (WMA). Beide Kodizes trugen zur Entwicklung der Deklaration von Helsinki von 1964 bei. Neun Versionen und fast 60 Jahre später bleibt es die universelle Mindestanforderung für ethische Forschung. Die hier vorgelegten dokumentarischen Beweise zeigen, dass der PACE-Prozess in mehrfacher Hinsicht gegen die Erklärung verstoßen hat. (https://www.britannica.com/topic/Declaration-of-Helsinki)

Meiner Meinung nach wurden die Daten der PACE-Studie unethisch beschafft, und jeder, der sie ausnutzt, würde medizinische Experimente an Menschen dulden, die ohne Zustimmung durchgeführt wurden. Die Teilnehmer der PACE-Studie wurden irregeführt und falsch dargestellt. Wenn das IQWiG die PACE-Studie in seinen Bericht aufnimmt, dann ist der Bericht meines Erachtens auch unethisch.

Die Beweise zeigen, dass die Teilnehmer der PACE-Studie durchgehend irregeführt wurden, ihre Daten beschädigt wurden und sie öffentlich falsch dargestellt und verunglimpft wurden. Der Subtext zu den Schlagzeilen der Medien ist offensichtlich. Teilnehmer (und Patienten), die sich mit GET oder CBT nicht verbessern oder erholen, sind faul, phobisch und neurotisch. Sie müssen sich nur zusammenreißen und “ausgehen und Sport treiben”.

Es ist zu erwarten, dass dieser rücksichtslose Missbrauch von Teilnehmern Vorurteile gegenüber ME/CFS-Patienten fördert und die Marginalisierung und den Missbrauch dieser gefährdeten Patientenpopulation fördert.

Wenn der IQWiG-Abschlussbericht die PACE-Studie nicht aus einem oder allen der genannten Gründe ausschließt oder die Studie nicht eindeutig als unwissenschaftlich und unethisch verurteilt, dann ist meiner Meinung nach der Bericht selbst unwissenschaftlich und unethisch.

Die Kommentare basieren auf einer englischen maschinellen Übersetzung des IQWiG-Vorberichts, Auftrag: N21-01. Version: 1.0. Stand: 06.10.2022. Kommentare verfasst von Peter Kemp MA im Auftrag der Interessenvertretung VIRAS und von Google ins Deutsche übersetzt.

(https://www.facebook.com/groups/125009824843872)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
z. B. 3.4 (S.16)	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

A.2 Stellungnahmen von Privatpersonen

A.2.1 Bader, Judith

Stellungnahme zum VorberichtVorbericht

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Judith Bader
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:** ☐x **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
Es ist unpausibel, ME/CFS als körperliche Erkrankung mit PEM als Hauptsymptom und messbaren physiologischen Veränderungen nach körperlicher und sonstiger Belastung (wie in Abschnitt A4 beschrieben) einzuordnen, aber zugleich CBT und GET als wirksame Therapieoptionen zu empfehlen. Der Anwendung von CBT und GET bei ME/CFS liegt ein Krankheitsmodell von ME/CFS zugrunde, das davon ausgeht, dass gerade *keine* physiologischen Veränderungen vorliegen und die Symptome allein auf falsche Krankheitsüberzeugungen und/oder Dekonditionierung zurückzuführen sind. Dieser logische Widerspruch müsste Anlass dazu geben, die Empfehlung von CBT und GET bzw. die Qualität der dazu als Grundlage herangezogenen Studien besonders kritisch zu prüfen. Dabei müsste auffallen, dass die vermeintliche (leichte) Überlegenheit von CBT und GET eine Folge schwerer methodischer Mängel dieser Studien ist. Diese wurden bereits vielfach beschrieben. Ich schließe mich insoweit - und auch in allen übrigen Punkten - der Stellungnahme der European ME Coalition (EMEC) an.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
A4 (S. 202 ff.)	Anmerkung: Ich schlage vor, in diesem Abschnitt zusätzlich eine kürzlich veröffentlichte Studie zu diskutieren, die die Wirkung von Pyridostigmin auf die Energieproduktion bei ME/CFS-Patienten untersucht [1]. Ich halte diese Studie deshalb für besonders erwähnenswert, weil sie zum einen auf das Kardinalsymptom von ME/CFS, die Belastungsintoleranz, zielt. Zum anderen halten Beobachter der ME/CFS-Forschung Pyridostigmin für eines der geeignetsten bereits zugelassenen Medikamente, das auch bei ME/CFS eingesetzt werden könnte („Systrom alluded to the possibility of repurposing FDA-approved drugs for ME/CFS in his interview. In that vein, Mestinon would be a great “starter” drug for this disease. It’s not a mystery, it’s been around forever and doctors presumably would have no problem

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	prescribing it.“) [2]. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>
A9 Entwürfe der Gesundheitsinformation: ME-CFS_Behandlung	<u>Anmerkung</u>: Ich schlage vor, Pacing sehr viel ausführlicher zu erläutern oder zumindest auf geeignete externe Quellen hinzuweisen, wobei für die Beurteilung der Eignung externer Quellen auf die Expertise der Patientenorganisationen zurückgegriffen werden sollte. Die Gesundheitsinformationen richten sich zwar auch an die allgemeine Öffentlichkeit, aber in erster Linie an ME/CFS-Erkrankte und ihre Angehörigen. Von besonders hohem Interesse dürften die Gesundheitsinformationen für Patienten sein, die neu erkrankt sind oder auch – was bei ME/CFS keine Seltenheit ist – nach langer Erkrankung ohne zutreffende Diagnose erstmals davon erfahren, dass sie ME/CFS haben oder haben könnten. Für diese Patienten (und ihr Umfeld) sind Informationen zum Pacing das Wichtigste, was sie wissen und umsetzen müssen, um eine weitere Verschlechterung des Gesundheitszustandes zu verhindern. Pacing ist alles andere als trivial. Es widerspricht nicht nur gängigen Empfehlungen, die für den Umgang mit anderen Erkrankungen gelten, sondern auch der bisherigen (aus der Zeit vor der ME/CFS-Erkrankung) Lebenserfahrung und damit der eigenen Intuition und häufig auch den (eigenen oder externen) Ansprüchen an die erkrankte Person. Pacing zu erlernen ist mühsam und erfordert einen vollständigen Paradigmenwechsel. Angesichts dessen ist eine knappe halbe Seite Text weder angemessen noch ausreichend. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. 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 Journal 2022; 162(5): 1116-1126. https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.04.146.

Anmerkung: Der Abruf der Studie ist kostenpflichtig. Ich habe sie zum persönlichen Gebrauch erworben. Ich bin nicht zur Weitergabe befugt und kann dem IQWiG erst recht kein Recht zur Veröffentlichung einräumen. Deshalb füge ich sie nicht bei.

2. Cort Johnson, Mestinon moves the Needle on ME/CFS in Exercise Study, https://www.healthrising.org/blog/2022/05/29/mestinion-chronic-fatigue-syndrome-exercise/, abgerufen am 27.11.2022.

A.2.2 Baumgärtner, Anja

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Baumgaertner, Anja
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:** ☒ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Was ist Long COVID?

Deutsche Gesellschaft für ME/CFS und
Long COVID Deutschland informieren

**Nationale Klinische Studiengruppe:
Erste Therapiestudien für
Post-COVID-Syndrom und ME/CFS
können starten**

10. November 2022

ME/CFS

LONG COVID
DEUTSCHLAND

Statistisch genesen, aber chronisch krank

Mindestens 10% aller COVID-19-Erkrankten leiden an diversen anhaltenden oder neu auftretenden gesundheitlichen Beschwerden nach einer SARS-CoV-2-Infektion, die länger als drei Monate anhalten. Auch nach asymptomatischen, milden und moderaten Infektionen wird bei statistisch als genesen bezeichneten Personen die Diagnose Long COVID bzw. Post-COVID-Syndrom gestellt. Laut der klinischen Falldefinition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) handelt es sich dabei um ein Vielzahl an Symptomen, die unterschiedliche Organe betreffen können.

Post-COVID-19 tritt bei Personen mit einer wahrscheinlichen oder bestätigten SARS-CoV-2-Infektion auf, in der Regel 3 Monate nach Beginn der COVID-19-Symptome, und für eine Dauer von mindestens 2 Monaten und kann nicht durch eine alternative Diagnose erklärt werden. Häufige Symptome sind Fatigue, Kurzatmigkeit und kognitive Dysfunktion sowie weitere Symptome, welche sich im Allgemeinen auf die Alltagsfunktionen auswirken. Die Symptome können nach der anfänglichen Genesung von einer akuten COVID-19-Episode neu auftreten oder nach der anfänglichen Krankheit bestehen bleiben. Die Symptome können im Zeitverlauf schwanken und es kann zu Rückfällen kommen.

WHO, A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021

Neben den drei Hauptsymptomen – postvirale Fatigue (unter anderem krankhafte Erschöpfung), Atemnot und neurokognitive Störungen (Konzentrations-, Wortfindungs-, und Gedächtnisstörungen) – handelt es sich der WHO-Definition nach bei Long COVID vor allem auch um einen Krankheitszustand, der von ausgeprägter physischer und kognitiver Belastungsintoleranz (sogenannte Post-Exertionelle Malaise) gekennzeichnet ist. Menschen die unter Long COVID leiden sind oft nicht mehr in der Lage in gewohntem Umfang ihren Berufs- und Alltagstätigkeiten nachzugehen, ohne das sich ihr Gesundheitszustand dadurch langfristig verschlechtert. Laut einer ersten Studie sind 45% der Long COVID-Erkrankten nach über 6 Monaten nicht in der Lage Vollzeit zu arbeiten, 20% sind arbeitsunfähig. 80% der Betroffenen, die nach 6 Monaten noch Beschwerden haben, leiden auch nach mehr als einem Jahr an Symptomen. Auch Kinder und Jugendliche sind von Long COVID betroffen.

Eine erste Studie hat mehr als 200 mögliche Long COVID-Symptome erfasst. Bisher sind die Ursachen für diese Beschwerden nicht ausreichend erforscht. Daher gibt es aktuell

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

keine anerkannten und wirksamen Therapiemöglichkeiten, welche die zugrunde liegenden Erkrankungen heilen. Long COVID-Betroffene sind somit chronisch erkrankt ohne das sie derzeit gezielt behandelt werden können. Rehabilitationsmaßnahmen können lediglich dem Krankheitsmanagement, nicht aber der Heilung der ursächlichen Krankheitsmechanismen dienen.

Erste Studien weisen auf ein teilweise reduziertes Risiko für Long COVID nach einer vollständigen SARS-CoV-2-Schutzimpfung hin. Dennoch können auch nach Durchbruchinfektionen Long COVID-Beschwerden auftreten.

Aktuelle Studien und Erkenntnisse aus der klinischen Forschung weisen auf eine Reihe möglicher, oft wechselwirksam agierender, Ursachen für die Long COVID-Beschwerden hin:

- Entzündungen/hyperentzündlicher Zustand
- Immundysregulation/Autoimmunität
- Gerinnungsstörungen/Gefäßerkrankungen
- Viruspersistenz/langanhaltende Virusinfektion
- Autonome Dysfunktion/Störungen des Nervensystems
- Hormonelle Veränderungen/Störungen des Stoffwechsels

Neben Long COVID als eigenständiges Krankheitsbild, können auch nach milden oder moderaten SARS-CoV-2-Infektionen diverse Erkrankungen der Organe (zum Beispiel Herz oder Lunge) oder der Psyche auftreten.

Aktuell wird davon ausgegangen, dass etwa 1-2% aller SARS-CoV-2-Infizierten eine schwere Form von Long COVID entwickeln, bei der nach mindestens 6 Monaten die Diagnosekriterien für Myalgische Enzephalomyelitis/Chronisches Fatigue-Syndrom (ME/CFS) erfüllt werden. Bis Ende 2021 könnten durch COVID-19 in Deutschland bereits bis zu 100.000 weitere, vor allem junge Menschen von dieser schweren Erkrankung betroffen sein. ME/CFS geht oft mit einer ausgeprägten körperlichen Behinderung einher. Bisher gibt es für diese Erkrankung keine Therapiemöglichkeiten.

Mediziner über Long Covid: "Es ist noch viel Aufklärung notwendig"

(amw/spot)

Eine Infektion mit dem Coronavirus kann selbst bei milden Verläufen weitreichende Folgen haben. Millionen Menschen in Deutschland leiden unter Long Covid. Doch die Diagnose gestaltet sich schwierig. "Die Symptome sind diffus und es gibt bisher noch keine Biomarker, also Standardtests, die verwendet werden können", erklärt Prof. Dr. Martin Korte, Autor des Buches "Long Covid - wenn der Gehirnnebel bleibt" (DVA). Im Bereich Aufklärung sieht der Mediziner noch Handlungsbedarf: "Nicht nur, um über die Folgen einer Infektion zu informieren, sondern auch um Patienten vor Diffamierung und Stigmatisierung zu schützen." Vor allem eine Betroffenengruppe wird häufig nicht ernst genommen.

Neue Studien zeigen, dass eine Corona-Infektion zu einer beschleunigten Alterung des Gehirns führt. Bedeutet das, dass eine Demenz-Erkrankung wahrscheinlicher wird?

Prof. Dr. Martin Korte: Ja, vor allem durch die chronischen Entzündungsprozesse im Gehirn. Diese erhöhen das Risiko neurodegenerativer Erkrankungen, wie Alzheimer oder Parkinson. Dies kann man im Moment noch nicht abschließend beurteilen, aber es macht mir große Sorge, dass in 10 bis 20 Jahren eine verstärkte Alzheimer-Welle auf uns zukommen könnte. Denn wir müssen schon aufgrund der Alterspyramide davon ausgehen, dass die Alzheimer-Zahlen sich bis zum Jahre 2050 mindestens verdoppeln werden. Wenn noch durch Long Covid Hunderttausende dazu kämen, wäre das eine Katastrophe.

Ist Long Covid eine neue Volkskrankheit?

Korte: Schwer zu sagen. Es ist viel häufiger verbreitet, als man am Anfang vermutet hatte. In Großbritannien, wo es bessere Daten als in Deutschland gibt, konnte man zeigen, dass in den letzten zweieinhalb Jahren konstant eine Million Menschen von Long Covid betroffen waren - das hat die Dimension einer Volkskrankheit. Die Hoffnung ist nur, dass, wenn immer mehr Menschen geimpft sind und einen guten immunologischen Schutz aufbauen, die Durchbruchinfektionen zu immer milderen Verläufen führen und damit auch die Long-Covid-Gefahr nicht vermieden, aber abgesenkt werden kann.

Viele Betroffene klagen darüber, dass sie von Arzt zu Arzt wandern mussten, bis jemand die Diagnose stellte. Warum ist das ein derart langatmiger Prozess?

Korte: Die Symptome sind diffus und es gibt bisher noch keine Biomarker, also Standardtests, die verwendet werden können. Ersten Hinweisen eines abgesenkten Cortisol-Spiegels und einer erhöhten Konzentration von speziellen Signalmolekülen des Immunsystems wie Il-8 sollte man dringend nachgehen. Es gibt auch eine gewisse Überschneidung zwischen Autoimmunerkrankungen und Long Covid. Bei diesen Krankheiten ist die Diagnose oft schwierig.

Müssen Ärzte "besser" auf die neue Krankheit geschult werden?

Korte: Ja, wie immer, wenn es ein neues Krankheitsbild gibt. Immer mehr Ärzte und Pflegepersonal sind an Schulungen interessiert. Aber dafür brauchen wir mehr Grundlagenforschung, um die verschiedenen Ursachen für die sehr unterschiedlichen Symptome genauer differenzieren zu können. Zudem müssen neue Therapieformen entwickelt werden.

Halten Sie es für wichtig, weiterhin öffentlich über Long Covid zu sprechen und Aufklärungsarbeit zu leisten?

Korte: Wichtiger denn je. Nicht nur, um über die Folgen einer Infektion zu informieren, sondern auch um Patienten vor Diffamierung und Stigmatisierung zu schützen. Eine Studie von Aya Sugiyama von der Hiroshima-Universität in Japan zeigt, dass Long Covid-Patienten, vor allem Frauen, bis ins Jahr 2022 hinein in 43 Prozent der Fälle als wehleidig stigmatisiert, diskriminiert oder in ihren Symptomen nicht ernst genommen wurden. Das wird, zumindest in Deutschland, zurzeit besser. Aber es ist noch viel Aufklärung notwendig.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
Wie lange dauert es, bis man Long Covid in den Griff bekommen hat? Korte: Das ist schwer vorherzusagen. Es kann drei bis fünf Jahre dauern, wenn man die Anstrengungen in der Forschungsförderung verstärkt und zudem Glück hat, dass vorhandene Medikamente gegen Thrombenbildung im Blut oder gegen Autoimmunerkrankungen eingesetzt werden können. Auch eine erfolgreiche Impfung gegen den Epstein-Barr-Virus würde wohl schon viele Long-Covid-Fälle von Anfang an verhindern. Wenn man das Problem allerdings nicht ernst nimmt oder gar ignoriert, werden keine neuen Diagnose- und Therapieformen entwickelt. *Prof. Dr. Martin Korte ist Professor für Neurobiologie an der TU Braunschweig. Er forscht auch am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig und gehört zu den bekanntesten Hirnforschern Deutschlands.*

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Zeit online: https://www.zeit.de/gesundheit/2022-10/long-covid-erkrankung-corona-alltag

"Es gibt Wochen, da komme ich vor Schmerzen nicht aus dem Bett"

Sie leiden unter starker Erschöpfung, Kopfschmerzen, können sich kaum mehr konzentrieren. 50 Betroffene berichten von ihrem Alltag mit Long Covid und ratlosen Ärzten.

Von Janis Dietz und Ingo Arzt 30. Oktober 2022, 8:26 Uhr

Bis Anfang des Jahres war Anna eine alleinerziehende Mutter zweier Kinder mit einem Job und einer eigenen Wohnung. Doch von diesem Leben ist nicht viel übrig geblieben: Seit ihrer Corona-Infektion im Februar leidet die 39-Jährige unter Konzentrationsproblemen, vergisst vieles und ist oft tagelang zu schwach, um das Bett zu verlassen – sie leidet unter Long Covid. "Das ist eine der schlimmsten Dinge, die mir in meinem Leben passiert sind", sagt Anna, die ihren vollen Namen nicht im Internet lesen will.

Arbeiten kann Anna nicht mehr, sie musste wieder bei ihren Eltern einziehen, die sie zu Arztterminen und Therapien fahren. In ihrer alten Wohnung lebt jetzt der Ex-Mann, der sich um den neunjährigen Sohn kümmert. "Es wird nie wieder so sein, wie es vorher war", sagt Anna. Damit meint sie ihr Familienleben, aber auch in Bezug auf ihre Gesundheit gibt es viele Fragezeichen.

Anna leidet unter einer sehr schweren Form von Long Covid, oder besser gesagt Post Covid. Davon spricht man, wenn die Beschwerden auch länger als drei Monate nach einer akuten Corona-Infektion noch anhalten. Die Symptome sind so vielfältig, das Krankheitsbild oft so diffus, dass niemand genau weiß, wie Menschen in Deutschland betroffen sind. Hunderttausende sind es sicher. Plausibel erscheint, dass rund zehn Prozent der mit Corona infizierten Long Covid entwickeln, also maximal drei Monate krank sind. Post Covid trifft wahrscheinlich rund zwei Prozent der Infizierten. Die Zahlen schwanken aber je nach Studie. Bei 35 Millionen offiziell erfassten Coronafällen in Deutschland kann man sich aber ausrechnen: Long Covid ist eine Volkskrankheit.

Wir wollten von Betroffenen wissen, wie ihr Leben mit Long Covid aussieht. Innerhalb kürzester Zeit bekamen wir mehr als 1.000 Nachrichten. Manche der Berichte klingen hoffnungsvoll, doch viele der Erkrankten sind verzweifelt. Manche verbringen Wochen in abgedunkelten Räumen, fühlen sich, als hätten sie einen Hirnschaden, führen ein Leben wie auf Pause, ohne Kraft für Arbeit, Kinder oder Partnerinnen. Sie sei bald arm durch die Krankheit, erzählt eine Leserin. Ärzte werden oft als überfordert beschrieben, viele Betroffene ergoogeln sich mögliche Therapien und zahlen aus Verzweiflung fünfstellige Summen aus eigener Tasche. Und immer wieder der Aufschrei: Wir werden nicht wahrgenommen, wir brauchen Hilfe.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-022-05753-5#Abs1

- Short Communication
- Published: 23 March 2022

Visual interpretation of brain hypometabolism related to neurological long COVID: a French multicentric experience

- Antoine Verger,
- Aurélie Kas,
- Pierre Dudouet,
- François Goehringer,
- Dominique Salmon-Ceron &
- Eric Guedj

European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging **volume 49**, pages 3197–3202 (2022)

„Seit der Long-Covid-Reha sitze ich im Rollstuhl“

Gestern, 27.10.2022 | 13:02

https://m.focus.de/gesundheit/news/long-covid-seit-der-reha-sitze-ich-im-rollstuhl_id_166603521.html#/base-data

Selbst Fachleuten scheint vielfach nicht bekannt zu sein, dass eine falsche „Aktivierung“ bei Patienten mit Long-Covid nach hinten losgehen kann. Ein Betroffener berichtet, wie er nach einer Reha in der Klinik nun im Rollstuhl sitzt.

020-027l_S1_Post_COVID_Long_COVID_

AWMF S1-Leitlinie Long-/Post-Covid (Stand 17.08.2022)

COVID-19: Anzahl der Patienten mit ME/CFS wird sich deutlich erhöhen

SARS-CoV-2 Mehr als nur müde

Autor: Dr. Melanie Söchtig Medical Tribune

Etliche Patienten leiden noch Monate nach einer Coronavirusinfektion unter extremer Erschöpfung und Belastungsintoleranz. In vielen Fällen dürfte die Diagnose Myalgische Enzephalomyelitis/Chronisches Fatigue-Syndrom zutreffen. Welche Kriterien sind dafür ausschlaggebend und wie kann den Betroffenen geholfen werden?

Schätzungen zufolge erfüllt rund jeder fünfte Long-COVID-Fall die Diagnosekriterien der Myalgischen Enzephalomyelitis bzw. des Chronischen Fatigue-Syndroms (ME/CFS). Deshalb rechnen Experten damit, dass sich die Anzahl der von ME/CFS Betroffenen in den nächsten Jahren mindestens verdoppeln wird.

ME/CFS wird in den meisten Fällen durch eine virale Infektion induziert. Aber auch Infektionen mit Bakterien, Pilzen oder Protozoen, Operationen, Halswirbelsäulen- oder Schädel-Hirn-Traumata sowie einschneidende psychische Stresssituationen kommen als Auslöser infrage. Es wird davon ausgegangen, dass es sich bei ME/CFS um eine Multisystemerkrankung mit Dysregulation des Immunsystems, des autonomen Nervensystems, des Gefäßsystems und des zellulären Energiestoffwechsels handelt. In der Regel persistiert die Erkrankung ein Leben lang, schreiben Dr. Herbert Renz-Polster aus Vogt und Prof. Dr. Carmen Scheibenbogen vom Charité Fatigue Centrum der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Vorübergehende Fatigue nach Infektionen häufig

Um die Diagnose eines ME/CFS (ICD-10-Ziffer G93.3) stellen zu können, muss die Fatigue bereits seit mindestens sechs Monaten bzw. bei Kindern und Jugendlichen seit mindestens drei Monaten anhaltend sowie ohne Besserungstendenz bestehen. Dadurch unterscheidet sich die Erkrankung von der transienten postinfektiösen Fatigue, die häufig nach akuten Infektionskrankheiten auftritt.

Fatigue ist ein Symptom, das oft auch bei anderen häufigen Erkrankungen wie Fibromyalgiesyndrom, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen oder Depression auftritt. Die ME/CFS ist jedoch ein eigenständiges Krankheitsbild, das von der chronischen Fatigue als Symptom abzugrenzen ist. Dies gelingt durch den Nachweis einer Belastungsintoleranz (post-exertional malaise; PEM) als Kernsymptomatik der ME/CFS.

Die PEM wird definiert als Verschlechterung der Beschwerden nach (auch leichter) Alltagsanstrengung, die meist erst nach mehreren Stunden oder am Folgetag einsetzt, mindestens 14 Stunden nach der Belastung noch spürbar ist und oft mehrere Tage bis Wochen anhält. Ein validierter Fragebogen (DePaul Symptom Questionnaire) hilft bei der Erfassung einer PEM.

ME/CFS nach den kanadischen Konsensuskriterien

Für die Diagnose müssen mindestens fünf Haupt- und zwei Nebenkriterien über sechs bzw. drei (Pädiatrie) Monate bestehen.

Hauptkriterien:

- Fatigue
- Zustandsverschlechterung nach Belastung
- Schlafstörungen
- Schmerzen
- neurologische/kognitive Dysfunktion

Nebenkriterien:

- autonome Dysfunktion
- neuroendokrine Dysfunktion
- Immundysregulation

Vielfältige Symptome – von kognitiv bis immunologisch

Weitere typische ME/CFS-Symptome sind neurokognitive Beschwerden (z.B. „brain fog“, Reizüberempfindlichkeit), Schlafstörungen, Kopf-, Muskel- und/oder Gelenkschmerzen. Auch Zeichen einer autonomen Dysfunktion bzw. einer orthostatischen Intoleranz, neuroendokrine Störungen sowie Zeichen der Immundysregulation können auftreten.

Die sog. kanadischen Konsensuskriterien haben sich für die Diagnosestellung bei Verdacht auf ME/CFS etabliert (s. Kasten). Zum Ausschluss wichtiger Differenzialdiagnosen und zur Therapieplanung ist eine sorgfältige Stufendiagnostik nötig. Folgende weiterführende Untersuchungen sind sinnvoll:

- immunologische bzw. rheumatologische Diagnostik: Screening auf Antikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene (ENA) und auf Anti-DNS-Antikörper; Ausschluss eines Sjögren-Syndroms bei Sicca-Symptomatik
- neurologische Diagnostik: erweiterte neurologische Abklärung bei auffälligen Befunden (z.B. Parästhesien, Sensibilitätsstörungen, Muskelzucken, „restless legs“, kognitive Einschränkungen); Abklärung eines hypermobilen Ehlers-Danlos-Syndroms bei Gelenkhypermobilität
- Abklärung von orthostatischer Intoleranz: Diagnostik zu orthostatischer Hypotonie und posturalem Tachykardiesyndrom (POTS) mittels angelehntem Zehn-Minuten-Stehtest („NASA lean test“)
- Abklärung einer Schlafstörung: Schlaflabordiagnostik bei sehr ungewöhnlichem Schlafmuster oder Verdacht auf eine obstruktive Schlafapnoe
- Abklärung von Infektionen: gezielte Infektionsanamnese; ggf. PCR-Untersuchung (HSV-1, HSV-2, Varizella zoster); Abklärung einer Infektion mit Enteroviren bei Meningitis oder Myokarditis; ggf. Abklärung von Q-Fieber

Bislang steht keine kausale Therapie für ME/CFS zur Verfügung. Der Fokus liegt daher auf der Linderung der Beschwerden und der Therapie von Begleiterkrankungen nach den entsprechenden Leitlinien. Typische Komorbiditäten sind die orthostatische Hypotonie, das posturale Tachykardiesyndrom, die Hashimoto-Thyreoiditis, die Fibromyalgie oder ein

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
hypermobiles Ehlers-Danlos-Syndrom. Darüber hinaus sollten auch Schmerzen und Schlafstörungen therapeutisch angegangen werden. Bei Vorliegen einer depressiven Verstimmung ist eine Psychotherapie angezeigt. **Pacing verbessert die Lebensqualität** Eine Exazerbation der Symptome nach Belastung kann eine dauerhafte Verschlechterung des Allgemeinzustandes und der Lebensqualität der Betroffenen nach sich ziehen. Durch ein vorausschauendes Energiemanagement (sog. Pacing) lässt sich dem entgegenwirken. Patienten sollten dahingehend beraten werden, dass sie ihre Belastungsgrenzen nicht überschreiten sowie ausreichend Ruhepausen und Schlaf einplanen. Hilfreich ist dabei ein Aktivitäts- und Symptomtagebuch, eventuell auch mithilfe von Wearables zur Messung von Parametern wie Herzfrequenz(-variabilität), Schrittzahl oder Schlafindikatoren. Quelle: Renz-Polster H, Scheibenbogen C. Inn Med 2022; 63: 830-839; DOI: 10.1007/s00108-022-01369-x

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
Bericht der WHO	**Tagesschau vom 13.09.2022** **Schätzung der WHO 17 Millionen Europäer mit Long Covid** Stand: 13.09.2022 14:09 Uhr **In Europa waren laut Weltgesundheitsorganisation in den vergangenen beiden Jahren 17 Millionen Menschen von Long-Covid-Symptomen betroffen. Die Organisation fordert ein verstärktes Engagement der Länder.** Mindestens 17 Millionen Europäerinnen und Europäer waren nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation WHO in den Jahren 2020 und 2021 von Long Covid betroffen.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Dies entspricht mehr als 16 Prozent der 102,4 Millionen Menschen, die sich in den ersten beiden Jahren der Pandemie in 53 europäischen Ländern mit dem Coronavirus infizierten. **WHO ermahnt Länder, Lösungen zu finden** Hans Kluge, der europäische Regionaldirektor der WHO, forderte ein verstärktes Engagement der Länder, um den Betroffenen zu helfen. "Millionen Menschen in unserer Region, die sich über Europa und Zentralasien erstreckt, leiden auch mehrere Monate nach ihrer Corona-Infektion unter schwächenden Symptomen", erklärte Kluge. "Sie dürfen nicht weiter im Stillen leiden. Regierungen und Gesundheitspartner müssen zusammenarbeiten, um Lösungen zu finden." **Bericht der WHO: 17 Millionen Menschen in Europa von Long COVID betroffen** In Europa hatten 2020 und 2021 mindestens 17 Millionen Menschen mit Corona-Langzeitfolgen zu kämpfen. Die WHO appelliert eindringlich, Long COVID ernst zu nehmen. 27.09.2022 Die genaue Erfassung von Long-COVID-Zahlen ist schwierig, weil sich nicht alle Betroffenen an eine offizielle Stelle wenden oder im Stillen mit Symptomen kämpfen. Schätzungen zufolge leiden je nach Virusvariante 10 bis 20 Prozent der Personen mit einer diagnostizierten Corona-Infektion an verschiedenen mittel- bis langfristigen Folgen. Von diesen Zahlen geht man auch in der Schweiz aus. Nun hat das Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) der University of Washington

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	in den USA eine Modellierung der Europa- und weltweiten Long-COVID-Zahlen durchgeführt. Wichtig ist, dass eine Modellierung nicht effektive Zahlen repräsentiert, sondern eine Schätzung darstellt. In nachstehendem Youtube-Video (Englisch) fasst IHME-Direktor Christopher Murray die wichtigsten Punkte zusammen. **«Erschütternder» Anstieg von 307%** Diese Modellierung zeigt, dass mindestens 17 Millionen Menschen in allen 53 Mitgliedstaaten in der Europäischen Region der WHO an Long COVID leiden oder litten. Weltweit sind es fast 145 Millionen Menschen, die in den ersten zwei Jahren der Pandemie von einem der drei Symptom-Cluster (siehe Infobox) betroffen waren. Dies entspricht einem Anstieg von 307% ab Ende 2020, als die Corona-Fallzahlen zu steigen begannen, und im gesamten Verlauf des Jahres 2021. Einen Lichtblick bietet ein Preprint im British Medical Journal, das auf der gleichen Modellierung basiert und zeigt, dass sich zwölf Monate nach der Infektion noch rund 15 Prozent nicht vollständig erholt haben. Bei der Mehrheit der Betroffenen gehen die Symptome also wieder zurück. Dennoch ist der Anteil jener, die längerfristig leiden, angesichts der Infektionszahlen beträchtlich. Drei grosse Symptom-Cluster gemäss Bericht 1. Müdigkeit verbunden mit körperlichen Schmerzen und Stimmungsschwankungen 2. Kognitive Probleme wie beispielsweise Verwirrung, Vergesslichkeit oder mangelnde Konzentrationsfähigkeit 3. Atemnot und Kurzatmigkeit

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Ausserdem kann sich Long COVID direkt oder indirekt auf die psychische Gesundheit auswirken. **Erhöhtes Risiko für Frauen und bei schweren Verläufen** Gemäss Schätzungen des IHME erkranken Frauen doppelt so häufig an Long COVID wie Männer. Es zeigt sich ausserdem, dass schwere Krankheitsverläufe mit Spitaleinweisung das Risiko für Long COVID drastisch erhöhen. Jede dritte Frau und jeder fünfte Mann leidet nach einer Spitaleinweisung an Langzeitfolgen von COVID-19. Keine zuverlässigen Zahlen gibt es bisher dazu, wie sich die Erkrankung bei geimpften im Vergleich zu ungeimpften Populationen manifestiert und inwiefern sich die Erkrankung auf Reinfektionen auswirkt. Die Länder werden eindringlich gebeten, in Forschung, Genesung und Rehabilitation von Long COVID zu investieren. **Gemeinsame Ziele von WHO und Long COVID Europe** Für die WHO ist klar, dass Regierungen und Gesundheitspartner sich zusammenschliessen müssen, um gemeinsam auf Grundlage von Forschung und Evidenz Lösungen zu finden. Deshalb hat die WHO zusammen mit Long COVID Europe drei Ziele definiert (3 R's): 1. Anerkennung (Recognition) und verstärkter Wissensaustausch 2. Forschung (Research) und Reporting durch Datensammlung und Fallmeldung sowie eine gut koordinierte Forschung 3. Rehabilitation, die auf Evidenz und Wirksamkeit basiert Nur wenn Gesundheitssysteme und staatliche Stellen wissen, wie viele betroffen sind, können

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	entsprechende Rehabilitations- und Unterstützungsangebote entwickelt werden.
S1 Leitlinien DGN	Vorgeschlagene Änderung: https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-027 Leitlinien-Details Registernummer 020 - 027 **S1-Leitlinie Long/ Post-COVID** Version:2.0 Stand:17.08.2022 Gültig bis:31.08.2023
Ärzteblatt	**WHO: 17 Millionen Menschen in Europa mit Long-COVID-Symptomen** *Dienstag, 13. September 2022* Kopenhagen/Tel Aviv – Geschätzt mindestens 17 Millionen Menschen in Europa waren einer für die Weltgesundheitsorganisation (WHO) durchgeführten Analyse zufolge in den ersten beiden Jahren der Pandemie von Long-COVID-Symptomen betroffen. Für die Modellrechnung hatte die Universität Washington Fälle in den 53 europäischen Mitgliedsstaaten ausgewertet, wie das in Kopenhagen ansässige Europabüro der WHO heute mitteilte. Als Kriterium galt eine Symptomdauer von mindestens drei Monaten in den Jahren 2020 und/oder 2021. Die Untersuchung deute darauf hin, dass die Wahrscheinlichkeit, an Long COVID zu erkranken, bei Frauen doppelt so hoch ist wie bei Männern, teilte die WHO weiter mit. Außerdem steige das Long-COVID-Risiko nach einer

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	schweren Coronainfektion, zu deren Behandlung ein Krankenhausaufenthalt erforderlich war, drastisch. Der Modellrechnung zufolge habe eine von drei betroffenen Frauen und einer von fünf betroffenen Männern nach einem so schweren Verlauf mit Symptomen von Long COVID zu kämpfen. „Wir müssen zwar noch viel über Long COVID lernen“, sagte der Direktor der WHO-Region Europa, Hans Kluge, während einer WHO-Tagung in Tel Aviv. „Aber diese Daten machen deutlich, dass wir dringend mehr Analysen, mehr Investitionen, mehr Unterstützung und mehr Solidarität mit den Betroffenen brauchen.“ **zum Thema** • WHO-Studie Millionen Menschen litten in den Monaten nach einer Coronainfektion unter schwächenden Symptomen. „Sie dürfen nicht weiter im Stillen leiden. Regierungen und Gesundheitspartner müssen zusammenarbeiten, um Lösungen auf der Grundlage von Forschung und Nachweisen zu finden.“ Weltweit waren der Untersuchung zufolge geschätzt rund 145 Millionen Menschen in den ersten zwei Jahren der Pandemie von Long-COVID-Symptomen betroffen. © *dpa/aerzteblatt.de*
Implikationen für die psychotherapeutische Praxis	Vorgeschlagene Änderung:

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	bvvp BADEN-WÜRTTEMBERG bvvp-BW e.V. Postfach 61 21 79037 Freiburg **Vorstand** Vorsitzender: Dr. Dipl.-Psych. Peter Baumgartner Stellv. Vorsitzende: Dipl.-Psych. Ulrike Böker Dr. med. Anne Dormann Dr. Dipl.-Psych. Gerd Blaser Martin Klett Mag. rer. nat. Mathias Heinicke Dipl.-Päd. Thomas Knichal **Geschäftsstelle** Helena Triesch Doreen Hehde Postfach 61 21 79037 Freiburg Telefon: 0761-70438749 Fax: 0761-7072163 E-Mail: bvvp-bw@bvvp.de **Bankverbindung** apoBank IBAN: DE63 3006 0601 0006 6435 24 BIC: DAAEDEDDXXX **Long Covid und ME/CFS:** **Implikationen für die psychotherapeutische Praxis** **Einladung zum Online-Seminar am** **Mittwoch, 28. September 2022 von 19:15 bis 21:15 Uhr** Freiburg, 01.09.2022 Auch wir niedergelassenen Psychotherapeut*innen sollten damit rechnen, dass vermehrt Patient*innen mit den Krankheitsbildern Long Covid sowie ME/CFS (Myalgische Enzephalomyelitis / Chronisches Fatigue-Syndrom) psychotherapeutische Unterstützung in unseren Praxen suchen werden: Diese Patient*innen sind durch die gravierenden und massiv lebenseinschränkenden Krankeitssymptome psychisch oft schwerst belastet. Häufig wird dabei eine psychische Mit-Verursachung, oder sogar Verursachung (zu Unrecht!) angenommen. Von daher wird hier die differentialdiagnostische Abgrenzung zu psychischen Erkrankungen von großer Bedeutung sein. Im Seminar soll zuerst ein kurzer Überblick über die medizinischen Hintergründe dieser postviralen Krankheitsbilder gegeben werden. Gemeinsamkeiten und Unterschiede zu psychischen Erkrankungen, allen voran der Depression, der Angststörung sowie den somatoformen Störungen, werden dargestellt. Der Hauptfokus des Seminars wird auf den therapeutischen Implikationen für Long Covid und ME/CFS, die sich aus diesen Unterschieden ergeben, liegen. **Referentin**: Dipl.-Psych. Bettina Grande, Heidelberg // u.a. Mitglied der Bezirksvertretung Nordbaden Die Veranstaltung findet online statt, Sie können also von zu Hause über Ihren Computer teilnehmen. Sie benötigen hierfür lediglich ein Mikrofon und möglichst auch eine Kamera. **Die Teilnehmerzahl ist begrenzt. Wenn Sie sich verbindlich für den Termin anmelden möchten, schreiben Sie uns bitte eine E-Mail mit dem Betreff „Long Covid – 28.09.2022" an: bvvp-bw@bvvp.de.** Der Einwahllink wird Ihnen vor der Veranstaltung noch zugeschickt. Fortbildungspunkte werden bei der Landespsychotherapeutenkammer BW beantragt. Viele Grüße Ihr bvvp-BW-Vorstand
Informationen für Ärztinnen/ Ärzte auf MECFS.DE	Inhalt-Ärzteportal_rev3.pdf
https://www.derstandard.de/story/2000132286398/kaum-bekannte..	Kaum bekannte Krankheit nach Infek
J Transl Med 2021; 19:471	Published online 2021 Nov 22. doi: 10.1186/s12967-021-03143-3

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	PMCID: PMC8607226 PMID: 34809664 **An attempt to explain the neurological symptoms of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome** Klaus J. Wirth,[1] Carmen Scheibenbogen,[2] and Friedemann Paul[3] Myalgische Enzephaloymelitis (ME/CFS) oder Chronisches Erschöpfungssyndrom ist eine häufige und schwächende, aber immer noch rätselhafte Krankheit. Sie präsentiert sich mit einer verwirrenden Vielfalt an Symptomen, die von neurologischen Symptomen, Müdigkeit, Belastungsintoleranz mit Post-Exertional Malaise (PEM), chronischen Muskelschmerzen, Skelettmuskel- und Herz-Kreislauf-Befunden bis hin zu Beschwerden vieler anderer Organe reichen [11]. Bisher gibt es keine wirksame Behandlung. ME/CFS wird oft durch Infektionen mit verschiedenen Viren ausgelöst, wie EBV, Enteroviren, Influenzavirus, Dengue-Fieber und als aktuelles Beispiel Corona-Virus (SARS-CoV2) [21, 22]. Jüngste Studien zum Post-Covid-19-Syndrom (PCS) legen nahe, dass es eine breite Überschneidung der Symptomatik zwischen beiden Erkrankungen gibt [21, 25, 28, 29, 36, 45]. ME/CFS wird als neurologische Erkrankung klassifiziert. Diese basiert auf neurologischen Symptomen wie geistiger Erschöpfung, beeinträchtigter Kognition, psychomotorischer Verlangsamung, Schlafstörungen, Überempfindlichkeit gegenüber Lärm, Licht und Gerüchen, Kopfschmerzen, Schmerzen und Parästhesien sowie schwerer Dysautonomie.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Viele Symptome sind jedoch nicht eindeutig neurologisch erklärbar, darunter die kardiovaskuläre Situation mit orthostatischer Intoleranz, Hypovolämie und einer niedrigen Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) oder die beeinträchtigte Muskelfunktion (reduzierte Handgriffkraft und Ermüdbarkeit) und energetische Störung. Dieses gleichzeitige Auftreten scheinbar unzusammenhängender Symptome und Befunde veranlasst dazu, nach einer einheitlichen Erklärung (der sparsamsten Erklärung) zu suchen. In einem ersten Hypothesenpapier, das ursprünglich durch den Fund von Autoantikörpern gegen ß2-adrenerge Rezeptoren (ß2AdR) bei ME/CFS-Patienten angeregt wurde, stellten wir die Hypothese auf, dass die ß2AdR-Dysfunktion von entscheidender Bedeutung in der Pathophysiologie von ME/CFS sein könnte [43]. Wir haben eine gestörte Interaktion zwischen dem kardiovaskulären System und der Skelettmuskulatur beschrieben, bei der die Dysfunktion der vaskulären und kardialen ß2AdR zusammen mit endothelialen Dysfunktionen anderer Ursachen eine Schlüsselrolle spielt. Eine ß2AdR-Dysfunktion könnte von entscheidender Bedeutung in der Pathophysiologie von ME/CFS sein, die möglicherweise durch dysfunktionale Autoantikörper gegen ß2AdR, Polymorphismen und Desensibilisierung von ß2AdR durch (chronisch) hohen Sympathikotonus verursacht wird. Endotheliale oder vaskuläre Dysfunktion, zu der dysfunktionales ß2AdR beiträgt, kann zusammen mit einem hohen sympathischen Tonus zu einem übermäßigen vasokonstriktorischen Stimulus in der Skelettmuskulatur führen. Die muskuläre Hypoperfusion stimuliert die Bildung von endogenen algetischen

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Vasodilatatoren als Kompensationsmechanismus, der durch die schlechte energetische Hintergrundsituation im Skelettmuskel stark begünstigt wird, die ihrerseits auf eine noch immer rätselhafte Stoffwechselstörung (wahrscheinlich eine mitochondriale Störung) zurückzuführen ist [15]. Das Überlaufen solcher übermäßig erzeugter algetischer Vasodilatatoren in den Kreislauf könnte die Hypovolämie verursachende kardiovaskuläre Situation erklären, hauptsächlich durch die renalen Wirkungen, das Renin-Paradoxon (niedriges Renin) und das Versagen der Vorbelastung, die den sympathischen (vasokonstriktorischen) Tonus weiter erhöhen. Das Auftreten von algetischen Vasodilatatoren im systemischen Kreislauf kann viele der rätselhaften Symptome von ME/CFS erklären, darunter Schmerzen, Hyperalgesie, Darmbeschwerden, grippeähnliche Symptome, Ödeme und wunde Lymphknoten. In einer zweiten Arbeit haben wir versucht, die möglichen Ursachen der energetischen Störungen in der Skelettmuskulatur zu erklären, wobei wiederum dysfunktionales ß2AdR eine Schlüsselrolle spielen könnte, über die Notwendigkeit einer ß2AdR-vermittelten Stimulation der Na+/K+-ATPase während des Trainings, was a wichtiges Transportsystem für den Skelettmuskelstoffwechsel [44]. ß2AdR stimuliert die Na+/K+-ATPase in der Skelettmuskulatur. Eine entsprechende Muskeldurchblutung sowie die Funktion der Na+/K+-ATPase bestimmen die Muskelfunktion. Eine Fehlfunktion von ß2AdR führt zu einer unzureichenden Stimulation der Na+/K+-ATPase, was zu einer Natriumüberladung führt, die die Transportrichtung des Natrium-Kalzium-Austauschers (NCX) umkehrt und Kalzium importiert statt exportiert.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Die daraus resultierende Kalziumüberladung wirkt sich auf die Mitochondrien, den zytoplasmatischen Stoffwechsel und das Endothel aus, was die energetische Situation weiter verschlechtert. In schlechten energetischen Situationen erhöht eine erhöhte Protonenproduktion das intrazelluläre Natrium über den Natrium-Protonen-Austauscher Subtyp-1 (NHE1) im Skelettmuskel. Kalziumüberladung und gestörter Energiestoffwechsel erklären postexertionelles Unwohlsein, Belastungsintoleranz und Chronifizierung. Das Ziel des vorliegenden Hypothesenpapiers ist es, Ursachen für die häufigen neurologischen Symptome bei ME/CFS vorzuschlagen und wie die zuvor identifizierten Pathomechanismen auch in die neurologischen Symptome übersetzt werden könnten, die wir bisher nicht angesprochen haben. In unserer vereinheitlichenden Hypothese der Pathophysiologie von ME/CFS und der Pathophysiologie der Skelettmuskelstörungen [43, 44] besteht keine Notwendigkeit, eine spezifische neurologische Pathologie anzunehmen, um die neurologischen Symptome zu erklären. Diese werden durch eine stringente Anwendung der Ideen zu den Pathomechanismen, die bereits in unseren beiden vorangegangenen Hypothesenpapieren vorgebracht wurden, ausreichend erklärt. Im Folgenden werden wir im Detail diskutieren, wie sie das Gehirn beeinflussen könnten, um die verschiedenen neurologischen Symptome hervorzurufen. In den ersten beiden Hypothesenpapieren identifizierten wir ß2AdR-Dysfunktion, hohen Sympathikotonus (Stress), Hypovolämie (Vorlastversagen), endotheliale oder vaskuläre Dysfunktion und eine energetische Störung im Skelettmuskel als die wichtigsten kritischen

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Faktoren in der ME/CFS-Pathophysiologie [43]. . Inzwischen haben sich weitere Beweise für eine endotheliale Dysfunktion angesammelt. Im Plasma von ME/CFS-Patienten wurden kürzlich veränderte, mit endothelialer Dysfunktion zusammenhängende microRNAs gefunden [5]. Bei einer Covid-19-Infektion ist das Endothel stark betroffen und die Störung scheint beim Post-Covid-Syndrom (PCS) fortzubestehen [12, 16, 24, 27, 38]. Insbesondere der Befund einer schweren endothelialen Beteiligung bei Covid-19 und der anhaltenden endothelialen Dysfunktion bestätigt unsere Hypothese einer Rolle der endothelialen und vaskulären Dysfunktion bei der Pathogenese von PCS. Eine endotheliale Dysfunktion kann zu einer verminderten CBF führen. Patienten mit ME/CFS haben eine reduzierte absolute CBF [46]. Ein weiterer sehr konsistenter Befund ist eine Abnahme des CBF während der orthostatischen Belastung (Head-Up-Tilt-Testing), d. h. nach dem Verlassen der horizontalen Position. Die CBF-Reduktion in Endneigung betrug 7 % bei gesunden Kontrollen gegenüber 26 % bei ME/CFS, und eine Verringerung um 24,5 % wurde bereits nach dem Wechsel der Position von der Rückenlage in die Sitzposition bei schwerem ME/CFS beschrieben [7–10]. Als mögliche Erklärung für die orthostatische Intoleranz und die Abnahme des CBF nehmen wir an, dass sowohl eine starke vasokonstriktorische Wirkung, vermittelt durch einen erhöhten Sympathikotonus, als auch abgeschwächte vasodilatatorische Einflüsse, die insbesondere durch Dysfunktion von ß2AdR und andere Ursachen für endotheliale und vaskuläre Dysfunktion auftraten, vorhanden sind . Covid-19 beeinträchtigt das Endothel stark und es gibt Hinweise auf eine chronische endotheliale Dysfunktion beim Post-Covid-Syndrom, ähnlich wie bei ME/CFS [12]. ß2AdRs haben gefäßerweiternde Wirkungen im Gehirn, in der Skelettmuskulatur und im Herzen, einem Mechanismus zur Steigerung des Blutflusses während der Muskelaktivität (eine funktionelle Einheit, bei der das Gehirn die Muskelaktivität

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	steuert und koordiniert und das Herz den Blutfluss für beide Organe bereitstellt). Da orthostatischer Stress während menschlicher Aktivitäten (im Stehen und sogar im Sitzen) dauerhaft ist, ist er der grundlegende Stressor, zu dem alle anderen Stressformen addiert werden. Es kann ß2AdR desensibilisieren und eine vasokonstriktorische Dominanz durch die α1-adrenergen Wirkungen bewirken, die im Gegensatz zu ß2AdR bei chronischer Stimulation nicht desensibilisieren [43]. Chronischer psychosozialer Stress selbst kann eine endotheliale Dysfunktion und eine Zunahme der vasokonstriktorischen Mechanismen durch funktionelle und strukturelle Veränderungen verursachen, die den Zustand der Vasokonstriktion fixieren (ähnlich den Mechanismen, die zu einer fixierten Hypertonie führen) [23, 47]. Eine endotheliale Dysfunktion, die eindeutig bei ME/CFS und PCS vorhanden ist, wurde bei verschiedenen Erkrankungen, sowohl bei älteren Menschen als auch bei Kindern, in Verbindung mit kognitiven Beeinträchtigungen gefunden [17, 41]. Da die CBF-Abnahme bereits nach dem Positionswechsel von der horizontalen in die sitzende Position eintritt, kann orthostatischer Stress als grundlegender und dauerhafter Stressor bei menschlichen Aktivitäten im Wachzustand angesehen werden. Wir denken, dass eine Verringerung des CBF um 25% bereits im Sitzen, eine damit einhergehende gestörte neurovaskuläre Kopplung und eine endotheliale Dysfunktion keine dauerhafte kognitive Anstrengung oder mentale Arbeit zulassen werden, mit mentaler Ermüdung als Folge. Psychomotorische Verlangsamung, Ataxie und Verlust der Bewegungskoordination bei ME/CFS [11, 39] können auch durch verminderte Perfusion, Hypoperfusion des motorischen Kortex und andere an der motorischen Funktion beteiligte Strukturen erklärt werden, die nicht in der Lage sind, eine koordinierte neuronale Aktivität im motorischen Kortex aufrechtzuerhalten , eine Störung ähnlich der beeinträchtigten Kognition. Da sowohl die kognitive als auch die motorische Funktion durch reduzierte (globale) CBF gestört werden, gibt es guten Grund zu der Annahme,

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	dass auch andere Gehirnfunktionen gestört werden können, wie im Folgenden erläutert wird. Gestörte lokale Blutflussregulation und neurovaskuläre Kopplung Eine Verringerung des globalen CBF ist nicht der einzige zerebrovaskuläre Befund bei ME/CFS. Die konsistente Beobachtung von trägen fMRT-Signalen deutet auf eine abnormale neurovaskuläre Kopplung hin, was bedeutet, dass auch die lokale Blutflussregulation gestört ist [32, 33, 37]. Eine endotheliale Dysfunktion kann bei der Störung der neurovaskulären Kopplung eine Rolle spielen. Die Frage ist, ob die aus der Skelettmuskulatur freigesetzten Entzündungsmediatoren auch die neurovaskuläre Kopplung beeinflussen können, die lokale Regulation des Blutflusses, die die lokale Perfusion an die lokale neurophysiologische Aktivität anpasst. Wir denken, dass der Einstrom von Vasodilatatoren, die sonst auch die lokale Perfusion in anderen Organen regulieren, in das zerebrovaskuläre Bett unter übermäßigen vasokonstriktorischen Einflüssen über erhöhten Sympathikotonus (Stress), Dysfunktion von ß2AdR und endotheliale Dysfunktion nur eine hochregulierte Feinabstimmung der Gefäße stören kann Regulation und lokale Blutverteilung (neurovaskuläre Kopplung). Ein neuerer Befund ist ein Anstieg des intrakraniellen Drucks basierend auf neuroradiologischen Zeichen in einer MRT-Studie. Anzeichen einer intrakraniellen Hypertonie (IH) können bei 83 % der Patienten mit ME/CFS gezeigt werden [6]. Ein weiteres Argument für einen erhöhten Hirndruck ist eine höhere Prävalenz perineuraler oder Tarlov-Zysten im Rückenmark bei ME/CFS-Patienten im Vergleich zu Gesunden [20]. Diese Zysten sind Erweiterungen der Nervenwurzeln, die durch einen pathologisch erhöhten Liquordruck entstehen. Sie wirken sich zunächst auf sensorische Neuronen und Axone in Spinalganglien aus und erzeugen sensorische Symptome, die mit Parästhesien und radikulären Schmerzen übereinstimmen, ebenso wie der

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	erhöhte cerebrospinale Druck selbst. IH kann auch eine Ursache für Kopfschmerzen sein [18]. Ein Anstieg des intrakraniellen Drucks geht zu Lasten des zerebralen Perfusionsdrucks, der sich möglicherweise am stärksten auf der Ebene des kapillaren Blutflusses auswirkt. Möglicherweise aus diesem Grund ist IH auch mit kognitiver Beeinträchtigung assoziiert [18]. Eine Hypoperfusion der Skelettmuskulatur zusammen mit einer mitochondrialen Dysfunktion führt zur übermäßigen Produktion verschiedener endogener Vasodilatatoren in der Skelettmuskulatur und zu deren Überlaufen in den systemischen Kreislauf, von wo aus sie jedes Organ einschließlich des Gehirns erreichen können [43]. Einer dieser Mediatoren, Bradykinin, ist der potenteste Öffner der Blut-Hirn-Schranke (BBB) [1, 31], was für die neurologischen Befunde und Symptome von Bedeutung sein kann. Das Öffnen der BBB kann eine moderate IH erklären, für die wir die obigen Beweise geliefert haben. Wir konnten in der Literatur nicht finden, was die Symptome einer isolierten Öffnung der BHS wären, aber wir nehmen an, dass sie eher pathologisch sind. Die algetischen und hyperalgetischen Eigenschaften der aus der Skelettmuskulatur freigesetzten Gewebemediatoren können durch direkte Einwirkung auf zerebrovaskuläre Nozizeptoren, durch die Freisetzung von CGRP und Substanz P und durch ödematöse Ausdehnung Kopfschmerzen verursachen. Kopfschmerzen können auch von einer Myalgie der Kopf- und Nackenmuskulatur und von IH stammen [18]. Störungen von Reflexen und vegetativen Funktionen, Hypervigilanz und Überempfindlichkeit gegenüber sensorischen Reizen wie Licht, Geräuschen und Gerüchen und Gehirnnebel Störungen des Pupillenreflexes [4] bei längerer Beleuchtung der Pupillen wurden auch bei Patienten mit ME/CFS berichtet: „Zwei ungewöhnliche Reaktionen wurden beobachtet, die bei längerer Beleuchtung der Pupillen offensichtlich sind. Der häufigere Befund bei drei

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Viertel der Patienten ist eine rhythmische Kontraktion und Erweiterung der Pupillen. Das zweite Muster ist eine paradoxe Erweiterung der Pupillen nach anfänglicher Kontraktion.“ Daher sollte man die Möglichkeit in Betracht ziehen, dass auch andere Regulationsmechanismen von Körper- und vegetativen Funktionen und Reflexen, wie orthostatische Regulation, Gefäßregulation, Thermoregulation und Schlaf, ebenfalls beeinträchtigt werden eine Folge einer reduzierten CBF. Dies könnte entweder zu trägen Reaktionen auf plötzliche Änderungen oder zum Gegenteil führen, nämlich zu großen überschießenden Schwankungen, die nach einer Störung kein neues stabiles Regulationsniveau finden können, ähnlich wie beim Pupillenreflex beobachtet. Auf diese Weise kann eine beeinträchtigte Regulation der orthostatischen Funktion zu einer orthostatischen Dysregulation und Intoleranz beitragen, ohne notwendigerweise die Hauptursache dafür zu sein. Daher kann die Dysautonomie durch eine gestörte CBF verstärkt werden. Primäre Störungen des autonomen Nervensystems und Dysautonomie oder autonome Dysfunktion, die vom Hirnstamm ausgehen, können bei der Auslösung von ME/CFS eine Rolle spielen, beispielsweise durch orthostatische Dysfunktion, die orthostatischen Stress verursacht, der ß2AdR desensibilisiert und die α-adrenerg vermittelte Vasokonstriktion erhöht. Basierend auf diesen Überlegungen sollte berücksichtigt werden, dass ME/CFS selbst eine autonome Dysfunktion durch zerebrale Hypoperfusion verursachen oder zumindest verschlimmern könnte, woraus ein weiterer Teufelskreis entstehen würde. Durch diese Mechanismen könnte die autonome Dysfunktion auch auf andere primär ungestörte autonome Funktionen ausgedehnt werden. Als mögliche Ursache der Dysautonomie wird eine Neuroinflammation des Hirnstamms diskutiert, bisher jedoch ohne eindeutige Evidenz [40]. Wenn eine Neuroinflammation des Hirnstamms die Hauptursache für Dysautonomie wäre, müsste noch die Frage beantwortet werden, wie eine solche Störung die unzähligen Symptome und

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	objektiven Befunde wie Muskelschwäche, pH-Veränderungen in der Skelettmuskulatur, PEM und kardiovaskuläre Befunde wie Hypovolämie verursachen könnte mit geringer RAAS-Aktivität. Unsere „vereinheitlichende“ Hypothese ermöglicht es zu erklären, wie Dysautonomie unabhängig von ihrer primären Ursache die unzähligen Symptome und rätselhaften Befunde von ME/CFS verursachen kann. Hypervigilanz und sympathische Hyperaktivität sind bei ME/CFS vorhanden [14]. Stress kann durch zentral stimulierende Wirkungen von Katecholaminen und PGE2 (einem der Mediatoren, die von der Skelettmuskulatur in den Kreislauf freigesetzt werden) zu Hypervigilanz führen. Letzteres hat aufweckende Wirkungen [19]. Der α2-adrenerge Autorezeptor, ein präsynaptischer Rezeptor auf noradrenergen Neuronen, der die Freisetzung von Norepinephrin moduliert und hemmt [30], zeigt eine ähnliche Desensibilisierung [3] wie der ß2AdR, aber anders als α1-adrenerge Rezeptoren. Daher könnte chronischer Stress diesen hemmenden Autorezeptor auch desensibilisieren, um die Katecholaminfreisetzung in aktivierenden noradrenergen Kernen des Hirnstamms wie dem Locus coeruleus zu erhöhen, wodurch Erregung und erhöhte Wachsamkeit verursacht werden, und im sympathischen Nervensystem zu einer erhöhten Vasokonstriktor-Ausschüttung führen, während der Vasodilatator ß2AdR dysfunktional ist und eine endotheliale Dysfunktion anderer Ursachen kann vorhanden sein. Es würde schließlich bedeuten, dass chronischer Stress Stressreaktionen verstärkt (adrenerge Hyperaktivität). Orthostatischer Stress kann eine besondere Rolle spielen, da er bereits in der Sitzposition bei ME/CFS vorhanden ist, um den CBF zu verringern, und daher fast unvermeidlich ist. Da orthostatischer Stress über einen beträchtlichen Teil des Tages wirksam ist, bleibt nicht genügend Zeit für die Erholung von desensibilisierten adrenergen Rezeptoren. Auf Stressepisoden im menschlichen Leben folgen normalerweise Episoden der Ruhe und Erholung, in denen eine Resensibilisierung der adrenergen

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Rezeptoren stattfinden kann, und daher kann eine solche Verstärkung der Stressreaktionen nachlassen, wenn genügend Erholungszeit eingeräumt wird (vermutlich sind nur wenige Tage Ruhe erforderlich zur Rezeptor-Resensibilisierung). Im Einklang mit diesen Überlegungen gehen lange und intensive Phasen psychosozialen Stresses, in denen eine solche Desensibilisierung stattfinden könnte, bei einer Untergruppe von Patienten der Entwicklung von ME/CFS voraus, was eine mögliche Erklärung für die Entstehung der Krankheit bei dieser Untergruppe darstellt. Durch die in unserem vorherigen Artikel skizzierten Mechanismen ist ME/CFS, sobald es vollständig etabliert ist, ein Zustand, in dem ein hohes Stressniveau aufrechterhalten und durch eine Reihe von Dysregulationen und Teufelskreisen fixiert wird, denen der Patient kaum entkommen kann [44]. Da es bei ME/CFS keine Erholung von Stress gibt, bleiben α2-adrenerge Autorezeptoren und ß2AdR desensibilisiert. Eine mögliche Desensibilisierung des α2-adrenergen Rezeptors (α2AdR), der sich in den noradrenergen Kernen und in kardiovaskulären Zentren der Medulla oblongata befindet, sollte zu den möglichen Pathomechanismen des Hirnstamms, die an der Dysautonomie beteiligt sind, hinzugefügt werden. Eine Dysfunktion des α2AdR-Autorezeptors könnte durch verstärkte Katecholaminfreisetzung zu überschießenden sympathischen Reaktionen führen, die zu einer orthostatischen Dysregulation beitragen, Störungen der Atemkontrolle (Hyperventilation) verursachen und andere autonome Funktionen beeinträchtigen können. Eine so hervorgerufene Hypervigilanz kann zu einer erhöhten Reizaufnahme in allen Sinnesorganen führen, während die Reizverarbeitung in den entsprechenden Hirnregionen durch die oben skizzierte reduzierte CBF beeinträchtigt werden kann. Erhöhte Reizaufnahme und gleichzeitig reduzierte Reizverarbeitung können zu Reizüberflutung führen. Reizüberflutung könnte die Ursache für

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Überempfindlichkeiten gegenüber Sinnesreizen wie Licht, Geräuschen und Gerüchen sein. Diese Überlegungen helfen auch, das gleichzeitige Vorhandensein von Anzeichen von Hypervigilanz und geistiger Erschöpfung bei ME/CFS-Patienten zu verstehen. Dieses Paradoxon lässt sich durch die Diskrepanz zwischen dem höheren Energiebedarf durch neuronale Überstimulation und der reduzierten Energiebereitstellung durch zerebrale Minderdurchblutung erklären, was zu einem frühen energetischen Defizit führt, um die hohe geistige Ermüdbarkeit zu erklären. Die Fähigkeit, geistige Arbeit zu verrichten, kann zusätzlich durch Hypervigilanz (unspezifische Überstimulation) verringert werden, die die Fähigkeit verringert, sich auf eine einzelne geistige Aufgabe zu konzentrieren, was Teil der Mechanismen sein kann, die das Gefühl des Gehirnnebels verursachen. Schließlich kann Brain Fog das Ergebnis einer zentralen Überstimulation, zerebraler Hypoperfusion, IH und Öffnung der BBB sein, was es den aus dem Skelettmuskel freigesetzten endogenen Mediatoren wie Bradykinin und PGE2 ermöglicht, Wirkungen im Gehirn auszuüben. Hypokapnie, Hyperventilation, respiratorische Alkalose und mögliche Folgen für den Skelettmuskelstoffwechsel Ein häufiger Befund bei ME/CFS und posturalem Tachykardiesyndrom (POTS), das häufig mit ME/CFS assoziiert ist, ist Hypokapnie und Hyperventilation [14, 39]. Hypokapnie verursacht eine zerebrale Vasokonstriktion, die die Wirkung der durch das sympathische Nervensystem induzierten zerebralen Vasokonstriktion verstärkt. Bei POTS wurde gezeigt, dass es zu keinem Blutdruckabfall kommt und somit der Hirndurchblutungsdruck erhalten bleibt [35]. Die zerebrale Blutflussgeschwindigkeit der A. cerebri media war während der Kopfhochneigung in Verbindung mit Hyperventilation reduziert. Somit kann die Abnahme des CBF nur durch einen Anstieg des zerebrovaskulären Widerstands durch Vasokonstriktion erklärt werden.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Wir betrachten Hyperventilation, eine überschießende Reaktion auf einen Atemreiz, die aus einer autonomen Dysfunktion mit sympathischer Überaktivität resultiert. Beim PCS wurde kürzlich Hyperventilation als Ursache der Dyspnoe identifiziert. Hyperventilation trat früh während der Belastung auf, was zu einer Beeinträchtigung der Beatmungseffizienz führte [2, 26]. Die Ursache kann eine übermäßige Stimulation des Atemzentrums im Hirnstamm sein, die das Gefühl von Lufthunger (Dyspnoe) verursacht. Ein physiologischer früher Mechanismus der Atmungsstimulation erfolgt über Skelettmuskelafferenzen, an denen Bewegungssensoren und metabolische Afferenzen beteiligt sind [34]. Es liegt auf der Hand, dieser frühen, überschießenden Atemanregung bei Belastung eine gestörte Stoffwechsellage in der Skelettmuskulatur anzulasten. Letzteres könnte dann durch Dysautonomie (als überschießende Reaktion) noch verstärkt werden. Die daraus resultierende Dyspnoe schränkt nicht nur die körperliche Aktivität ein, sondern verschlimmert auch die wichtigsten pathophysiologischen Mechanismen im Skelettmuskel bei ME/CFS. Die durch Hyperventilation induzierte respiratorische Alkalose wird durch eine Verschiebung von Protonen aus dem intrazellulären in den extrazellulären Raum hauptsächlich über das NHE1 gepuffert, wodurch die Zellen mit Natrium beladen werden. Eine Natriumüberladung bei ME/CFS, die den Transportmodus des NCX umkehrt, um eine Calciumüberladung zu verursachen, ist daher nicht nur die Folge einer unzureichenden Na+/K+-ATPase-Aktivität und eines glykolytischen Metabolismus, sondern Hyperventilation kann dazu beitragen und sie verschlimmern. Insgesamt kann die Dysautonomie zusammen mit dem gestörten Skelettmuskelstoffwechsel zu Hyperventilation und respiratorischer Alkalose – zumindest bei Belastung – führen und dadurch die Stoffwechselsituation der Skelettmuskulatur durch Natrium- und Calciumüberladung weiter stören (Teufelskreis).

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Schlafstörungen und nicht erholsamer Schlaf Einschlafschwierigkeiten und ein veränderter Tag-Nacht-Rhythmus können direkt aus einer erhöhten Katecholaminfreisetzung in aktivierenden noradrenergen Kernen des Hirnstamms wie dem Locus coeruleus resultieren, als Folge von desensibilisierten α2-Autorezeptoren und Stress, der Erregung und erhöhte Wachsamkeit verursacht. Die oben beschriebene Reizüberflutung könnte eine indirekte Ursache für Schlafstörungen sein. In der Schlafmedizin gilt es als wichtiger Verursacher von Schlaflosigkeit. Die Schlafqualität kann auch durch gestörte nächtliche Atmung und Atemstörungen beeinträchtigt werden. Hypokapnie und Hyperventilation werden bei ME/CFS im Wachzustand häufig gefunden [14, 39]. Auch Patienten mit Schleudertrauma, die häufig an ME/CFS leiden, leiden unter Hyperventilation [43]. Hypokapnie als Folge von Hyperventilation hat destabilisierende Auswirkungen auf die Atmung während des Schlafs und verursacht hauptsächlich zentrale Apnoen (aufgrund der Existenz der CO2-Apnoe-Schwelle) [42]. Die Schlüsselfrage ist, ob Hyperventilation und Hypokapnie auch im Schlaf bei ME/CFS auftreten, was noch nicht untersucht wurde. Es ist eher unwahrscheinlich, dass eine im Ruhezustand vorhandene Atmungsstörung mit Einschlafen verschwindet. Denn der sogenannte Wach-Atemtrieb wirkt stabilisierend, sodass die Atmung im Schlaf meist noch instabiler wird [13]. Selbst leichte schlafbezogene Atmungsstörungen bei ME/CFS hätten das Potenzial, den Schlaf zu einem weiteren großen Stressfaktor zu machen und den allgemeinen Gesundheitszustand von ME/CFS-Patienten stark zu beeinträchtigen. Da die destabilisierende Wirkung von Hyperventilation und Hypokapnie auf die nächtliche Atmung stark und gut belegt ist [13] und da die Folgen einer intermittierenden Hypoxie mit den daraus resultierenden sympathischen Überspannungen bei ME/CFS-Patienten viel schwerwiegender sein könnten als bei

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Schlafapnoe-Patienten, könnten die negativen Folgen auftreten und treten sogar bei geringerer Hypoxie und Sauerstoffentsättigung auf. Aufgrund der Dominanz von vasokonstriktorischen gegenüber vasodilatatorischen Einflüssen würden sympathische Überspannungen, die durch intermittierende Hypoxie in der postapnoischen Phase entstehen, wahrscheinlich die Durchblutung des Gehirns und der Skelettmuskulatur bei Patienten mit ME/CFS viel stärker beeinträchtigen als bei Patienten mit Schlafapnoe allein. Während des Schlafs könnte dies zur kompensatorischen Freisetzung von endogenen algetischen Vasodilatatoren aus der Skelettmuskulatur und einem Überschwappen in den systemischen Kreislauf führen, wie es bereits für Belastungs- und Stresssituationen im Wachzustand postuliert wurde. Dies könnte den Schlaf weiter stören, da PGE2 aufweckende Wirkungen hat [19]. Es könnte auch die nächtliche Atmung weiter stören, da der Widerstand der oberen und unteren Atemwege (Bronchien) aufgrund von Ödemen (mikrovaskulärer Leckage) und der spasmogenen Wirkung von Mediatoren wie PGE2 und Bradykinin in den Bronchien erhöht sein kann. Schlechter Schlaf kann die Erschöpfung und die Symptome bei ME/CFS sicherlich verschlimmern, aber selbst ein perfekter Schlaf könnte die Ermüdung der Geistes- und Skelettmuskulatur nicht beseitigen, da die Hauptursachen für Erschöpfung nichts mit dem Schlaf zu tun haben. Geistige und muskuläre Ermüdung hängen mit einer unzureichenden Durchblutung zusammen, und bei der Ermüdung der Skelettmuskulatur gibt es eine zusätzliche energetische Störung, nämlich eine mitochondriale Dysfunktion. Zumindest der Begriff „nicht erholsamer Schlaf“ sollte daher mit Vorsicht verwendet werden und im Wissen, dass gestörter Schlaf die Müdigkeit verschlimmern kann, aber nicht deren Hauptursache ist. Fazit Neurologische Symptome bei ME/CFS können schwerwiegend und schwächend sein, aber bisher wurden keine eindeutigen spezifischen

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Hirnpathologien oder Läsionen festgestellt. Ob eine Neuroinflammation oder eine Hirnstammpathologie vorliegt – wo Dysautonomie ihren Ursprung als primäre Störung haben könnte, die ME/CFS auslöst – bleibt zu zeigen [40]. Verringerte CBF, gestörte lokale Blutflussregulation und neurovaskuläre Kopplung, zentrale adrenerge Hyperaktivität, Hypokapnie und Anstieg des intrakraniellen Drucks scheinen eine starke Rolle in der Pathophysiologie der neurologischen Symptome bei ME/CFS zu spielen. Sie können kognitive Beeinträchtigungen, Gehirnnebel, Kopfschmerzen, psychomotorische Verlangsamung, Ataxie und Verlust der Bewegungskoordination, Überempfindlichkeit, Schlafstörungen und Dysautonomie gut erklären. Danksagungen Wir danken Klaus Steinmeyer, Sanofi, für die fortgesetzte wissenschaftliche Diskussion und seine kritische Durchsicht des Manuskripts und wertvolle Anregungen. Wir bedanken uns für die Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) und den Open-Access-Publikationsfonds der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

A.2.3 Bendig, Torben

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Bendig, Torben i.A.
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:** ☒ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

[Deutsche Übersetzung](1)

Offener Brief an die Mitarbeitenden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

Sehr geehrte Mitarbeitende des IQWiG,

wir sind darauf aufmerksam geworden, dass am 13. Oktober 2022 ein Vorbericht mit dem Titel „Myalgische Enzephalomyelitis / Chronisches Fatigue Syndrom (ME/CFS): aktueller Kenntnisstand“ veröffentlicht wurde, den das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit erstellt hat. Der Bericht empfiehlt als Aktivierungstherapien die gesteigerten Aktivierungstherapie (GET) und die kognitive Verhaltenstherapie (CBT). Diese Empfehlungen für CBT und GET beruhen jedoch auf drei Studien – PACE(2), GETSET(3) und einer internetbasierten CBT-Studie(4) –, die alle wegen methodischer Mängel wissenschaftlich diskreditiert sind. Das IQWiG selbst bescheinigt diesen Studien ein „hohes Verzerrungspotenzial“ bei allen Ergebnissen.

ME/CFS ist eine schwere körperliche Erkrankung, die häufig zu einem hohen Grad an Behinderung führt. Das Kernsymptom ist eine Zustandsverschlechterung nach körperlicher und/oder kognitiver Belastung (Post-Exertional Malaise, PEM). Die abnormalen physiologischen Reaktionen von ME/CFS-Patienten auf Belastung sind gut dokumentiert,(5) und es ist bekannt, dass nicht-pharmazeutische Therapien, wie Bewegung, eine Verschlechterung des Gesundheitszustands auslösen können. Es ist daher unbedingt erforderlich, dass klinische Studien zu ME/CFS (und deren Auswertung), die nicht-pharmazeutischen Therapien einsetzen, mit der gleichen Strenge durchgeführt werden wie eine pharmazeutische Studie, um sicherzustellen, dass die Ergebnisse die tatsächliche Wirkung der Intervention widerspiegeln.

Das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) bewertete die Evidenz aus diesen Studien und stufte sie als von „*sehr geringer*“ Qualität ein; ihre abschließende Empfehlung in der ME/CFS-Leitlinie 2021 lautet daher: „*Do not offer people with ME/CFS: any program (...) that uses fixed incremental increases in physical activity or exercise, for example, graded exercise therapy*“.(6)

Die vorläufigen Empfehlungen des IQWiG stehen im Widerspruch zum internationalen Konsens des NICE (Großbritannien), der Centers for Disease Control and Prevention (USA) und des European Network on ME/CFS (EUROMENE), die alle nicht nur einen Mangel an Evidenz für GET und (kurative) CBT festgestellt haben, sondern sich auch zu deren möglichen Gesundheitsrisiken geäußert haben. Alle drei Gremien haben diese Therapien aus ihren Empfehlungen gestrichen. In der Versorgungsrealität in Großbritannien, wo über Jahre CBT und GET in spezialisierten Zentren für ME/CFS von medizinischen Fachkräften durchgeführt wurde, zeigte sich, dass viele Patienten mit ME/CFS nach GET/physischer Aktivierung und CBT eine Verschlechterung oder keine Verbesserung berichten.(7,8)

Wir sind der festen Überzeugung, dass diese Erkenntnisse aus einer Reihe von Ländern auf zwei Kontinenten zusammen mit unseren kollektiven Erfahrungen mit Patienten mit ME/CFS in den Empfehlungen des IQWiG berücksichtigt werden sollten.

Wir bitten die Mitarbeitenden des IQWiG, die Empfehlungen zu GET und CBT zu überdenken und die aktuelle internationale Expertise zur Behandlung der Symptome und zur Vermeidung von Rückfällen bei Menschen mit ME/CFS genauer zu untersuchen. Wir hoffen auf baldigen weiteren

wissenschaftlichen Fortschritt für eine verbesserte Primär- und Tertiärversorgung, die Entwicklung eines Biomarkers oder eines robusten Diagnosetests für ME/CFS sowie wirksame therapeutische und pharmakologische Mittel.

Eliana Mattos Lacerda, MD, PhD
On behalf of EUROMENE
Clinical Assistant Professor
CureME Research Group
London School of Hygiene & Tropical Medicine - UK

Mitunterzeichnende

EUROMENE

Jonas Bergquist, MD, PhD
On behalf of EUROMENE
Professor and director
The ME/CFS Research Centre, Biomedical Centre
Uppsala University, Sweden

John Cullinan, PhD
On behalf of EUROMENE
Professor in Economics, School of Business & Economics
Director, Centre for Economic Research on Inclusivity and Sustainability
University of Galway
Ireland

Vera Ivanova Kolyovska, PhD
Associated Professor – IEMPAM - BAS
On behalf of EUROMENE
ME/CFS, Bulgaria

Luis Nacul
On behalf of ICanCME (Canada) and EUROMENE network (UK representative)
Clinical Associate Professor at London School of Hygiene and Tropical Medicine (UJK) and University of British Columbia (Canada)
Medical and Research Director Complex Chronic Diseases Program at BC Women's Hospital and Health Centre, Canada

Giorgos K. Sakkas, PhD
On behalf of Euromene
Professor in Lifestyle Medicine
University of Thessaly, Greece

Nuno Sepúlveda
Assistant Professor
Head of the Immune-Stats Group
Faculty of Mathematics and Information Science,
Warsaw University of Technology, Poland

Ruud C.W. Vermeulen, PhD
On behalf of Euromene
Head of research
ME/CFS Medical Center, Netherlands

Francisco Westermeier, PhD
On behalf of EUROMENE
Senior Lecturer
FH JOANNEUM, University of Applied Sciences
Graz, Austria

Europa und Großbritannien

Professor Jo (Geraldine) Cambridge, PhD
Division of Rheumatology, Department of Medicine,
University College London

C Linda MC van Campen, MD
Cardiologist, ME/CFS specialist
Stichting CardioZorg
Planetenweg 5
2132HN Hoofddorp, Holland

Dr Jackie Cliff BA PhD FHEA
Senior Lecturer in Immunology
Brunel University London, United Kingdom

Jonathan CW Edwards
Professor Emeritus
Division of Medicine
University College London

Caroline Kingdon
Research Fellow/Research Nurse
CureME Research Group
London School of Hygiene & Tropical Medicine - UK

Prof. Karl Morten
Director of Graduate Studies and Principal Investigator

Nuffield Department of Women's & Reproductive Health
Level 3
The Women Centre
John Radcliffe Hospital
Headley Way
Headington
Oxford
OX39DU

Nina Muirhead BA(Oxon) BMBCh(Oxon) MRCS DOHNS MEd PGDipDerm
Director, Doctors with ME
NHS Doctor, Dermatology Surgery
Buckinghamshire NHS Trust
UK

Frans C Visser, MD
Professor
Cardiologist, ME/CFS specialist
Stichting CardioZorg
Planetenweg 5,
2132HN Hoofddorp, Holland

Mark Vink
Family and Insurance Physician
Amsterdam
The Netherlands

Nordamerika

Dharam V. Ablashi, DVM, MS, Dip Bact, D.Sc (Hon)
Scientific Director, HHV-6 Foundation
Formerly-Adjunct Professor-Microbiology, Georgetown University -
School of Medicine-Washington DC
Formerly-Senior Investigator-National Cancer Institute/NIH-Bethesda MD
Director of Human Herpesvirus Programs - Advanced Biotechnologies, Inc.
Co-founder - International House, Providence RI
Co-founder - International EBV Association
Co-founder - International Association for CFS/ME

James N Baraniuk MD
Professor
Georgetown University
Washington DC USA

Lucinda Bateman, MS, MD
Medical Director Bateman Horne Center
Salt Lake City, Utah, USA

Alison C. Bested MD FRCPC
Associate Professor
Nova Southeastern University
Davie, FL, USA, 33314

Todd E. Davenport, PT, DPT, MPH, OCS
Professor & Vice Chair, Department of Physical Therapy,
University of the Pacific, Stockton, California, United States
Scientific Advisor, Workwell Foundation, Ripon, California, United States

Theresa Dowell DNP, MPT
ME/CFS specialist
Medical Director of Workwell and Four Peaks Healthcare Associates

Kenneth J. Friedman, Ph.D.
Adjunct Associate Professor of Medicine
School of Osteopathic Medicine
Rowan State University
Stratford, NJ, USA

Maureen Hanson
Professor and Director
Center for Enervating Neuroimmune Disease
Cornell University

Leonard A. Jason, Ph.D.
Professor of Psychology | DePaul University
Director, Center for Community Research
990 W. Fullerton Ave., Suite 3119
Chicago, Il. 60614

Kathleen Kerr MD, Dip Env Health
Staff Physician and Medical Research Liaison,
Environmental Health Clinic, Women's College Hospital
Assistant Professor, Division of Clinical Public Health,
Dalla Lana School of Public Health, University of Toronto
Co-Chair, Epidemiology, Data Management & Study Design Working Group
ICanCME Network

Anthony L. Komaroff, MD
Simcox-Clifford-Higby Distinguished Professor of Medicine, Harvard Medical School
Senior Physician, Brigham and Women’s Hospital

Amir Landi, MD, PhD
Senior Scientist/Principal Investigator
Nobel Laureate (Sir Michael Houghton) Laboratory
Li Ka Shing Applied Virology Institute
Medical Microbiology & Immunology Department
Faculty of Medicine & Dentistry
University of Alberta, Canada
Chair
Infection and Immunity Working Group
ICanCME Network

Bruce Levin, Ph.D.
Professor Emeritus of Biostatistics
Past Chair, Department of Biostatistics
Columbia University
Mailman School of Public Health

Alain Moreau PhD
Director / Directeur
Interdisciplinary Canadian Collaborative Myalgic Encephalomyelitis Research Network
Réseau Canadien de Recherche Concertée Interdisciplinaire sur l'Encéphalomyélite Myalgique

Peter C. Rowe
Professor of Pediatrics
Director Pediatric Chronic Fatigue Clinic
Johns Hopkins University School of Medicine

Staci R. Stevens, MA
Founder, Exercise Physiologist
Workwell Foundation

David Tuller, DrPh
Senior Fellow in Public Health and Journalism
Center for Global Public Health
School of Public Health
University of California, Berkeley

Wenzhong Xiao, Ph.D.
Massachusetts General Hospital
Harvard Medical School

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
Australien und Neuseeland Professor Paul R Fisher Emeritus Professor of Microbiology La Trobe University VIC 3086 Australia Professor Sonya Marshall-Gradisnik Director, The National Centre of Neuroimmunology and Emerging Diseases Griffith University Australia Warren P Tate FRSNZ CNZM Emeritus Professor Department of Biochemistry University of Otago

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
z. B. 3.4 (S.16)	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

(1) Lacerda et al. (2022). Offener Brief, Englisches Original.
(2) White et al. (2011). Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial, the lancet, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60096-2.
(3) Clark et al. (2017). 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; 390(10092): 363-373. https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32589-2.
(4) Janse et al. (2018). Efficacy of web-based cognitive-behavioural therapy for chronic fatigue syndrome: randomised controlled trial. Br J Psychiatry. Feb;212(2):112-118. doi: 10.1192/bjp.2017.22. PMID: 29436329.
(5) Stevens et al. (2018). Cardiopulmonary Exercise Test Methodology for Assessing Exertion Intolerance in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Frontiers in pediatrics, 6, 242. https://doi.org/10.3389/fped.2018.00242.
(6) NICE (2021). Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/chapter/Recommendations#safeguarding, abgerufen 16/10/2022.
(7) #MEAction United Kingdom (2019). Survey report. Your experience of ME services [online]. URL: https://y9ukb3xpraw1vtswp2e7ia6u- wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2019/10/Your-experience-of-ME-services-Survey-report-by-MEAction-UK.pdf, abgerufen 16/10/2022.
(8) Geraghty et al. (2019). 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. Journal of health psychology, 24(10), 1318–1333. https://doi.org/10.1177/1359105317726152.

A.2.4 Bressan, Susanne

Stellungnahme zum Vorbericht Vorbericht

[redacted]

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Bressan, Susanne
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:** x **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
Allgemeine Anmerkung: Wie vorab mit einem zuständigen Mitarbeiter des IQWiG abgestimmt reiche ich zunächst einen Teil meiner Stellungnahme ein, um sicherzugehen, dass dieser fristgerecht eingeht. Ergänzungen, z.T auch weitere Begründungen und Erläuterungen der hier vorgebrachten Punkte sind zum Zeitpunkt dieser Einreichung noch in Arbeit und werden ggf. nachgereicht.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Allgemeine Anmerkung:

Das hohe Verzerrungspotenzial von subjektiven Endpunkten in offenen Studien ist in der Analyse des Vorberichts grundsätzlich anerkannt. Diesbezüglichen Änderungsvorschläge und deren Begründungen in der Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für ME/CFS zum Berichtsplan [1] sowie meiner Stellungnahme zum Berichtsplan [2] sowie zu den Allgemeinen Methoden [3] wurden entweder nicht oder nur teilweise beantwortet und die Teil-Antworten konnten mich nicht überzeugen. Aufgrund meiner gesundheitlichen Einschränkungen als selbst von ME/CFS Betroffene war es mir nicht möglich an dem vom IQWiG angebotenen Format einer wissenschaftlichen Aussprache teilzunehmen.

Ich nehme aber zur Kenntnis, dass manche Expert*innen bezüglich des hier relevanten Studiendesigns andere Maßstäbe ansetzen und es für möglich halten, auch aus diesen Studien Anhaltspunkte für einen Nutzen einer Intervention zu errechnen, und diese Anhaltspunkte auch aus Sicht des IQWiG genügen können, um eine Empfehlung für eine Intervention auszusprechen.

Bei der Bewertung der einzelnen Endpunkte aus den ausgewerteten Studien wurden jedoch entscheidende Punkte unzureichend berücksichtigt, die meines Erachtens selbst dann zu unzulässigen Schlussfolgerungen über einen möglichen Nutzen und insbesondere einen möglichen Schaden führen, wenn man aus der Kombination von ausschließlich subjektiven primären Endpunkten in offenen Studien eine Aussage über den Nutzen einer Intervention ableiten könnte.
Ich möchte daher zunächst jene Punkte darlegen, die auf der Basis des aktuellen Methodenpapiers des IQWiG eine andere Vorgehensweise nahe legen als die des Vorberichts. Vermutlich würden diese im Methodenpapier empfohlenen Vorgehensweisen nach meinem Verständnis auch zu anderen Schlussfolgerungen führen.

Weitere Unzulänglichkeiten der betrachteten Studien, die im Methodenpapier nicht explizit angesprochen werden und die über das im Vorbericht eingeräumte hohe Verzerrungspotenzial subjektiver Ergebnisse aus offenen Studien hinausgehen, sind in der bereits veröffentlichten Stellungnahme der EMEC angegeben und erläutert. Diese Punkte unterstütze ich. Ggf. werde ich ergänzende Punkte hierzu im zweiten Teil meiner Stellungnahme nachreichen.

A. Zusätzliche Mängel bei der Bewertung von Endpunkten mit hohem Verzerrungspotenzial aufgrund des Studiendesigns

Die Punkte 1-4 in diesem Abschnitt inklusive der Formulierung wurden mir von einem Mitglied des von Betroffenen geleiteten Online-Forums S4ME vorgeschlagen. Ich habe nur kleine Änderungen an der Formulierung und Reihenfolge vorgenommen, einzelne Aspekte ergänzt und die maschinelle Übersetzung ins Deutsche überarbeitet. Auch Punkt 5 geht auf eine Diskussion auf S4ME zurück und wurde mit Hilfe mehrerer Forenmitglieder erarbeitet. Ich unterstütze alle folgenden Punkte und verantworte deren abschließende Formulierung.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

1. Sehr geringe beobachtete Effektgröße

Auf Seite 61 der Allgemeinen Methoden heißt es: "Für die Frage, ob sich aus offenen Studien Hinweise auf einen Nutzen einer Intervention hinsichtlich PROs ableiten lassen, ist die Größe des beobachteten Effekts ein wichtiges Entscheidungskriterium." Die beobachtete Effektgröße ist sehr gering, z. B. weniger als 15 % der Skala, die auf Seite 183 der Allgemeinen Methoden als plausibler "minimal wichtiger Unterschied" (MID) vorgeschlagen wird. Diese geringe Größe hätte in der Schlussfolgerung berücksichtigt werden müssen.

2. Fragwürdige Validität und Relevanz der in den ausgewerteten Studien verwendeten patienten-berichteten Endpunkte (Patient Reported Outcomes – PROs)

Ebenfalls auf Seite 61 heißt es in den Allgemeinen Methoden zu den patienten-berichteten Endpunkten:

"Wie bei der Bewertung der Lebensqualität sollten auch für diesen Zweck Instrumente erforderlich sein, die für den Einsatz in klinischen Studien geeignet sind", und es wird auf die FDA-Leitlinie verwiesen. [4] In dieser FDA-Leitlinie heißt es: "Der Nachweis anderer Typen von Validität (z. B. Konstruktvalidität) oder Reliabilität (z. B. konsistente Werte) kann Probleme mit der Inhaltsvalidität nicht lösen, da wir die Eignung des Instruments für die Messung des Konzepts [des Gegenstands] bewerten, das [der] durch den *labeling claim* dargestellt wird." [5]

[*"Evidence of other types of validity (e.g., construct validity) or reliability (e.g., consistent scores) will not overcome problems with content validity because we evaluate instrument adequacy to measure the concept represented by the labeling claim."]*

Eine systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2011 über patienten-relevante Endpunkte bei ME/CFS stellte fest, dass "die Qualität der untersuchten PROs schlecht war und die tatsächlich patienten-relevanten Endpunke nicht gemessen wurden." Dies deutet darauf hin, dass "qualitativ hochwertige und relevante Informationen über Behandlungseffekte fehlen". [6] Die Studie fand auch keine Belege für die inhaltliche Gültigkeit von Endpunkten wie dem SF-36 und dem CFQ bei ME/CFS. Sie fand keine Belege für die Validität anderer Endpunkte, die in diesem Bericht verwendet werden, wie z. B. der im Vorbericht als Abfrage von PEM interpretierte Endpunkt, der WSAS und der patienten-berichtete CGI. Mögliche Decken- und Bodeneffekte wurden auch für den CFQ und den SF-36 festgestellt, was bedeuten könnte, dass ein Schaden nicht erkannt wird. [6-8]

Augenscheinlich weist die CFQ weitere Mängel auf, die sie als Messinstrument für ME/CFS ungeeignet erscheinen lassen und daher von vielen Betroffenen abgelehnt wird. [9, 10]

Wenn es keine Evidenz für die Inhaltsvalidität (wie von der FDA definiert) dieser Endpunkte bei ME/CFS gibt, muss dies in der Schlussfolgerung berücksichtigt werden.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Insbesondere gilt dies für das Kernsymptom PEM. Nicht nur ist die hier einbezogene Messung von PEM (in PACE/ White et al 2011) nicht validiert, sie ist auch schon augenscheinlich ungeeignet um verlässliche Aussagen zu PEM zu erheben. [Erläuterung hierzu siehe unter C – weitere Anmerkungen].

3. Problem der Multiplizität unzureichend berücksichtigt,

Auf Seite 180 der Allgemeinen Methoden heißt es: "Das Problem der Multiplizität kann in systematischen Übersichten nicht vollständig gelöst werden, sollte aber zumindest bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden." Dies scheint nicht geschehen zu sein, obwohl eine große Anzahl von Endpunkten über mehrere Zeitpunkte hinweg betrachtet wurde.

4. Schlussfolgerungen über einen möglichen Schaden sollten eine längere Dauer nach dem Ende der Studie berücksichtigen

Auf Seite 60 der Allgemeinen Methoden heißt es: "Da sowohl Nutzen als auch Schaden über die Zeit unterschiedlich verteilt sein können, kann ein aussagekräftiger Vergleich von Nutzen und Schaden für Langzeittherapien nur dann mit ausreichender Sicherheit erfolgen, wenn Studien mit einer entsprechend langen Beobachtungsdauer vorliegen." ME/CFS ist eine sehr langwierige und oft auch fluktuierende Krankheit, bei der die Verschlechterung oft über Jahre hinweg erfolgt und mit erheblichen Fluktuationen einhergehen kann. Dies sollte Schlussfolgerungen über Schäden, die auf Ergebnissen von nur einem Jahr oder weniger basieren, abschwächen.

5. Schlussfolgerungen über einen möglichen Schaden sind im Vorbericht inkonsistent; eine Nutzen-Schadens-Abwägung erfolgt nicht

Auch bei der Bewertung eines möglichen Schadens wurden meiner Ansicht nach einige Punkte aus Stellungnahmen nicht überzeugend gewürdigt resp. sie wurden missverstanden, hier insbesondere die Punkte der Deutschen Gesellschaft für ME/CFS. [1] Erläuterungen hierzu werde ich versuchen nachzureichen.

Im Vorbericht wird darauf hingewiesen, dass ME/CFS schwer verlaufen kann und Patienten an das Haus gebunden oder bettlägerig sein können (S.28). In Anbetracht der Tatsache, dass ME/CFS zu solch schwerwiegenden Behinderungen führen kann, muss eine Nutzen-Schadensabwägung besonders sorgfältig erfolgen. Die oben erläuterte niedrige Qualität der PROs mit möglichen Decken- oder Bodeneffekten, die fragliche Relevanz der verwendeten Endpunkte für ME/CFS-Patienten, die relativ kurze Dauer der errechneten Effekte, auf die sich die Schlussfolgerungen stützen sowie die insgesamt sehr geringen errechneten Effektgrößen vor dem Hintergrund eine fehlenden Verblindung geben nicht die erforderliche große Sicherheit über Aussagen zu einem möglichen Schaden.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

B. Patientenrelevante Endpunkte (PRO) - aus Sicht der Betroffenen, zusammengefasst und ergänzt von einem Experten für klinische Studien zu rheumatischen Erkrankungen

Wie in Abschnitt A.2 auf der Grundlage einer systematischen Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2011 dargelegt, sind patientenrelevante Endpunkte für ME/CFS noch nicht ausreichend krankheitsspezifisch validiert worden.

Auch auf S4ME, einem von Betroffenen geleiteten internationalen Online-Forum zum wissenschaftlichen Austausch über ME/CFS, wird dieses Problem immer wieder diskutiert. Viele Betroffene sind der Meinung, dass die in der bisherigen Forschung verwendeten Endpunkte nicht für ME/CFS geeignet sind, insbesondere in Open-Label-Studien. Es wird zudem an Vorschlägen zur Entwicklung geeigneter Endpunkte gearbeitet.

Jonathan Edwards, Professor of Connective Tissue Medicine, University College London (UCL), UK fasste einen der Diskussionsstränge in einem Memo für eine Arbeitsgruppe der Britischen Regierung zur Forschung zu ME/CFS zusammen (englisches Original im Anhang). [10]

Er stellte sein bearbeitetes Memo auf dem Forum zur Verfügung. Ich zitiere den vollständigen Text (nicht-autorisierte deutsche Übersetzung, bearbeitete Deepl-Übersetzung):

> **Ergebnismessungen für Klinische Studien zu ME/CFS**
> **Kurzes Memo: Jonathan Edwards [10]**
>
> Aus einem Memo für eine Arbeitsgruppe der britischen Regierung bearbeitet
>
> 1. Um statistisch aussagekräftig zu sein, benötigen Studien einzelne vordefinierte primäre Endpunkte. Direkte Messungen des Wohlbefindens sind oft subjektiv und können zu Interpretationsproblemen führen. Es besteht daher ein potenzielles Spannungsverhältnis zwischen direkten/subjektiven und eher indirekten/objektiven Endpunkten.
>
> 2. Diesem Problem wurde bei rheumatischen Erkrankungen mit Hilfe von zusammengesetzten Messgrößen begegnet, die direkte/subjektive und indirekte/objektive Faktoren in einem einzigen Index kombinieren. Diese haben sich als sehr praktisch erwiesen, aber es bleiben Fragen zur Rationalität.
>
> 3. Diskussionen auf einem Online-Forum haben mich zu dem Schluss gebracht, dass die legitime Begründung für einen zusammengesetzten Index darin besteht, einen oder mehrere direkte symptomatische Messwerte mit einem oder mehreren indirekten, objektiveren Messwerten zu kombinieren, die *bei Veränderungen in den primären Messwerten das Vertrauen erhöhen, dass diese Veränderungen eine Krankheitsveränderung widerspiegeln*, wobei eine *Kombination mit mehreren Schwellenwerten* und keine gewichtete Addition verwendet wird. Ein Beispiel: Eine >20%ige Verbesserung der Schmerzen in Kombination mit einer >20%igen Verbesserung der Erythrozytensedimentationsrate (ESR) gibt die Gewissheit, dass die Verbesserung der Schmerzen eine Verbesserung der Arthritis widerspiegelt. Dies entspricht in etwa der Struktur der Kriterien des American College of

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Rheumatology (ACR). (Obwohl ich den Eindruck habe, dass das ACR-System eher aus Intuition als aus Logik entstanden ist.)

4. Seit das ACR-System entwickelt wurde, hat sich eine gewisse Branche für Ergebnismessungen etabliert, zu der auch der Anbieter OMERACT gehört, was nicht unbedingt besser ist. Eine jüngste kanadische Initiative zur Ausweitung eines Delphi-ähnlichen Ansatzes auf ein Kern-Set von Ergebnismessungen bei ME/CFS (*core outcome set*) wird wahrscheinlich Fehler wiederholen. Abgesehen von der oben erwähnten Index-Strukturierung sind für verblindete und unverblindete Studien jeweils unterschiedliche Indizes erforderlich, die sich in Bezug auf das Vertrauen in direkte Messungen unterscheiden. Unverblindete Studien sind suboptimal, lassen sich aber bei einigen Therapien nicht vermeiden, so dass wir für beide Studientypen valide Messgrößen benötigen.

5. Interessanterweise deuten Umfragen unter Patienten darauf hin, dass die meisten symptomatische Messinstrumente wie Fatigue-Skalen für ungeeignet erachten und etwas Objektiveres wie die Aktimetrie als direkteste Messgröße ansehen würden, wobei als direktes Ziel die Beseitigung *jeglicher ME/CFS-Symptome* definiert wird*, die die Fähigkeit, ein aktives Leben zu führen, beeinträchtigen*. Hierfür könnte ein alleiniger Endpunkt ausreichend sein. Man muss jedoch bedenken, dass eine erhöhte Aktivität eine Verschlechterung der Symptome verschleiern könnte, die sich mit der Zeit als unerträglich erweist und zu einem Rückfall führt. Wenn dies der Fall ist, könnte der Umkehrschluss zum oben Genannten darin bestehen, die Aktimetrie mit einer "globalen Wohlbefinden-Skala für ME/CFS" zu kombinieren, die sicherstellen könnte, dass eine Verbesserung der durch Aktimetrie erhobenen Messpunkte tatsächlich das Wohlbefinden widerspiegelt und nicht auf Kosten einer möglichen Verschlechterung geht. Auch hier scheint eine Methode mit mehreren Schwellenwerten angemessen zu sein. (Ein wichtiger praktischer Punkt, der von Patienten vorgebracht wurde, ist, dass die Aktimetrie einen ausreichend langen Zeitraum von 3-6 Monaten abdecken muss, um einen zuverlässigen Indikator für eine stabile Verbesserung der Behinderung zu liefern.)

C Weitere Anmerkungen

folgen.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
Abschnitt 5.7 / Nutzen-Schadens-Abwägung, S. 149 u. 150	Anmerkung: Es ist fraglich, ob Endpunkte wie der CGI und die hier operationalisierte PEM-Frage relevante Endpunkte für ME/CFS-Patienten sind, um Aussagen über Nutzen und Schaden zu treffen. (siehe Erläuterungen und Quellenangaben in den Abschnitten A u B unter „Allgemeine Anmerkungen“ in dieser Stellungnahme). Wie auf Seite 46 der Allgemeinen Methoden beschrieben, sollten die Patienten befragt werden, um festzustellen, ob diese Endpunkte ausreichend relevant sind, um Schlussfolgerungen zu ziehen. Nach den Allgemeinen Methoden (S.47) soll außerdem die Möglichkeit eines verzögerten Auftretens von Schäden berücksichtigt werden: "Da sowohl Nutzen als auch Schaden über die Zeit unterschiedlich verteilt sein können, kann ein aussagekräftiger Vergleich von Nutzen und Schaden für Langzeittherapien nur dann mit ausreichender Sicherheit erfolgen, wenn Studien mit einer entsprechend langen Beobachtungsdauer vorliegen." ME/CFS ist eine sehr langwierige und oft auch fluktuierende Krankheit, bei der die Verschlechterung oft über Jahre hinweg erfolgt und mit erheblichen Fluktuationen einhergehen kann. Dies sollte Schlussfolgerungen über Schäden, die auf Ergebnissen von nur einem Jahr oder weniger basieren, abschwächen. Im Vorbericht wird darauf hingewiesen, dass ME/CFS schwer verlaufen kann und Patienten an das Haus gebunden oder bettlägerig sein können (S.28). In Anbetracht der Tatsache, dass ME/CFS zu solch schwerwiegenden Behinderungen führen kann, muss eine Nutzen-Schadensabwägung besonders sorgfältig erfolgen. Die in den Allgemeinen Anmerkungen erläuterte niedrige Qualität der PROs mit möglichen Decken- oder

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Bodeneffekten, die fragliche Relevanz der verwendeten Endpunkte für ME/CFS-Patienten, die relativ kurze Dauer der errechneten Effekte, auf die sich die Schlussfolgerungen stützen sowie die insgesamt sehr geringen errechneten Effektgrößen vor dem Hintergrund einer fehlenden Verblindung geben nicht die erforderliche große Sicherheit über Aussagen zu einem möglichen Schaden. Vor dem Hintergrund von augenscheinlichen Hinweisen von zunehmender Behinderung nach GET wiegt das Risiko eines Schadens größer als der sehr schwache Anhaltspunkt für einen möglichen Nutzen dieser Intervention, auch wenn die Evidenz für einen Schaden aufgrund des mangelnder Dokumentation nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden kann. [12] Zu diesem Punkt möchte ich auch noch einmal auf die Stellungnahme der DG [1] zum Berichtsplan sowie die Stellungnahme der EMEC zum Vorbericht verweisen. [11] Es ist zutreffend, dass Patientenbefragungen nicht geeignet sind, um Evidenz für einen Nutzen oder Schaden verlässlich abzuleiten. Im Falle über Jahrzehnte konsistent in hoher Zahl berichteten, im Zusammenhang mit GET aufgetretenen zunehmenden Behinderungen / Verschlechterungen bei gleichzeitigem Nachweis einer fehlenden Dokumentation von Nebenwirkungen / unerwünschten Ereignissen in der Anwendung von GET, sowohl in klinischen Studien wie auch in der klinischen Praxis, muss jedoch ein möglicher Schaden größer ins Gewicht fallen als der mögliche minimale Nutzen. Siehe hierzu auch die Quellenangaben in der EMEC Stellungnahme, die ausdrücklich darauf hinweisen, dass für Hinweise auf mögliche Schaden RCTs oft nicht auseichend und hierfür andere Quellen als für die Ermittlung eines Nutzens herangezogen werden müssen. Dies ist auch für den entsprechenden Abschnitt im Kapitel 6 zu berücksichtigen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Nutzen-Schaden-Abwägung In allen 3 ausgewerteten Studien ist unklar, inwieweit die Häufigkeit spezifischer Schadensereignisse erfasst wurde. Das betrifft bspw. den wesentlichen Schadensaspekt wiederholter PEM-Ereignisse (Crash), induziert durch die interventionsbedingte kognitive, emotionale oder körperliche Anstrengung. ~~Weder~~**Die Daten zu Studien- und Therapieabbrechern und der fehlende Nachweis über die Validität sowie die äußerst fragliche Relevanz der Endpunkte** ~~lassen~~ **machen trotz der errechneten** Richtung eines Großteils der Effekte zu den untersuchten Interventionen **eine Aussage über einen möglichen Nutzen oder Schaden sehr unsicher**. ~~nicht für einen gesicherten Nutzen aus dem lassen jedoch den Schluss zu, dass nicht dokumentierte ME/CFS-spezifische~~

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	~~Schadensereignisse die Ergebnisse der Studien in Gänze infrage stellen könnten~~ Die relativ kurze Dauer der errechneten Effekte sowie die insgesamt sehr geringen errechneten Effektgrößen vor dem Hintergrund einer fehlenden Verblindung geben nicht die erforderliche große Sicherheit über Aussagen zu einem möglichen Schaden. Vor dem Hintergrund von augenscheinlichen Hinweisen von zunehmender Behinderung nach GET wiegt das Risiko eines Schadens größer als der sehr schwache Anhaltspunkt für einen möglichen Nutzen dieser Intervention. [Dies ist auch für den entsprechenden Abschnitt im Kapitel 6 zu berücksichtigen und dieser entsprechend zu ändern.).
	Anmerkung: [Weitere Anmerkungen Änderungsvorschläge sind in Arbeit und werden ggf. nachgereicht.] Vorgeschlagene Änderung:

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. *Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für ME/CFS zum Vorbericht*, Dokumenation der öffentlichen Anhörung, IQWiG

2. *Stellungnahme zum Vorbericht*, Dokumenation der öffentlichen Anhörung, IQWiG

3. *Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.1*, Dokumentation der öffentlichen Anhörung, IQWiG

4. *Allgemeine Methoden Version 6.1*. IQWiG; 2022. Accessed November 22, 2022. https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf

5. *Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims*. U.S. Food and Drug Administration; 2009. Accessed November 8, 2022. https://www.fda.gov/media/77832/download

6. Haywood KL, Staniszewska S, Chapman S. Quality and acceptability of patient-reported outcome measures used in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME): a systematic review. *Qual Life Res*. 2012;21(1):35-52. doi:10.1007/s11136-011-9921-8

7. Morriss R, Wearden A, Mullis R. Exploring the validity of the chalder fatigue scale in chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res*. 1998;45(5):411-417. doi:10.1016/S0022-3999(98)00022-1

8. Davenport TE, Stevens SR, Baroni K, Mark Van Ness J, Snell CR. Reliability and validity of Short Form 36 Version 2 to measure health perceptions in a sub-group of individuals with fatigue. *Disabil Rehabil*. 2011;33(25-26):2596-2604. doi:10.3109/09638288.2011.582925

9. Science for ME working group, Submission to the public review on Common Data Elements for ME/CFS: Concerns with the proposed measure of post-exertional malaise, https://www.s4me.info/attachments/pem-cde-submission-from-s4me-pdf.1640/, Appendix: https://www.s4me.info/attachments/pem-cde-submission-from-s4me-appendix-2-2-pdf.1641/

10. Edwards, Jonathan, Outcome Measures for ME/CFS Trials, Brief Memo, edited from Memo for UK governmental working party, 2022, Research Working Group, UK Government Department of Hehttps://forward-me.co.uk/dhsc-task-group-updates/alth and Social Care (DHSC), Delivery Plan for ME/CFS

11. Stellungnahme der EMEC zum Vorbericht, https://europeanmecoalition.com/wp-content/uploads/2022/11/EMEC_IQWiQ-Stellungnahme_final-version.pdf

12. McPhee G, Baldwin A, Kindlon T, Hughes BM. Monitoring treatment harm in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A freedom-of-information study of National Health Service specialist centres in England. Journal of Health Psychology. https://doi.org/10.1177/1359105319854532

A.2.5 Carius, Sandra

Autorinnen und Autoren

- Bork, Mikhail
- Brönnimann, Andrea
- Carius, Sandra
- Griesel, Christina
- Griesel, Olaf
- Marschke, Maike
- Schindler, Cordula
- Schlenter, Ulrike
- Schmitz, Ulrike
- Stowasser, Andreas
- Stowasser, Charlotte
- Stowasser, Christine

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Carius, Dr. Sandra
Bork, Mikhail
unterstützt von:
Schindler, Cordula
Stowasser, Christine
Stowasser, Dr. Andreas
Stowasser, Charlotte
Schmitz, Dr. Ulrike
Griesel, Christina
Griesel, Olaf
Brönnimann, Andrea
Marschke, Maike
Schlenter, Ulrike
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:** ☒ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

[redacted] haben wir inzwischen einen tiefen Einblick in die tatsächliche Versorgungslage erhalten und waren erschüttert über die Vernachlässigung und Verharmlosung der Krankheit, die bestehende Unkenntnis, die häufigen Nicht- oder Fehldiagnosen und entsprechende Nicht- oder Fehlbehandlungen. Schicksale, bei denen falsche Behandlungen zu dauerhaften schweren Verschlechterungen und damit zu Folgeerkrankungen und zu gravierenden Einschnitten in die Lebensplanung geführt haben, kennen wir inzwischen aus Selbsthilfegruppen zuhauf.

Wir haben selbst die Erfahrung gemacht, dass eine bestehende Belastungsintoleranz erhebliche Schwierigkeiten bereits bei vielen Behandlungen bereitet, die z.B. eine Anreise oder aktive Teilnahme erfordern. Die bestehenden kurativen oder rehabilitativen Konzepte mit aktivierend ausgerichteten Elementen sind unseres Erachtens daher grundsätzlich nicht geeignet, Patientinnen und Patienten mit ME/CFS zu behandeln, da sie dem bestehenden Symptom der Belastungsintoleranz zuwiderlaufen. Das IQWiG selbst hat die postexertionelle Malaise (PEM), also der Zustandsverschlechterung aufgrund Belastungsintoleranz, sowie die hieraus folgende Notwendigkeit des Pacings – der gezielten Vermeidung einer Überlastung und einer PEM – in seinem Vorbericht anerkannt. **Daher bedarf es grundlegend neuer Konzepte, welche das krankheitsbedingte Symptom der Belastungsintoleranz nicht ignorieren, sondern als Kernsymptom berücksichtigen.** Dies gilt aus unserer Erfahrung insbesondere auch für leicht oder moderat Betroffene, bei denen allzu oft eine Zustandsverschlechterung in Chronifizierung und schwerer Behinderung endet.

Die vom Institutsleiter Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Windeler vorgebrachte Möglichkeit für Betroffene, eine Aktivierungstherapie auch ablehnen zu können, oder bei Zustandsverschlechterung abzubrechen, hilft nicht weiter. Denn oft können Betroffene vorher selbst nicht einschätzen, ob sie die spezifische Belastung tolerieren. Werden aber künftig vor allem Aktivierungstherapie (GET) und kognitive Verhaltenstherapie (CBT) mit therapeutischer Zielsetzung als Standardtherapien mit dem Qualitätssiegel des IQWiG empfohlen, werden sie selbstverständlich von Ärztinnen und Ärzten verordnet und von Betroffenen in Anspruch genommen. Oft verhindert dann aber selbst der Abbruch der Leistungen nicht mehr das Abrutschen in eine länger andauernde oder dauerhafte schwere Zustandsverschlechterung. Insofern sollte der Grundsatz des Pacings ohne Ausnahme bei allen Therapien im Vordergrund stehen und nicht mit aktivierenden Maßnahmen ins Gegenteil verkehrt werden. Insofern verwirrt, dass der Vorbericht des IQWiG in Bezug auf GET und CBT bisher kaum Nebenwirkungen abbildet.

Im Hinblick auf die kognitive Verhaltenstherapie (CBT) mit therapeutischer Zielsetzung, also dem Ziel der Besserung der Krankheitssymptome, bleibt zu erwähnen, dass eine solche Zielsetzung dem Grundsatz widerspricht, dass es sich bei ME/CFS um eine somatische Erkrankung handelt (siehe WHO ICD-10 G93.3). Das IQWiG selbst erkennt in seinem Vorbericht an, dass es sich bei ME/CFS um eine körperliche Krankheit handelt und schließt damit eine psychische Verursachung aus. Eine Therapie, die nicht helfen kann, sondern belastet und auf falschen Heilungsannahmen beruht, wiederspricht nicht zuletzt dem Grundsatz des Pacings. Pacing wird vom IQWiG selbst als wichtige Strategie zur Verhinderung der (PEM) anerkannt. Auch hierin besteht ein grundsätzlicher Widerspruch. Zu unterscheiden ist allerdings eine Psychotherapie mit dem Ziel der Vermeidung von z.B. psychischen Folgeerkrankungen, zur Krankheitsbewältigung und Unterstützung des

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
Pacings, welche folgerichtig unter Beachtung der Belastbarkeit der Betroffenen eine sehr wesentliche Rolle bei der Behandlung von ME/CFS spielen sollte. Eine grundlegende Neuausrichtung von Therapieangeboten an das Kardinalsymptom der Belastungsintoleranz erfordert auch **neue Begriffe, welche das Verständnis einer therapeutischen Ausrichtung unter Berücksichtigung der Belastungsintolleranz wiederspiegeln**. Der Begriff „Aktivierung“ oder „Aktivierungstherapie“ kann leicht so verstanden werden, dass Patientinnen und Patienten bisher (nur) zu inaktiv waren und eine (körperliche) Aktivierung eine Besserung bringen kann. Die Betroffenen haben aber offenbar weit überwiegend die schmerzliche Erfahrung gemacht, dass genau das Gegenteil der Fall ist (s.o). Deshalb bedarf es parallel zur Neuausrichtung der Konzepte auch neuer Begrifflichkeiten, nicht zuletzt auch deshalb, um den begründeten Bedenken und Ängsten von Betroffenen vorzusorgen. Gerade weil die Erkrankung so wenig erforscht ist, sollte es umso mehr und ganz wesentlich auf die **Erfahrungen und Bedenken von Betroffenenverbänden** und von solchen **Ärztinnen und Ärzten** ankommen, die diese Patientinnen und Patienten oft behandeln oder zum Krankheitsbild aktuell forschen. Auf den belegten (aber wohl offenbar teils mangelhaften, teils überholten oder zweifelhaften) wissenschaftlichen Kenntnisstand kann es daher nicht entscheidend ankommen, wenn Empfehlungen für schwer kranke Menschen abgegeben werden, für die bisher keinerlei ursächliche Therapieangebote bereitgehalten werden. Daher schließen wir uns insbesondere den bereits eingereichten Stellungnahmen der Initiative ME/CFS Freiburg (1), und des fatigatio e.V. (2) sowie dem offenen Brief der führenden internationalen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler (3) an, in welchem an das IQWiG appelliert wird, seine Empfehlungen zur kognitiven Verhaltenstherapie (CBT) mit therapeutischer Zielsetzung und Aktivierungstherapie (GET) zu überdenken. Zudem verweisen wir auf die kurzfristige Erhebung der Deutschen Gesellschaft für ME/CFS e.V. unter den Mitgliedern der Deutschen Gesellschaft für ME/CFS zu deren Erfahrungen mit Aktivierungstherapien vom 2. November 2022 (4).
Zusammenfassend fordern wir übergreifend das IQWiG auf, in seinem Abschlussbericht in geeigneter Weise einen Impuls zu setzen für: - **den Bedarf grundlegend neuer Therapiekonzepte mit neuen Begriffen, die die Belastungsintoleranz als Kernsymptom hinreichend berücksichtigen bzw. wiederspiegeln und** - **die angemessene Anerkennung der gewichtigen Bedenken von Betroffenenverbänden und von erfahrenen behandelnden und international forschenden Ärztinnen und Ärzten.**

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
4.2.2.5 (ab S.24)	Anmerkung: Im Hinblick auf die Prävalenz der Erkrankung ME/CFS schließen wir uns den Stellungnahmen der Initiative ME/CFS Freiburg (1), und des fatigatio e.V. (2) an. Vorgeschlagene Änderung: Anpassung der Angaben zur Prävalenz
4.3.2 (ab S. 29) 4.3.2.1.1 (S. 44f.)	Anmerkung: In Bezug auf die Empfehlung von GET und KVT/CBT sowie in Bezug auf die methodischen Widersprüche in den vom IQWiG herangezogenen Studien schließen wir uns den Stellungnahmen - der Initiative ME/CFS Freiburg (1), und - des fatigatio e.V. (2) an. Ferner verweisen wir auf - den offenen Brief der führenden internationalen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler (3), in welchem an das IQWiG appelliert wird, seine Empfehlungen zur kognitiven Verhaltenstherapie (CBT) mit therapeutischer Zielsetzung und Aktivierungstherapie (GET) zu überdenken und - die kurzfristige Erhebung der Deutschen Gesellschaft für ME/CFS e.V. unter den Mitgliedern der Deutschen Gesellschaft für ME/CFS zu deren Erfahrungen mit Aktivierungstherapien vom 2. November 2022 (4). Hierzu ergänzend halten wir eine umfassende Darstellung möglicher Nebenwirkungen von Aktivierungstherapie (GET) und kognitiver Verhaltenstherapie (CBT) mit therapeutischer Zielsetzung für erforderlich. Vorgeschlagene Änderung: umfassende Darstellung möglicher Nebenwirkungen von Aktivierungstherapie (GET) und kognitiver Verhaltenstherapie (CBT) mit therapeutischer Zielsetzung

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

(1) Stellungnahme der Initiative Freiburg vom 26.11.2022 (liegt dem IQWiG vor)
(2) Stellungnahme des Fatigatio e.V. (liegt dem IQWiG vor)

(3) Offener Brief führender internationaler Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler (https://www.mecfs.de/offener-brief-an-das-iqwig/, zuletzt aufgerufen am 27.11.2022)
(4) Erhebung der Deutschen Gesellschaft für ME/CFS e.V. unter den Mitgliedern der Deutschen Gesellschaft für ME/CFS zu deren Erfahrungen mit Aktivierungstherapien vom 2. November 2022 (https://www.mecfs.de/aktivierung-bei-mecfs/, zuletzt aufgerufen am 27.11.2022)

A.2.6 Dahrendorf, Sibylle

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

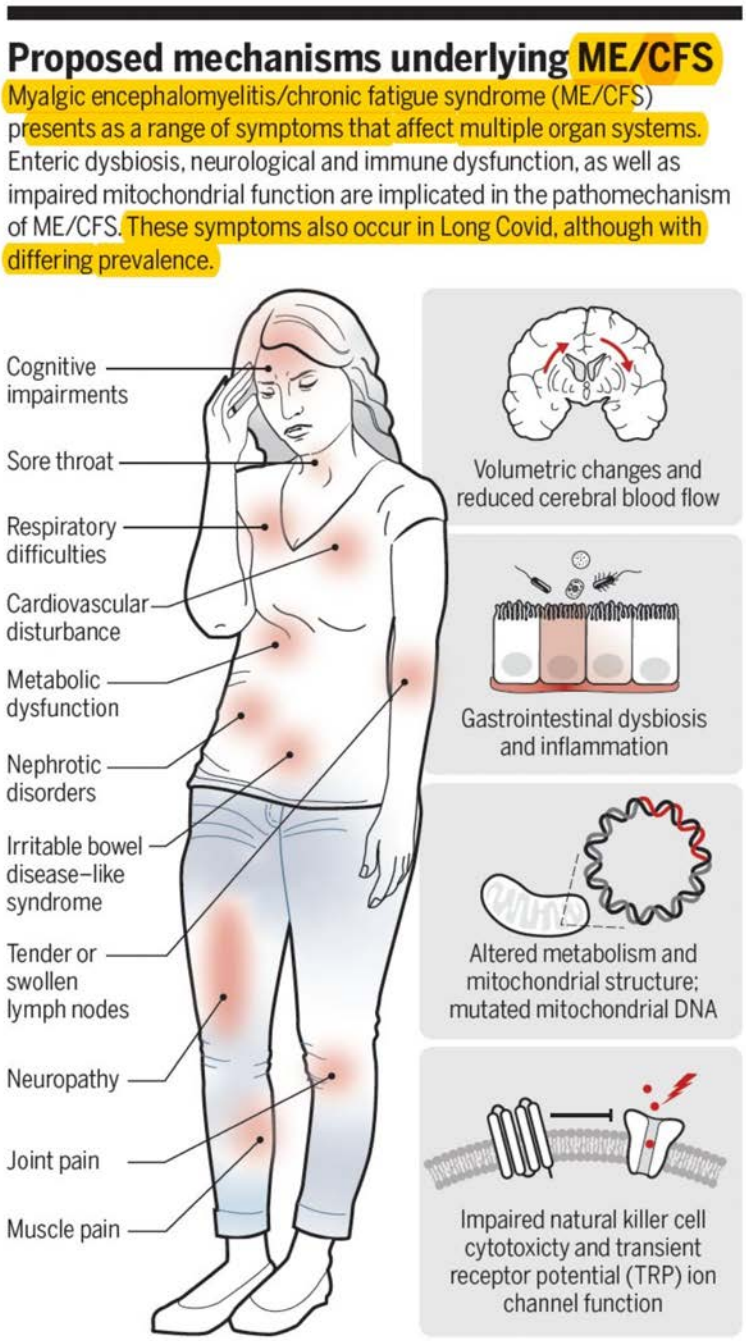
Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Sibylle Dahrendorf, Berlin 4.11.2022, ergänzt am 22.11.2022
Dokument enthält 22 (24 mit den ersten beiden) Seiten, inclusive Quellenangaben
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:** ☒ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

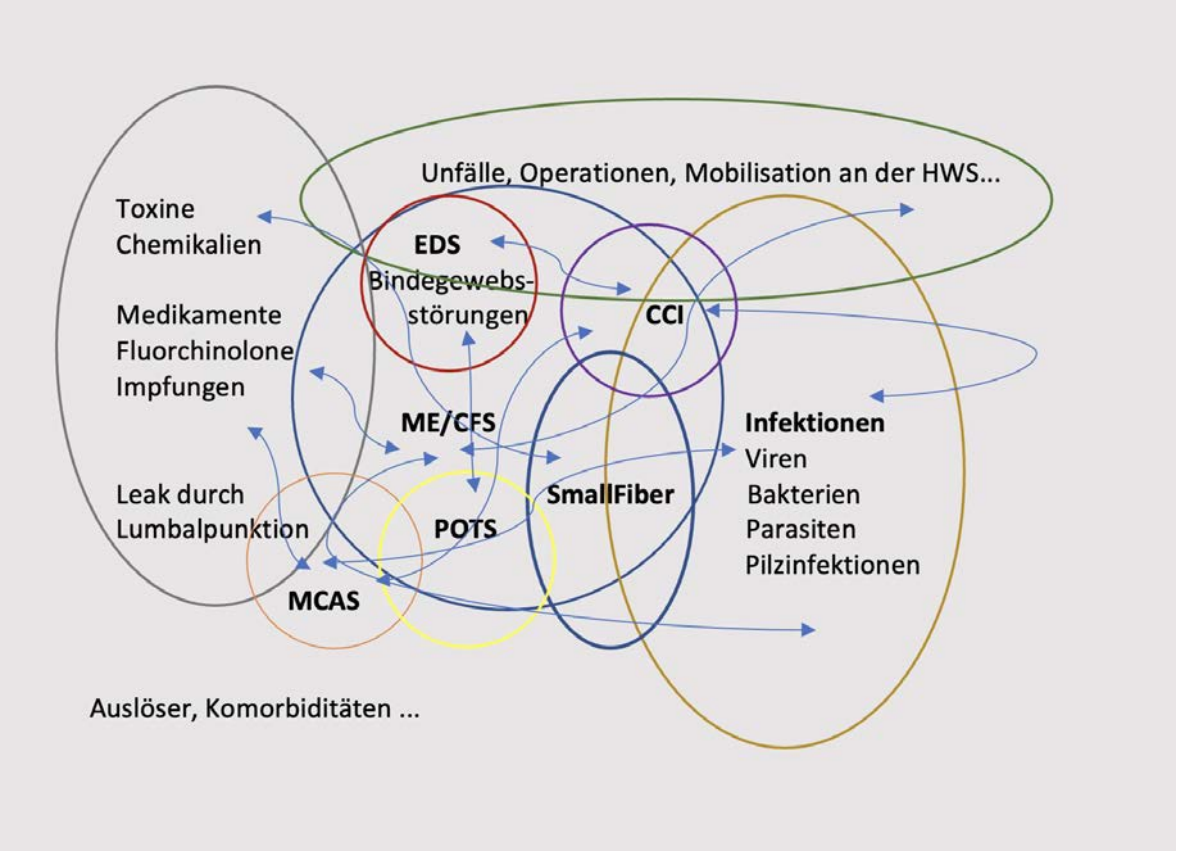
https://www.science.org/doi/10.1126/science.abo1261



UNDERSTANDING MYALGIC ENCEPHALOMYELITIS
MYALGIC ENCEPHALOMYELITIS AND LONG COVID HAVE OVERLAPPING PRESENTATION
SONYA MARSHALL-GRADISNIK AND NATALIE EATON-FITCH

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Grafik: mögliche Auslöser, Komorbiditäten und Überlappungen



„She (Beth Pollack) says that people with ME/CFS commonly develop a group of illnesses including autonomic dysfunction and POTS, mast cell activation syndrome, connective tissue disorders, small fiber neuropathy, autoimmune conditions, and more, and that these illnesses are often interrelated. I would propose that given that many of these highly comorbid conditions are also frequently undiagnosed or misdiagnosed, the 84-to-97 percent statistics may perhaps even be underestimates," says Pollack."

"Sie (Beth Pollack) sagt, dass Menschen mit ME/CFS häufig eine Gruppe von Krankheiten entwickeln, darunter autonome Dysfunktion und POTS, Mastzellaktivierungssyndrom, Bindegewebserkrankungen, Small-Fiber- Neuropathie, Autoimmunerkrankungen und mehr, und dass diese Krankheiten oft zusammen hängen. Angesichts der Tatsache, dass viele dieser hochgradig komorbiden Erkrankungen auch häufig nicht diagnostiziert oder falsch diagnostiziert werden, würde ich vorschlagen, dass die Statistik von 84 bis 97 Prozent vielleicht sogar zu niedrig angesetzt ist", sagt Pollack."

Quelle: Will Long COVID Research Provide Answers for Poorly Understood Diseases Like ME/CFS? by Isabella Backman https://medicine.yale.edu/news-article/will-long-covid-research-provide-answers-for-poorly-understood-ailments-like-chronic- fatigue/

Allgemeine Anmerkungen: zu GET / CBT NICE Guidelines

Im Oktober 2021 wurden die neuen Nice Guidelines veröffentlicht:

Diese haben eindeutig GET und CBT aus den Therapieempfehlungen gestrichen. Und zwar für jeden Schweregrad der Erkrankung. Also auch für die als „mild‘ oder „moderat“ bezeichneten Fälle. GET, also Aktivierungstherapie geht mit irreversiblen Schädigungen einher. Minimale Belastung, körperlich und kognitiv, haben dramatische Folgen für die Betroffenen, nämlich die der Zustandsverschlechterung. Hier ist es dringend angezeigt, Ihre Empfehlung, für die es keinerlei Evidenz gibt, zurückzuziehen. Sie schreiben selbst, dass kein Anhaltspunkt für einen Nutzen von GET / CBT vorliegt. Ferner schreiben Sie „Eine Nutzenaussage für die Anwendung der CBT bzw. GET bei Patientinnen und Patienten mit höherem ME/CFS Schwergerad ist auf aufgrund fehlender Daten nicht möglich.“ Das gleiche gilt auch für das von Ihnen angeführte „Lightning Programm/ Prozess“.

DENN:
„Graded Exercise no longer to be offered!”

Quellen: Health, ME/CFS, Myalgic Enzephalomyeletis, by Brian Hughes, Link,
https://thesciencebit.net/2022/10/24/another-look-at-the-new-nice-guideline-for-me-cfs/
Nice Guideline:
https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/evidence

Zustandsverschlechterung durch Belastung, auch als PEM oder PENE bezeichnet, ist ein wesentliches diagnostisches Kriterium für ME/CFS. Ihre Empfehlung ist also nicht nur kontraindiziert, sondern führt sich selbst ad absurdum. PEM = Post-Exertional Malaise
PENE = Post-Exertional Neuroimmune Exhaustion BEDEUTET Zustandverschlechterung mit/durch/nach Belastung.

Weitere Studien (hier nur eine Auswahl angefügt):

- Deconditioning does not explain orthostatic intolerance in ME/CFS (myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome) van Campen, C.(Linda) M.C., Rowe, P.C. & Visser, F.C. J Transl Med 19, 193 (2021). https://doi.org/10.1186/s12967-021-02819-0

https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-021-02819- 0?fbclid=IwAR3yCzJeDmmlCIC0_GB-Aflja7d7YZqFWgaDIjddZa5KM3_dD9S4O7kEfNc

Konklusion: „Diese Studie zeigt, dass bei ME/CFS-Patienten eine orthostatische Intoleranz vorliegt, wie sie bei kardiopulmonalen Belastungstests definiert wurde, die nicht durch Dekonditionierung verursacht ist. Ein ungewöhnlich hoher Rückgang im zerebralen Blutfluss während orthostatischer Belastung war bei allen ME/CFS-Patienten vorhanden, unabhängig von ihrer %Spitzen-VO2-Ergebnisse bei kardiopulmonalen Belastungstests»“

Insights From Invasive Cardiopulmonary Exercise Testing of Patients With Myalgic Encephalomyelitis/ Chronic Fatigue Syndrome (IKKE 2-DAGERS TEST!)

Phillip Joseph, MD, Carlo Arevalo, MD, Rudolf K.F. Oliveira, MD, PhD, Mariana Faria- Urbina, MD, Donna Felsenstein, MD, Anne Louise Oaklander, MD, PhD, David M. Systrom, MD PII: S0012-3692(21)00256-7,DOI:https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.01.082 Reference: CHEST 4020, To appear in: CHEST Received Date: 22 September 2020,

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Revised Date: 22 January 2021, Accepted Date: 29 January 2021
https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(21)00256-7/abstract?fbclid=IwAR1PucGcap4HshTpnVwPJLExUS1R5oMaZA_lMuc1NY2Fcwoqh6dS dzhuToI https://www.researchgate.net/profile/Rudolf-Oliveira/publication/349183533_Insights_From_Invasive_Cardiopulmonary_Exercise_Testing_of_Patients_With_Myalgic_EncephalomyelitisChronic_Fatigue_Syndrome/links/6029db b4a6fdcc37a8290d7f/Insights-From-Invasive-Cardiopulmonary-Exercise-Testing-of- Patients-With-Myalgic-Encephalomyelitis-Chronic-Fatigue-Syndrome.pdf?origin=publication_detail

Konklusion: „Diese Ergebnisse identifizieren zwei Arten von peripherer neurovaskulärer Dysregulation die biologisch plausible Mitwirkende an ME/CFS-Belastungsintoleranz sind – verminderter Qc [Cardiac Ausgang] durch einen gestörten venösen Rückfluss und eine gestörte periphere Sauerstoffextraktion. Bei Patienten mit Small-Fiber-Pathologie, neuropathische Dysregulation, die eine mikrovaskuläre Dilatation verursacht, kann die Anstrengung einschränken durch Ableitung von sauerstoffreichem Blut aus Kapillarbetten und Reduzierung des Herzrückflusses“.

Comparing Idiopathic Chronic Fatigue and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) in Males: Response to Two-Day Cardiopulmonary Exercise Testing Protocol, C. (Linda) M. C. van Campen and Frans C. Visser, Healthcare 2021, 9(6), 683; https://doi.org/10.3390/healthcare9060683 (registering DOI), Received: 22 April 2021 / Revised: 3 June 2021 / Accepted: 3 June 2021 / Published: 5 June 2021

https://www.mdpi.com/2227-9032/9/6/683

Conclusion/Main finding: „This study confirms that male ME/CFS patients have a reduction in exercise capacity in response to a second-day CPET. These results are similar to published results in male ME/CFS populations. Patients diagnosed with ICF show a different response on day 2, more similar to sedentary and healthy controls“.

“Do not offer people with ME/CFS physical activity or exercise programmes that use fixed incremental increases, based on deconditioning and exercise avoidance theories as perpetuating ME/CFS”

NICE guideline [NG206] ‘Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management’

Published: 29 October 2021

NICE National Institute for Health and Care Excellence

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

„**Myalgische Enzephalomyelitis / Chronisches Fatigue Syndrom (ME/CFS)** ist eine Erkrankung, die sowohl Störungen des Zentralnervensystems (ZNS), des Immunsystems, des Zellenergiestoffwechsels als auch Störungen des Ionentransports sowie Herz-Kreislauf-Probleme aufweist, ferner gastrointestinale Störungen, kognitive Beeinträchtigungen, Myalgien, also Muskel- aber auch Gelenkschmerzen miteinschließt und mit orthostatischer Intoleranz zusammenhängt sowie mit Entzündungen und Störungen der angeborenen Immunität.“ (Quelle: Santa Rasa, Zaiga Nora-Krukle, Nina Henning, Eva Eliassen, Evelina Shikova, Thomas Harrer, Carmen Scheibenbogen, Modra Murovska, Bhupesh K. Prusty in Chronic viral infections in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS), Link: https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-018-1644-y)

Charakteristisch für ME/CFS ist die anhaltende Verstärkung der Symptome nach oder mit geringer körperlicher oder geistiger Anstrengung bzw. Belastung, also die krankhafte Unfähigkeit bei Bedarf ausreichend Energie zu produzieren. Diese Belastungsintoleranz wird auch Post-Exertional Malaise (PEM) oder Post-Exertional Neuroimmune Exhaustion (PENE) genannt und führt zu ausgeprägter Schwäche, Muskelschmerzen, grippalen Symptomen, Herzrasen, Zittern u.v.m., in jedem Fall zu einer Verschlechterung des Gesamtzustands. Typischerweise kann die Verschlechterung des Zustandes schon nach sehr geringer Belastung auftreten. Das Aktivitätsniveau ist dementsprechend massiv eingeschränkt. Kleine Aktivitäten wie Zähneputzen, der Versuch sich etwas zu essen zu machen, Duschen sowie einfache Haushaltstätigkeiten verschlimmern vorhandene Beschwerden oder lösen andere aus. Einfachste Tätigkeiten sind nicht mehr möglich. Mittelschwer Betroffene können oft noch Besorgungen im Supermarkt erledigen oder kürzere Spaziergänge unternehmen, erleben aber anschließend tagelange Verschlechterung, die sie zur Bettruhe zwingen. Viele erholen sich auch davon nicht mehr. Für Schwerstbetroffene kann die Post-Exertional Malaise bereits durch das Umdrehen im Bett oder die Anwesenheit einer weiteren Person im Raum ausgelöst werden. Die Post-Exertional Malaise tritt oft mit Zeitverzögerung auf. Eine große Gruppe von Patienten ist auf einen Rollstuhl angewiesen und viele sind ans Haus oder vollständig ans Bett gebunden.

Quellen:

Santa Rasa, Zaiga Nora-Krukle, Nina Henning, Eva Eliassen, Evelina Shikova, Thomas Harrer, Carmen Scheibenbogen, Modra Murovska, Bhupesh K. Prusty in Chronic viral infections in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS), Link: https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-018-1644-y

Myalgic encephalomyelitis, chronic fatigue syndrome: An infectious disease, R.A. Underhill,https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987715003825?via%3Dih ub

Deutsche Gesellschaft für ME/CFS e.V, https://www.mecfs.de/was-ist-me-cfs/

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Allgemeine Anmerkungen zu Symptomen/Bandbreite/Schwere:

Die Liste der Symptome bei ME/CFS ist sehr lang und niederschmetternd. Die multi-systemischen Beschwerden beeinflussen jeden Aspekt des Lebens. Mehr als die Hälfte der Betroffenen sind nicht mehr arbeitsfähig, Kinder nicht in der Lage in die Schule zu gehen. Folgende Auflistung der Symptome orientiert sich an den Kanadischen Konsenskriterien für ME/CFS und an der Internationalen Konsensleitlinie für Ärzte. Nicht jeder ME/CFS-Betroffene hat alle Symptome. Vorkommen, Art und Intensität variieren. Hier ein Ausschnitt, da die Aufzählung in Ihrem Bericht unzureichend ist:

Quellen:

https://cfc.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/kompetenzzentren/cfc/Landing_Pag e/
Kanadische_Kriterien_mitAuswertung.pdf
https://www.me-international.org/uploads/1/2/7/6/127602984/ ic_primer_german_translation.pdf

Kernsymptom:

Post-Exertional Malaise (PEM) - Post-Exertional Neuroimmune Exhaustion (PENE) Zustandsverschlechterung nach und mit Belastung, auch Belastungsintoleranz genannt, krankhafte Entkräftung, Verschlimmerung mit Belastung

Orthostatische Intoleranz / Posturales Tachykardie Syndrom / Symptome der Fehlfunktionen des autonomen Nervensystems: Tachykardie (Herzrasen, Herzratenanstieg, Herzaussetzer), Blutdruckentgleisung. Dreh- und Lagerungsschwindel, Atemnot (zentrale Apnoe, Dyspnoe = „Lufthunger“) Sehstörungen, extreme Blässe, Synkopen (Ohnmacht), Darmstörung, Blasenstörung

Schmerzen: Gelenk-, Muskel-, Sehnen-, Kopf-, Nacken- und Nervenschmerzen (zu Nervenschmerzen bitte siehe SmallFiber), Muskelzuckungen, ‚pins and needles’

Neurologische/kognitive Symptome: Motorische Störungen, Lähmungen

Brainfog, Einschränkung des Denkvermögens bis hin zum Verlust des Kurzzeitgedächtnisses, Wortfindungsstörungen, Konzentrationsstörungen, Sensibilitäts- und Wahrnehmungsstörungen, Reizüberflutung/Reizempfindlichkeit

Schlafstörungen: Gestörte Schlafmuster, Einschlafstörungen und Durchschlafstörungenveränderter Tag-Nacht-Rhythmus, nicht erholsamer, unruhiger Schlaf
Neuroendokrine Symptome: gestörte Anpassung der Körpertemperatur, Verlust thermostatischer Stabilität, Schwitzen, fiebriges Gefühl, aber auch Schwitzunfähigkeit, Frieren, schlechte Verträglichkeit von Hitze und Kälte, kalte Hände oder Füße

Immunologische Symptome: grippeähnliche Symptome, schmerzhafte oder geschwollene Lymphknoten, Halsschmerzen

Allergien, Überempfindlichkeit sowie Unverträglichkeit von Nahrungsmitteln, Medikamenten oder Chemikalien u.v.m. (dazu siehe bitte auch Komorbiditäten)

Alllgemeine Anmerkungen zu Auslösern:

Infektiöse und nicht infektiöse Trigger. Die Liste der von Ihnen angeführten Auslösern ist unvollständig. Trigger beschränken sich keineswegs auf infektiöse Auslöser. Auch ist es nicht richtig, dass bei schleichenden Krankheitsprozessen, die ebenso kennzeichnend sind, wie ein punktueller Krankheitsbeginn‘ keine Auslöser auszumachen sind. Eine detaillierte Anamnese, die im Praxisalltag fehlt, kann meistens Auskunft über Auslöser geben, auch wenn diese schon länger zurückliegen. Verbindungen können also durchaus auch rückwirkend aufgezeigt werden.

Oft - aber durchaus nicht immer (!) - steht ein Infekt oder mehrere Infektionen am Beginn der multisystemischen Erkrankung. Hierbei wird auch eine Reaktivierung endogener Viren (etwa u.a. EBV oder anderer humaner Herpesviren, aber auch Entero- und Retroviren), die sekundär zur Immunaktivierung beitragen, diskutiert. Einer der Hypothesen der Chronifizierung von ME/CFS ist also die der reaktivierten und persistierenden Infektionen. Dies gilt jetzt auch bei LongCovid Betroffenen.

Quellen:

Herbert Renz-Polster, Wolfgang Broxtermann & Uta Behrends, Myalgische Enzephalomyelitis / Chronisches Fatigue-Syndrom (ME/CFS) Chronische Erschöpfung bedeutet nicht, einfach nur müde zu sein https://link.springer.com/article/10.1007/s15014- 022-4043-z

R.A.Underhill
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987715003825?via%3Dihub

Amy Proal, Michael van Elzakker: Pathogens Hijack Host Cell Metabolism: Intracellular Infection as a Driver of the Warburg Effect in Cancer and Other Chronic Inflammatory Conditionshttps://ij.hapres.com/htmls/IJ_1341_Detail.html

Nuno Sepúlveda , João Malato, Franziska Sotzny, Carmen Scheibenbogen et al.

Revisiting IgG Antibody Reactivity to Epstein-Barr Virus in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome and Its Potential Application to Disease Diagnosis

https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2022.921101/full

Amy Proal, Michael van Elzakker, Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms, https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2021.698169/full

Nicht nur Virusinfektionen sind bekannte Trigger, sondern auch bakterielle - darunter auch Borreliose inclusive Co-Infektionen, - die im Praxialltag sehr oft übersehen oder fehldiagnostiziert werden, - und auch parasitäre Infektionen sowie Pilzinfektionen. Siehe auch dazu unten, unter infektiöse Trigger.

Quellen:

Amy Proal, Trevor G Marshall, Paul James Albert, Link: https://www.researchgate.net/publication/226416035_Autoimmune_Disease_and_the_Hu man_Metagenome

Amy Proal, Trevor G Marshall, Link: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2018.00373/full

Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non viral pathogens: prospective cohort study, Link: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1569956/

Der Krankheitsverlauf kann schleichend geschehen, aber auch punktuell beginnen. Bezüglich des Krankheitsmechanismus wird - als eine von vielen Möglichkeiten - eine Autoimmunreaktion bzw. Fehlreaktionen des Immunsystems diskutiert: Herausgefunden wurde, dass bestimmte Autoantikörper bei Betroffenen auftreten, (in Ihrem Vorbericht erwähnt) die sich gegen das eigene System richten. Diese Autoantikörper haben u. a. Einfluss auf das autonome Nervensystem und auf die Gefäßregulation. Seit Frühjahr 2020 hat sich der Begriff LongCovid eingeprägt. Er beschreibt die andauernde Entkräftung sowie das Auftreten zahlreicher schwerer Symptome sowie Komorbiditäten (mehr dazu siehe unten) ebenfalls nach einer SARS- CoV-2 Infektion.

Viele Long Covid-Betroffene weisen das Vollbild von ME/CFS auf. Die erwähnten Autoantikörper tauchen auch hier auf. Ferner kommen Schädigungen der Gefäßwände, Mikrothromben, sogenannte ‚Microclots', hyperaktivierte Blutplättchen und die nicht angemessene Verformbarkeit der roten Blutkörperchen sowie dementsprechend eine gestörte Mikrozirkulation als mögliche zugrundeliegenden Krankheitsmechanismen in Frage. Die Erklärungsansätze schließen sich gegenseitig nicht aus.

Quellen: Prof. Carmen Scheibenbogen, Klaus Wirth, A Unifying Hypothesis of the Pathophysiology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): Recognitions from the finding of autoantibodies against ß2-adrenergic receptors, https:// www.sciencedirect.com/science/article/pii/ S1568997220300823

Scientists haven't figured out long Covid. Here are 5 of their best hypotheses.From disturbing the gut microbiome to lingering in the brain, there are many ways the coronavirus might cause lasting symptoms. By Julia Belluz, https://www.vox.com/22369734/long-hauler-covid-vaccine

How Long Covid exhaust the body, Josh Keller
https://www.nytimes.com/interactive/2022/02/19/science/long-covid-causes.html

Will Long COVID Research Provide Answers for Poorly Understood Diseases Like ME/CFS? by Isabella Backman,
https://medicine.yale.edu/news-article/will-long-covid- research-provide-answers-for-poorly-understood-ailments-like-chronic-fatigue/

Massimo Nunes, Arneaux Kruger, Amy Proal, Douglas Kell, Etheria Pretorius
The occurrence of hyperactivated platelets and fibrinaloid microclots in Myalgic Encephalomyelitis/ Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)

Weitere Auslöser: Als weitere Auslöser von ME/CFS sind ferner Unfälle, Operationen bekannt. Hier fehlt insbesondere die Datenerhebung, welche Operationen und welche Medikationen damit verbunden sind. Auch Impfungen, z.B. Post- Vac-Syndrom sowie Medikamentenschädigungen sind bekannt, darunter spielen Fluorchinolone eine Rolle. Fluorchinolone sind Reserve- bzw. Panzerschrankantibiotika, - inzwischen aufgrund starker Nebenwirkungen für die systemische Anwendung bei Infektionen mit einem Rote-Hand-Brief versehen - werden immer noch zu leichtfertig bei Infektionen aller Art verschrieben. Sie können u.a. zu Zell- (Mitochondrien), Kollagen- und Nervenschädigungen führen, auch das Mastzell-Aktivierungssyndrom auslösen. Ebenso wurden in einer Studie über Fluorchinolone, Schädigungen der Gefäße sowie Gefäßinnenwände sowie die Veränderung von Blutzellen dokumentiert.

Schädigungen peripherer Nervenstrukturen sind grundsätzlichen durch viele Antibiotika möglich, hinzukommen axonale Schädigungen durch Störungen der DNA-Reparatur, des Zellmetabolismus oder der Mitochondrienfunktion.

Eine Studie aus Basel belegt dies und daran schliesst sich die bis heute unbeantwortete Frage an, wieviele ME/CFS Betroffene sind eigentlich durch Fluorchinolone geschädigt und vergiftet:

„These musculoskeletal adverse events may be fulminant and can result in surgery, but they may also years after fluoroquinolone use and may – at first sight – not be associated with this medication because of their lack of specificity. Other adverse events include **psychiatric complaints**, **hypoglycaemia** and **aortic aneurysms**. Furthermore, a **fatigue syndrome** can develop. Fluoroquinolones work through inhibition of bacterial topoisomerases. However, this inhibition is not specific and consequently human topoisomerases might be inhibited as well and, in particular, **human mitochondrial DNA is at risk of being altered.** Consequently, the use of fluoroquinolones, even if months to years ago, should always be considered as a cause."

Kathrin Bauschab, Gernot Bonkatbc, Fluoroquinolone antibiotics – what we shouldn't forget two years after the restriction by the European Commission, https://smw.ch/article/doi/smw.2022.w30126

Weitere Quellen:

Fluoroquinolone-Associated Disability FQAD: Pathogenese, Diagnostik, Diagnosekriterien von Dr. Stefan Pieper,

Ahmed Farid Al-Neklawy et al.. Does oral ciprofloxacin affect the structure of thoracic aorta in adult and senile male albino rats? A clue to fluoroquinolones-induced risk of aortic dissection, https://acbjournal.org/journal/view.html?spage=79&volume=55&number=1

J. Ryne Danielson, Neurotoxizität von Antibiotika, https://www.universimed.com/ch/article/infektiologie/neurotoxizitaet-von-antibiotika- 2101048

RX waring: Possible side effects from some antibiotics, https://muschealth.org/patients- visitors/news/2015/04/07/rx-warning-possible-side-effects-from-some-antibiotics

Joseph King, Fluoroquinolone Toxicity - Human DNA-adduct Findings,, 2014, Fluoroquinolone Antibiotics Propensity to Adduct to Human DNA - Fluoroquinolone Human DNA-adduct Testing and Findings - Phase-II testing, https://www.academia.edu/7562596/ Fluoroquinolone_Toxicity_Human_DNA_adduct_Findings?email_work_card=view-paper

Nur vier Tabletten, Artikel „DieZeit", 20.11.2022, https://www.zeit.de/gesundheit/2022-11/antibiotika-fluorchinolone-medikament-nebenwirkung

Als vermittelnde Mechanismen werden bei ME/CFS ohnehin Schädigungen der Mitochondrien - die „Kraftwerke unserer Zellen" - in Betracht gezogen.
In Untersuchungen wurden sowohl bei ME/CFS als auch LongCovid Patienten Anomalien tief in den Mitochondrien durch beispielsweise Muskelbiopsien ausfindig gemacht. Wahrscheinlich handelt es sich um erworbene Dysfunktionen, die selbst mit Autoimmunreaktionen zusammenhängen oder/und auf eine Infektion (z.b persistierende Viren) zurückzuführen aber auch durch Schädigungen von Medikamenten wie bspw. der Fluorchinolone zurückzuführen sind. Das bedeutet, die Mitochondrien können keine angemessenen Mengen an ATP produzieren, um den Bedarf in den Muskeln zu decken. Auch im Blut konnten in Studien mitochondriale Schädigungen - sogenannte Defragmentierungen - ausfindig gemacht werden.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Es gibt neben den Hinweisen auf Unterversorgungen und Dyfunktionen bei der Energiegewinnung in der Zelle, ebenso Hinweise auf Veränderungen im Hormonsystem, auch Hinweise auf veränderte Zusammensetzungen der Bakterien im Darm u.v.m.

Quellen:

Can our mitochondria help to beat long Covid? (Article contains David Systrom Mitochondria Research) https://www.theguardian.com/science/2022/jun/26/can-our- m i t o c h o n d r i a - h e l p - t o - b e a t - l o n g - c o v i d ? utm_term=Autofeed&CMP=twt_gu&utm_medium&utm_source=Twitter#Echobox=16 56250324

Bhupesh K. Prusty et al: Selective inhibition of miRNA processing by a herpesvirus-encoded miRNA, https://www.nature.com/articles/s41586-022-04667-4

Rahel S.König et al., The Gut Microbiome in Myalgic Encephalomyelitis (ME)/Chronic Fatigue Syndrome (CFS)

Maureen R. Hanson et al: Reduced diversity and altered composition of the gut microbiome in individuals with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome, https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-016-0171-4

Es können ferner Auffälligkeiten bei der Bildgebung des Gehirns gezeigt werden und genetische Komorbiditäten wie u.a. das Ehlers-Danlos-Syndrom (EDS) vorkommen. Als weiterer Auslöser, aber auch als Folge der Chronifizierung von ME/CFS gilt die Halswirbelsäulen-Instabilität, ausgelöst beispielsweise durch Unfälle, aber auch als Folge anhaltender Bindegewebsschwäche. Ferner sind immunologische genetische Prädispositionen von Bedeutung und natürlich alle denkbaren Kombinationen der genannten Faktoren. Nicht selten geht geradezu eine Verkettung verschiedener Trigger und „Schläge“ der Erkrankung ME/CFS voraus. Die Erkrankung kann schleichend verlaufen, auch sukzessive sich verschlechtern und durch mehrere Auslöser bedingt sein, aber auch durch einen ‚Schlag‘ auftreten.

Quellen:

Herbert Renz-Polster et al. , https://link.springer.com/article/10.1007/s15014-022-4043-z

Alan Hakim, Inge De Wandele, Chris O’Callaghan, Alan Pocinki, and Peter Rowe, Chronic Fatigue Syndrom in Ehlers Danlos Syndrome Hypermobile Type and Hypermobility Spectrum Disorder, https://www.ehlers-danlos.com/2017-eds-classification-non-experts/chronic-fatigue-ehlers-danlos-syndrome-hypermobile-type/

Allgemeine Anmerkungen zum Fehlen der Komorbiditäten in Ihrem Vorbericht

Aus dem oben gennannten ergibt sich die Notwendigkeit dringend auch auf Komorbiditäten einzugehen, was im Praxisalltag nicht nur fehlt, sondern auch auf Universitäten nicht gelehrt wird und in keiner medizinischen Leitlinie vorkommt. Zum Schaden der Erkrankten. ME/CFS ist immer noch nicht im universitären Lehrplan zu finden.

Nicht nur POTS (das posturale Tarchykardie Syndrom), das bei Ihnen in dem Vorbericht zwar Erwähnung findet, aber nicht ausreichend erläutert wird, sondern auch zahlreich weitere Komorbiditäten müssen unbedingt in die Bestandsaufnahme und Leitlinien aufgenommen werden. Hier im Folgenden die wichtigsten Komorbiditäten:

Zitat:

„Auf pathobiologischer Ebene ist ME/CFS nicht weniger komplex. In verschiedenen Studien wurde unter anderem über Hinweise auf zerebrale Hypoperfusion, zerebrale Hypertonie, autonome Dysregulation, muskuläre, metabolische und mitochondriale Dysfunktion, entzündliche Stimulation, Redox-Ungleichgewicht, Immunanomalien, Small-Fiber-Neuropathie und endotheliale Dysfunktion berichtet (Komaroff und Lipkin, 2021). Tatsächlich kann ME/CFS unterschiedlich als Enzephalopathie, Myopathie, Dysautonomie, Mitochondriopathie, Vaskulopathie oder Immunopathie beschrieben werden - was die Frage aufwirft, wie all diese „Pathologien“ zusammenpassen und welche vor- oder nachgelagert sind.“

Quelle u.a. Herbert Renz. Polster et al., The Pathobiology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: The Case for Neuroglial Failur https:// www.frontiersin.org/ articles/10.3389/fncel.2022.888232/full

ME/CFS zeigt ausführliche Überlappungen zu den Krankheitsbildern wie das posturale orthostatische Tachykardie (POTS) und Fibromyalgie, und bei etwa 50 % der Patienten mit POTS und Fibromyalgie wird über objektive Hinweise auf Small-Fiber-Neuropathie (SFN) berichtet. Weitere Dysfunktionen können sein: Mangelhafte Blutversorgung des Gewebes, verringerte Herzleistung, entzündliche Prozesse im Gehirn sowie in den Nerven. Alle denkbaren Kombinationen sind möglich.

Quelle: Insights From Invasive Cardiopulmonary Exercise Testing of Patients With Myalgic Encephalomyelitis/ Chronic Fatigue Syndrome, Chest Journal u.a Anne Louise Okalander, David.M. Systrom, https:// journal.chestnet.org/article/S0012-3692(21)00256-7/fulltext

Small-Fiber-Neuropathie

Die Small-Fiber-Neuropathie kann sehr schmerzhaft sein und ist unter anderem durch folgende multisystemische Symptome gekennzeichnet: Nervenschmerzen (das Wort Nervenschmerzen, taucht bei Ihnen im Bericht auf, dazu unten noch eine konkrete Anmerkung, wird bei Ihnen im Bericht aber fälschlicherweise in eine gesunde Patientengruppe subsumiert) „pins and needles“, Muskelzuckungen, innere Vibrationen und Zittern, Tinnitus, Kopfgeräusche, Brennen auf der Haut und in den Extremitäten, zudem gastrointestinalen Beschwerden, vermehrtes Schwitzen oder reduziertes Schwitzen bis hin

zur Schwitzunfähigkeit, neuropathischer Juckreiz, Hautveränderungen oder auch schwere Fatigue u.v.m. Sie ist, so nimmt man an, u.a. Folge der gestörten Blutversorgung kleinster Nervenfasern, also auch Resultat von Mikrozirkulation Problemen, die den gesamten Körper betreffen oder/und Schädigungen der Nerven. Small Fiber Neuropathie wird gemeinhin durch eine Hautbiopsie diagnostiziert (die sogenannte Nervendichte der „C-Fibers“ wird hierbei gemessen, doch das reicht oftmals nicht aus, weil die Nervendichte der Autonomic A-fibers dadurch nicht erreicht wird). Die mikrovaskulären Probleme lassen sich ebenfalls in den Augen messen. Auch dort wurden Small-Fiber-Neuropathien bei ME/CFS Patienten gefunden, u.a. weil die Durchblutung beeinträchtigt ist.

Quellen:

Cort Johnson, Immune Cells May Be Killing the Small Nerve Fibers in Fibromyalgia, https://www.healthrising.org/blog/2022/04/29/natural-killer-small-nerve-fibers-fibromyalgia/

Cort Johnson, Is Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndrome Actually Small Fiber Polyneuropathy? https://www.healthrising.org/blog/2020/07/08/fibromyalgia-chronic- fatigue-syndrome-small-fiber-polyneuropathy/

Anne Louise Oaklander, Maria Nolano, Scientific Advances in and Clinical Approaches to Small-Fiber Polyneuropathy: A Review, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31498378/

Suzy and Cohen, Small Fiber Neuropathy and Treatmen, Causes https://suzycohen.com/articles/ small-fiber-neuropathy-its-different/

Debbie Moon, Genetic Lifehacks, Small Fiber Neuropathy, Causes and possible solutions, https://www.geneticlifehacks.com/small-fiber-neuropathy-genetics-causes-and-possible-solutions/

Cort Johnson, Berlin Cures…? Could BC 007 Help With Long COVID and ME/CFS?, https://www.healthrising.org/blog/2021/12/30/bc-007-berlin-cures-long-covid-chronic- fatigue-syndrome/

Robert Wilson et al., Skin Biopsy and Quantitative Sudomotor Axon Reflex Testing in Patients With Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome, https://www.cureus.com/articles/122427-skin-biopsy-and-quantitative-sudomotor-axon-reflex-testing-in-patients-with-postural-orthostatic-tachycardia-syndrome

POTS / Posturales Tachykardie-Syndrom / Fehlfunktion des autonomen Nervensystems

Eine sehr häufige Auffälligkeit bei ME/CFS, wie auch in Ihrem Bericht angerissen, ist eine Fehlfunktion des autonomen Nervensystems. Bei aufrechter Position und bei Aktivität kommt es zu einem extremen Anstieg der Herzrate oder auch zu Blutdruckentgleisungen Sitzen und Stehen sind daher kaum mehr möglich, das Blut versackt in die unteren Gliedmaßen, diese färben sich dabei oft rot-bläulich, was mit bloßem Auge erkennbar ist. Symptome sind u.a. Herzrasen, Benommenheitsgefühle, Kopfschmerzen (auch Migräne), Schwindel, Schwarzwerden vor den Augen, Bewusstseinsverluste. Meist kommt noch eine Reihe weiterer Beschwerden, auch anderer Organsysteme dazu, die auch lageunabhängig sein können Z.B.: Atemnot, Konzentrationsstörungen, verschwommenes Sehen, Muskelschmerzen, Zittern, extremes Schwächegefühl, Verschlimmerung der Symptome bei Hitze, Verschlimmerung der Symptome nach dem Essen u.v.m.

Die Bestimmung des orthostatischen Blutdrucks kann in einer Arztpraxis erfolgen, indem der Blutdruck und die Herzrate des Patienten im Liegen, Sitzen und Stehen in standardisierten Zeitschritten gemessen wird (z.B Schellong Test oder Kipptisch Test – bei schwer Betroffenen nicht mehr möglich). PoTS wird ferner klassifiziert in weitere

Subgruppen. Auch LongCovid Betroffene weisen zu einem hohen Grad neben der oben beschriebene Small Fiber Neuropathie auch das Posturale Tachykardie Syndrom auf.

Quellen:

https://www.heartrhythmjournal.com/article/S1547-5271(22)02185-3/fulltext

https://www.pots-dysautonomia.net

https://me-pedia.org/wiki/Postural_orthostatic_tachycardia_syndrome

Willilam T. Gunning et al: Postural Orthostatic Tachykardia Syndrome is associated with elevated G-Protein Coupled Receptor Autoantibodies, https://www.ahajournals.org/doi/full/ 10.1161/JAHA.119.013602

C Linda M C van Campen , Peter C Rowe et al, Cognitive Function Declines Following Orthostatic Stress in Adults With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS), https:// pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32670016/

The Brain Fog in Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) Plus Even Mini Tilt Table Tests Wrack the Severely Ill, by Cort Johnson, https://www.healthrising.org/blog/2020/09/05/brain-fog-severely-Il-chronic-fatigue-syndrome- orthostatic- intolerance/

Madeleine Johansson, et al: Plasma proteomic profiling in postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) reveals new disease pathways, Plasma proteomic profiling in postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) reveals new disease pathways, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36414707/

Kraniozervikale Instabilität / Cranio Cervical Instabilty (CCI)

Ferner wird angenommen, dass bei einer Gruppe von Patienten Hypermobilität - hier auch das Ehlers-Danlos-Syndrom (Bindegewebsschwäche) - und die kraniozervikale Beeinträchtigung mit ME/CFS überrepräsentiert sind und dass ein großer Teil dieser Patienten einen Grad an intrakranieller Hypertonie (IH) aufweist, was die vielen typischen ME/CFS-Symptome und auch die Fehlregulation des autonomen Nervensystems erklären könnte. Auch PoTS fällt darunter. Eine Studie von 2020 untersucht diese Annahme und konzentriert sich auf den Zusammenhang mit der u.a. mechanischen, strukturellen Pathophysiologie. Möglich ist auch, dass durch u.a. Gewebs-, Kollagen- und Zellschäden, verursacht durch die anhaltenden bzw. reaktivierten Infektionen, aber auch durch Medikamente (wie u.a. Fluorchinolone), die Bänder und das Bindegewebe geschwächt und geschädigt werden und es somit zu einer Instabilität der Halswirbelsäule kommt, auch mit Folgen für den Hirndruck, für die Hirnstammkompression und einer Vagusnerv-Fehlfunktion. Auch Unfälle und Operationen (Überstreckung der HWS, wie zum Beispiel beim Zahnarzt, bei Schilddrüsenoperationen usw.) können Instabilitäten verursachen. Hierzu gibt es in Deutschland ebenfalls keine Anlaufstelle. Betroffene müssen im Liegetransport zu ausländischen Neurochirgurgen gebracht werden, um dort a) die entsprechende Diagnostik durchlaufen zu können (ein Prozedere was ich selbst erfahren musste) und um b) gegebenenfalls dort operiert zu werden.

Quellen:

https://me-pedia.org/wiki/Craniocervical_instability

ANan Hakim, Inge De Wandele, Chris O'Callaghan, Alan Pocinki, and Peter Rowe, adapted by Benjamin Guscott; revised by Alan Hakim, December 2019 https://www.ehlers- danlos.com/2017-eds-classification-non-experts/chronic-fatigue-ehlers-danlos-syndrome-hypermobile-type/

https://jenbrea.medium.com/how-infection-can-damage-the-cervical-spine-d43d3dac5734

Selected Heritable Disorders of Connective Tissue and Disability (2022): National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2022. Selected Heritable Disorders of Connective Tissue and Disability. Washington, DC: The National Academies Press. https://doi.org/10.17226/26431 .

https://nap.nationalacademies.org/read/26431/chapter/1

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

MCAS / Mastzell - Aktivierungssyndrom

Auch das Mastzell - Aktivierungs Syndrom muss bei ME/CFS Betroffenen mitberücksichtigt werden und ist eng verknüpft mit den Fehlfunktionen des autonomen Nervensystems, der SmallFiber Neuropathie und kann dementsprechend mit neurologischen Symptomen, auch orthostatischer Intoleranz, Schmerzen und kognitiven Beeinträchtigungen einhergehen.
Das Mastzellaktivierungsyndrom kann im Prinzip jedes System im Körper betreffen, auch das Bindegewebe schwächen und somit zu einer neurologischen, gastrointestinalen, Haut, Herz- und Atemwegsbeteiligung führen. Die vielfältigen und lebensbeeinträchtigenden Symptome treten in unterschiedlicher Ausprägung dann auf, wenn die Mastzellen durch unterschiedliche Trigger zur Degranulation angeregt werden.

Der Ursprung ist bisher nicht gut erforscht und kann viele Ursachen haben. Medikamente, Toxine können Mastzellen ebenso triggern wie Infektionen. Viele Betroffene klagen zudem über Probleme mit Histamin in der Nahrung und Histaminliberatoren. Unverträglichkeiten kommen hinzu, allergische Reaktionen nicht nur auf Nahrung, sondern auch auf Medikationen, Düfte, Seifen usw. Kopf-,Gelenkschmerzen,Juckreiz, Hautausschläge, Kreislauf-und Atembeschwerden,Tachykardien,Sehstörungen, aber auch Denkschwierigkeiten, Fatigue, Durchfall, Krämpfe, bis hin zu Anaphylaxie, verminderte Knochendichte u.v.m zählen zu den Symptomen. MCAS ist bei 17 % der Bevölkerung verbreitet, in der Allgemeinbevölkerung - außerhalb von Studien- aber meist nicht diagnostiziert (Molderings et al., 2013). Die Unterdiagnose von MCAS beruht vor allem auf der schwierigen und teils restriktiven Diagnose. Zudem ist die Verbreitung und Bedeutung von MCAS in der Bevölkerung auch den meisten Ärzten nicht bekannt.

Quellen:

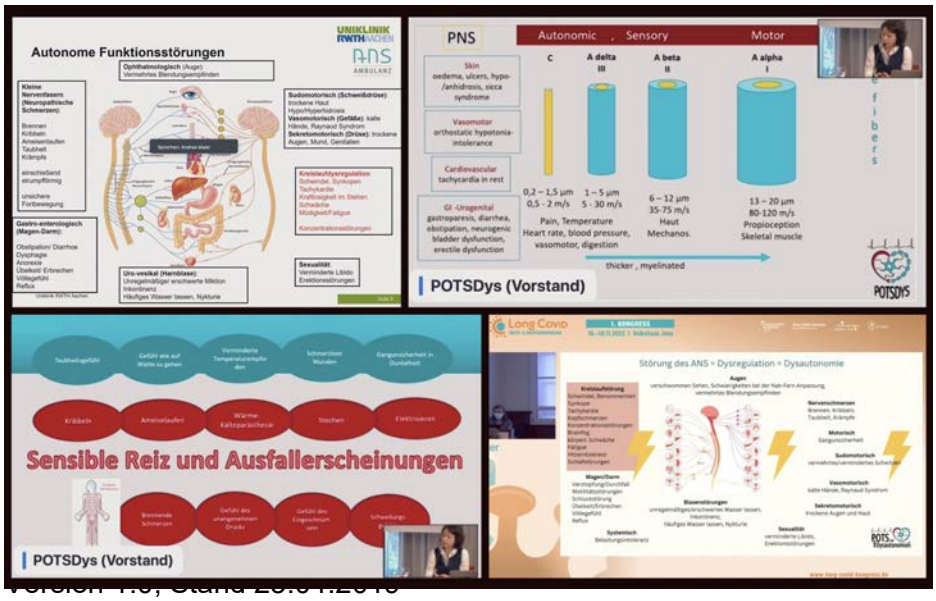
https://mcas-hope.de

Peter Novak et al. Mast cell disorders are associated with decreased cerebral blood flow and small fiber neuropathy, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34648976/

IACFS/ME Conference: Dr Larry Afrin on an overview of Mast Cell Activation Disease
https://meassociation.org.uk/2021/10/iacfs-me-conference-dr-larry-afrin-on-an-overview-of- mast-cell-activation-disease/

Never Bet Against Occam: Mast Cell Activation Disease and the Modern Epidemics of Chronic Illness and Medical Complexity, Lawrence B. Afrin M.D.

Characterization of Mast Cell Activation Syndrome, https:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5341697/ Lawrence B. Afrin,



Ergänzende Bilder/ Folien von Dr. Andrea Maier (Aachen) Dr. Kalliopi Pitarokoili (Bochum), Inge Baader (PoTS Verband), diesjähriges Pots Symposium und LongCovid Kongress zu Dysautonomien u.a. PoTS, SmallFiber

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
Allgemeine Anmerkungen zur Versorgung bzw. zur fehlenden Versorgung **Das Leid der Betroffenen** ME/CFS betrifft weltweit mehrere zehn Millionen Menschen und durch LongCovid werden es immer mehr. Das Leben mit ME/CFS - und den genannten überlappenden Krankheitsbildern POTS, SmallFiber, MCAS, den weiteren genannten Komorbiditäten, wie CranioCervikale Instabilität, Fluorchinolon Vergiftung und mehr - findet in einer extrem begrenzten Hülle von Energie und Funktionalität statt. Es ist mehr als herausfordernd, schmerzhaft und oft pures Leid. Die Ursachen und Auswirkungen der mit der schweren Belastungsintoleranz einhergehenden Erkrankung sowie die überlappenden Komorbiditäten sind im Praxisalltag von Ärzten und bei Behörden erschreckenderweise nicht bekannt. Auch im Medizinstudium kommt die multi- systemische Erkrankung ME/CFS samt den Komorbiditäten nicht vor. Die Situation der Betroffenen ist geprägt von fehlender medizinischer Betreuung, die Folge von mangelndem politischem Einsatz, fehlender Aufklärung und vor allem fehlendem Engagement im gesundheitspolitischen Bereich. Es gibt weder angemessene Forschung noch ausreichendes Bewusstsein in der Gesellschaft über die Schwere. Sowohl medizinische Versorgung als auch Unterstützung durch etwa Pflegedienste ist mangelhaft bis gar nicht vorhanden. Anstatt auf Hilfe stoßen Betroffene immer noch auf Unkenntnis, auch auf Hohn und Spott bei Ärzten und Behörden. Erkrankte werden nicht selten falsch diagnostiziert und sind daher falschen Therapien ausgesetzt, wie z.B Aktivierungstherapien, die wie oben bereits dargelegt, aus den Empfehlungen endlich gestrichen werden müssen. Denn diese haben verheerende Folgen. Die systemische Belastungsintoleranz muss berücksichtigt werden und unbedingt in entsprechenden Leitlinien zum Ausdruck kommen. Betroffene sind der irreversiblen Verschlimmerung der Symptome ausgesetzt. Auch angemessene Pflegegrade oder Schwerbehinderten Ausweise werden von Krankenkassen sowie von Behörden nicht anerkannt. Der Grad an sozialer Isolation ist extrem hoch und kommt erschwerend hinzu. Das Leid der Betroffenen bleibt der Öffentlichkeit meist verborgen. Bislang wurde seitens der Gesundheitspolitik in keinerlei angemessene Maßnahmen investiert, die der Schwere des Krankheitsbildes gerecht wäre, weder für Aufklärung, Versorgung noch für Forschung. Es gibt in Deutschland lediglich zwei Anlaufstellen für ME/CFS, eine in München (Technische Universität Immunologie für Kinder/Jugendliche) und eine in Berlin (Charite Fatigue/ Immundefekt Ambulanz), in der man ausschließlich die ME/CFS Diagnose erhält. Dort werden Komorbiditäten nicht abgeklärt. Und es gibt dort keine Behandlung. Bis heute gibt es keine zugelassenen Therapien für ME/CFS und für die Komorbiditäten.

Anmerkung Leitlinie Müdigkeit

In Deutschland gibt es keine eigene Leitlinie für ME/CFS und POTS, SmallFiber, CranioCervikale Instabilität, keine Anerkennung für das PostVacSyndrom und auch nicht für die Vergiftung durch Fluorchinolone, die bei ME/CFS wie oben angefügt eine Rolle spielen können. Es gibt niemanden, an den man sich wenden kann. ME/CFS ist fälschlicherweise der Leitlinie Müdigkeit untergeordnet bis heute mit KEINEM ausreichenden eigenen Kapitel. Eine derart verheerende multi-systemische Erkrankung benötigt dringend eine eigene Leitlinie, mit Erläuterung aller denkbaren multi-systemischen Komorbiditäten. Die Fehler der Vergangenheit müssen dringend korrigiert werden und die Schwere der Erkrankungen anerkannt werden.

Das IQWIG sollte mit dem Bericht ferner dafür Sorge tragen, alle Details zu dieser Erkrankung und zu den Komorbiditäten, ebenso zu den Auslösern offen zu legen. Und auch dringend dazu beitragen, dass endlich angemessene Forschung und angemessene Behandlung den Betroffenen zur Verfügung gestellt wird. Ferner ist zu wünschen, auch die bislang miteinbezogenen Sachverständigen offen zu legen, denn hier macht es den Anschein, dass gegenwärtige und hier genannte Forschungen nicht berücksichtigt wurden. Vor allem sollte das IQWIG schnellst möglich die Falschbehandlungen, wie GET/Aktivierungstherapie aus dem Vorbericht streichen und die Schwere der Erkrankung vollumfänglich beschreiben.

Ich bin selbst Betroffene, wurde 2018 in der Charité mit ME/CFS diagnostiziert, 2020 mit CranioCervikaleInstabiltität (im Ausland, da hierzulande keine Diagnostik möglich ist), ich habe ferner nachweisbar eine Mitochondrienschädigung (u.v.m) und konnte außerdem nachweisen, dass ich durch frühere Gaben von Fluorchinolonen, die viele ME/CFS Betroffene auch genommen haben, bis dato irreversibel geschädigt wurde. Bis heute erhalte ich keine angemessene Hilfe, keinen angemessenen Pflegegrad, keine Unterstützung, keine Behandlung. Nichts. Noch nicht einmal eine symptomorientierte unterstützende Therapie. Auch bin ich 2017/18 nach einer Reha mit einer dramatischen Zustandsverschlechterung nach Hause gekommen, seitdem bettgebunden, u.a. mit qualvollen Symptomen, wie Nervenschmerzen, Fehfunktionen des autonomen Nervensystems etc. Einen Rollstuhl kann ich nur benutzen, wenn er von anderen geschoben wird und wenn dieser aufgrund der Ausprägung von POTS eine Liegeposition beinhaltet. Ich bin verhöhnt worden, von Ärzten, von Mitarbeiterin von Behörden und Krankenkassen. Und der Hohn reißt durch die fehlende Versorgung und fehlende Behandlung nicht ab. Ich bin nicht mehr in der Lage einen Arzt aufzusuchen. In Deutschland bedarf es dringend die Sicherstellung von ärztlicher Versorgung zuhause. So wie mir - und noch schlechter - geht es vielen ME/CFS Betroffenen in Deutschland, gleichgültig welchen Alters, gleichgültig welche Komorbidität damit verbunden ist, oder welche Art der multi-systemischen Erkrankung vorliegt. Mit LongCovid kommen seit knapp drei Jahren immer mehr Betroffene hinzu. Das hat auch mehrfach die WHO veröffentlicht und angemahnt. Das Gesundheitssystem muss hier handeln und endlich die schwere dieser multi-systemische Erkrankungen anerkennen, angefangen von Borreliose, CranioCervikalenInstabiltät, EDS, Mastzell-AktivierungsSyndromen, SmallFiber Neuropathien, PoTS, Fluorchinolon - und auch Impfschäden bis hin zu ME/CFS.

Desweiteren möchte ich noch folgende Zitate anfügen: The Guardian vom 17. Oktober / Tick Root schreibt:

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

"Chronic fatigue syndrome and long Covid are both part of a much larger group of illnesses that arise after a viral, or sometimes bacterial, infection. Mononucleosis, HIV, Lyme, Ebola, Sars and many other infections can also have similarly prolonged effects. But experts say attention, funding and research into these post-infectious illnesses has historically been limited, and patients have often had their symptoms minimized or dismissed."

Oder wie kürzlich Pulitzer Preis Träger Ed Yong in einem Artikel (Atlantic, Link siehe unten) sehr eindringlich zum Ausdruck bringt: ME/CFS ist eine der größten vernachlässigten Erkrankungen. Die Betroffenen haben es endlich verdient **wenigstens** ernst genommen zu werden. (aus: Long COVID Has Forced a Reckoning for One of Medicine's Most Neglected Diseases Only a couple dozen doctors specialize in chronic fatigue syndrome (ME/CFS). Now their knowledge could be crucial to treating millions more patients. By Ed Yong:)

„ME/CFS involves a panoply of debilitating symptoms that affect many organ systems and that get worse with exertion. The Institute of Medicine estimates that it affects 836,000 to 2.5 million people in the U.S. alone, but is so misunderstood and stigmatized that about 90 percent of people who have it have never been diagnosed. At best, most medical professionals know nothing about ME/CFS; at worst, they tell patients that their symptoms are psychosomatic, anxiety-induced, or simply signs of laziness. While ME/CFS patients, their caregivers, and the few doctors who treat them have spent years fighting for medical legitimacy, the coronavirus pandemic has now forced the issue." (...) "The condition's root causes can also lead to several distinct but interlocking illnesses, including mast cell activation syndrome, Ehlers Danlos syndrome, fibromyalgia, dysautonomia (usually manifesting as POTS), and several autoimmune and gastrointestinal disorders." ..." **being believed is the very least that ME/CFS patients deserve.**"

https://www.theatlantic.com/health/archive/2022/09/mecfs-chronic-fatigue-syndrome- doctors-long-covid/671518/

"The pandemic has opened the world's eye to the fact that many chronic illnesses have been largely ignored, dismissed, and ridiculed. Long COVID has taught the world that these diseases are real, there is a biological basis for them, and we need to study them."

– Akiko Iwasaki, PhD

Weitere Studien/wissenschaftliche Artikel, Auswahl:

Pathophysiology of skeletal muscle disturbances in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS), Klaus J. Wirth & Carmen Scheibenbogen
https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-021-02833-2

Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients exhibit altered T cell metabolism and cytokine associations
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7269566/

Oxidative and Nitrosative Stress and Immune-Inflammatory Pathways in Patients with Myalgic Encephalomyelitis (ME)/Chronic Fatigue Syndrome (CFS)', G. Morris & M. Maes
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3964747/

Nuno Sepuöveda et al: Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome as a Hyper-Regulated Immune System Driven by an Interplay Between Regulatory T Cells and Chronic Human Herpesvirus Infections, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31824487/

'Chronic fatigue syndrome from vagus nerve infection: a psychoneuroimmunological hypothesis', M. VanElzakker https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23790471/

A brain MRI study of chronic fatigue syndrome: evidence of brainstem dysfunction and altered homeostasis, Leighton R Barnden, et al.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4369126/

Neuroinflammation in Patients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: An 11C-(R)-PK11195 PET Study, Yasuhito Nakatomi et al
https://jnm.snmjournals.org/content/55/6/945.long

A nanoelectronics-blood-based diagnostic biomarker for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS), Ron Davis et al
https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1901274116

EEG spectral coherence data distinguish chronic fatigue syndrome patients from healthy controls and depressed patients-A case control study, Anthony l- Komaroff et.a l
https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2377-11-82

Elevated blood lactate in resting conditions correlate with post-exertional malaise severity in patients with Myalgic encephalomyelitis/Chronic fatigue syndrome, Alaa Ghali et al:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6906377/

Mitochondrial DNA variants correlate with symptoms in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome, Maureen Hanson et al:
https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-016-0771-6

Altered endothelial dysfunction-related miRs in plasma from ME/CFS patients, J. Blauensteiner et al: https://www.nature.com/articles/s41598-021-89834-

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
9?utm_source=stork&utm_medium=referral&utm_content=paid&utm_campaign=JRCN_USG_JG02_CN_Stork_OA_SciRep Metabolic features of chronic fatigue syndrome, Robert Naviaux et al: https:// www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1607571113 Red blood cell deformability is diminished in patients with Chronic Fatigue Syndrome, Ron Davis, Sarah Admit et al: https://content.iospress.com/articles/clinical-hemorheology-and-microcirculation/ch180469 Human Herpesvirus-6 Reactivation, Mitochondrial Fragmentation …. in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome, Bhupesh Prusty, Robert Naviaux, et al https://www.immunohorizons.org/content/4/4/201 Endothelial dysfunction … in patients with post-COVID-19 syndrome and (ME/CFS) Carmen Scheibenbogen et al.,medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/ s12967-022-03346-2 Mardin, Lucio, Wallukat, Kräter, Guck, Hohberger et al. Long COVID: Association of Functional Autoantibodies against G-Protein- Coupled Receptors with an Impaired Retinal Microcirculation, https:// www.mdpi.com/1422- 0067/23/13/7209

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
Seite 7) **4.2.2.1 Schmerzen / neurophatische**	<u>Anmerkung</u>: neuropathische Schmerzen sind ein Hinweis auf Neuropathien. Sie schreiben: „Die individuellen Erfahrungen mit Schmerzen sind dabei sehr unterschiedlich. Schmerz ist ein h ufig genanntes Symptom, die Beschreibung der Schmerzen unterscheidet sich aber nicht zwischen Personen mit ME/CFS, Personen mit anderen Krankheiten (wie bspw. Fibromyalgie) und gesunden Kontrollpersonen.“ <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Muskel, Gelenk, Nerven- und Sehnenschmerzen, sind häufige Symptome. Nervenschmerzen sind zermürbend und ein Hinweis auf SmallFiber Neuropathie, die ihrerseits hervorgerufen werden kann durch Infektionen, Toxine, Fluorchinolone (siehe oben). Das gilt es in der Anamnese mit aufzunehmen und über entsprechende

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Diagnostik abzuklären, etwa durch Hautbiopsie und einen QSR Test. Anmerkung: eine gesunde Person hat keine Muskel-, Gelenk-, Sehnen- und Nervenschmerzen.
Seite 209, Weitere Forschungsansätze	Anmerkung: In K nig et al. werden 6 Theorien zu m glichen Pathomechanismen bez glich des Mikrobioms bei ME/CFS n her betrachtet: Darmdysbiose, die Darm-Hirn-Achse, erh hte Darmpermeabilit t und bakterielle Translokation, erh hte D-Milchs ure-Theorie, Kynurenin- Produktionsinsuffizienz und fr here Einnahme von Antibiotika. Des Weiteren werden Ideen f r zuk nftige Forschung zu diesen Theorien und zu Therapien, die das Mikrobiom von ME/CFS-Patientinnen und -Patienten betreffen, gegeben [182]. Anmerkung/Zusatz : Es muss eine konkrete Anamnese der eingenommenen Antibiotka erfolgen. Abgesehen der neurotoxischen Wirkung zahlreicher Antibiotika, muss eine Einnahme von Fluorchinolonen abgefragt werden und im Zweifelsfall von einer irreversiblen Fluorchinolonschädigung (siehe oben) mit ausgegangen werden.
Seite 20, 4.2.2.4 tiologie / Ursachen	Anmerkung: Zitat zu den infektösen Auslösern (dazu siehe auch oben bei den generellen Anmerkungen zu infektiösen und nicht infektiösen Auslöser) “Chronic fatigue syndrome is defined as persistent or relapsing fatigue that cannot be explained by other medical or psychiatric conditions, which has been present for at least six months, is not alleviated by rest, and causes substantial reduction in daily activities.[1]Although chronic fatigue syndrome is commonly reported to develop after an acute infective illness,[2,3] many case-control studies have failed to find consistent associations between chronic fatigue syndrome and either known or novel infectious agents.[4-6] Post-infective fatigue states have a long history and have been linked to a diverse spectrum of infections, including brucellosis (which is caused by an intracellular bacterium),[7] glandular fever (caused by the herpesvirus Epstein-Barr virus),[8] Lyme disease (caused by infection with the tickborne spirochaete *Borrelia burgdorferi*),[9] Q fever (caused by the intracellular, rickettsia-like

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	pathogen *Coxiella burnetii)*,[10] Ross River virus (a mosquito-borne arbovirus found in countries around the Pacific rim),[11] and viral meningitis (most commonly caused by enteroviral infection).[12]" Quelle: Aus: Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non viral pathogens: prospective cohort study, Link: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1569956/

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

Abschlussbemerkung:

Ihre Empfehlungen zu Aktivierungstherapien GET und CBT basieren auf alten Studien mit schweren methodischen Mängeln. Sie, also das IQWiG, schreiben in der Pressemitteilung zu Ihrem Vorbericht „Uns ist bewusst, dass gerade die GET in weiten Teilen der Selbsthilfeszene einen miserablen Ruf hat". Hier handelt es sich nicht um eine „Szene", sondern um nationale und internationale Wissenschaflter. Dieser ‚Szene - Begriff' ist absolut unangebracht. Lassen Sie mich noch zuletzt auf einen offenen Brief hinweisen, der nun als Reaktion auf Ihren Vorbericht, von 39 Wissenschaftlern verfasst und unterzeichnet wurde, mit der dringenden Empfehlung Ihren Vorbericht nochmals zu überdenken. In dem offenen Brief weisen die Wissenschaftler nochmals darauf hin, dass die Empfehlungen „im Widerspruch zum internationalen Konsens des NICE (Großbritannien), der Centers for Disease Control and Prevention (USA) und des European Network on ME/CFS (EUROMENE)" stehen, „die alle nicht nur einen Mangel an Evidenz für GET und (kurative) CBT festgestellt haben, sondern sich auch zu deren möglichen Gesundheitsrisiken geäußert haben."

Quelle: Offener Brief: https://www.mecfs.de/wp-content/uploads/2022/11/221110_Open_Letter_IQWiG_DE_EN.pdf

Ein am 21.11.2022 in der Berliner Zeitung erschienener Artikel hebt ebenfalls hervor:

„Die Aussage, dass GET wirksam ist, wird von allen wichtigen internationalen Organisationen wie CDC, NICE, EUROMENE und WHO abgelehnt aufgrund der minderen wissenschaftlichen Qualität der Studien und der vielfach belegten Tatsache, dass sie Patienten schadet", schreibt Scheibenbogen. „Das nicht haltbare Konzept der GET hat jahrzehntelang die biomedizinische Forschung zu ME/ CFS und die Medikamentenentwicklung behindert", erklärt sie und beklagt: „Es ist offensichtlich, dass in diesem Vorbericht meine Expertise keine Berücksichtigung fand." Kurz gesagt: Die Erkenntnisse der wohl führenden Forscherin in Deutschland zum Thema ME/ CFS wurden vom IQWiG offenbar ignoriert. (...) Vielleicht hat man aber das Kernproblem von ME/CFS nicht wirklich verstanden. Oder wollte es nicht verstehen. Das passiert Betroffenen im klinischen Alltag oft, bei Hausärzten, Reha- Medizinern, Psychiatern und Psychotherapeuten. Hier aber handelt es sich um ein führendes deutsches Institut, das grundlegende Therapieempfehlungen für die ganze Bundesrepublik erarbeiten soll." (...)

Quelle: Torsten Harmsen: https://www.berliner-zeitung.de/gesundheit-oekologie/fehlbehandlung-instituts-empfehlung-koennte-tausende-mecfs-patienten-gefaehrden-li.287807

Sibylle Dahrendorf, Berlin 22.11.2022

A.2.7 Dörr, Iris

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Dörr, Iris: Aktivierungstherapie ist bei Belastungsintolleranz schädlich, Pacing ist hilfreich
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:** ☒ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Meine Stellungnahme bezieht sich auf die in Ihrem Bericht aufgeführte kontraproduktive Therapieoption: Aktivierungstherapie und Verhaltenstherapie.

Ich bin seit vielen Jahren an ME/CFS (Kardinalsymptom: PEM, bzw. Belastungsintolleranz) erkrankt. Erst 2019 habe ich meine ME/CFS-Diagnose erhalten. Seit 3,5 Jahren kann ich nicht mehr arbeiten. Seit 2 Jahren bin ich bettlägerig. Meine Energiekapazität war teilweise so gering, dass ich nur noch ganz wenig sprechen konnte und wenn dann sehr leise. Ich musste in meinen schlimmsten Zeiten den ganzen Tag ohne Aktivität im Bett liegen. Ich habe anschließend, dank meines Neurologen, 1 Jahr Immunglobuline bekommen. Diese haben meinen Gesundheitszustand leider nur gering verbessert. Seit 1 halben Jahr bekomme ich Rituximab. Seit ca. 2 Monaten stellt sich eine kleine Verbesserung ein. Die kognitiven Symptome sind besser und meine vorhandene Energie hat sich erhöht.

Während der jahrelangen Suche nach meiner Diagnose habe ich auch eine Psychotherapeutin aufgesucht. Sie war mir stets eine gute Ratgeberin und hat als erste Person die Diagnose CFS in den Raum gestellt. Sie hat erkannt, dass ich kein psychisches Problem habe, sondern ein körperliches Problem. Für die Begleitung bei einer so schweren Erkrankung wie ME/CFS, der fehlenden Aufklärung, der Diskriminierung und Stigmatisierung ist eine Psychotherapie durchaus sinnvoll, aber sie hilft nicht, um die Symptome zu verbessern.

Nach den 3 Corona-Impfungen habe ich ein Mastzellenaktivierungsyndrom entwickelt. Nach wochenlangen anhaltenden Migräneattacken habe ich meine Ernährung auf eine histaminarme Ernährung umgestellt. Meine Betreuerinnen haben sich darin geschult und bereiten mir histaminarme Gerichte vor.

Hätte ich vor 4 Jahren einen Therapieplan von meinem heutigen Ich bekommen, dann würde dort drinstehen:

- sofort E-Rollstuhl
- keine Wegstrecken über 100 Meter
- nur noch Homeoffice (Voraussetzung: Schwerbehindertenausweis)
- 100% Unterstützung im Haushalt
- Getränke- und Nahrungsmittellieferung
- konsequentes Pacing
- Stuhl im Bad

Sie sehen, all die Therapieoptionen haben nichts mit Aktivierung zu tun, sondern mit Pacing. Hätte ich diesen Therapieplan konsequent umgesetzt, dann würde ich heute noch arbeiten können. Ich hätte meinen Job nicht aufgeben müssen, würde keine Erwerbsminderungsrente beanspruchen und ich würde am Leben teilnehmen.

Stattdessen habe ich meine Energiekapazität bis zur Belastungsgrenze ausgenutzt und dadurch wurde die Spirale nach unten immer schneller und extremer.

Bitte entfernen Sie Ihre Therapieoptionen: Aktivierung und Verhaltenstherapie aus Ihrer Stellungnahme. ME/CFS hat nichts, aber auch gar nichts mit einer psychosomatischen Erkrankung zu tun. Wahrscheinlich handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, die die Energiegewinnung des Körpers behindert.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
z. B. 3.4 (S.16)	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

A.2.8 Escandell-Reininger, Carmen

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]" auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Carmen Escandell-Reininger, LL.M. (Europa-Institut Saarbrücken)
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:** ☒ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
Anmerkung gemäß Anlage

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
z. B. 3.4 (S.16)	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

Anlage
Anmerkungen

Zum Hintergrund einer klassischen ME/CFS Patientin

2009/2010 verdichteten sich die Symptome so, dass eine Klärung des möglichen Krankheitsbildes begonnen wurde. Es begann die übliche Ärzte-, und Kliniktour. Diese ging einher mit den gängigen Erfahrungen. 2016 wurde die Diagnose ME/CFS gestellt. Die Symptomatik ist klassisch ME/CFS.

I. Medizinische Versorgung von ME/CFS mit laborbasierter, parenteraler Nährstofftherapie
1. Methode
Medizinische Versorgung durch laborbasierte, parenterale Nährstofftherapie erfolgreich

Die Laborbefunde zeigten Nährstoffmängel an. Diese konnten über die Ernährung nicht ausgeglichen werden. Die Nährstoffmängel suchte man im Wege der parenteralen Ernährung zu überwinden. Verordnet wurden handelsübliche Standardprodukte an Vitaminen, Mineralien und Aminosäuren, wie man sie aus dem Krankenhausalltag kennt. Die entsprechenden Infusionstermine mussten engmaschig gelegt werden, anfänglich mehrfach die Woche über viele Stunden. Im Verlauf der Erkrankung konnten die Termine auf einige Wochen gestreckt werden. Der Nährstoffbedarf war hoch, dies ist er bis heute.

2. Ergebnis
Nährstofftherapie nicht heilend, jedoch erheblich zu Verbesserung aller Symptome beitragend

Mit der parenteralen Nährstoffversorgung gingen fast alle ME/CFS-Symptome zurück. Die Symptome, wie Schmerzen und kognitiver Art, gingen teilweise so stark zurück, dass man meinen konnte, sie überwunden zu haben. Dies ist allerdings nicht der Fall. Die Behandlung ist nicht heilend.

Die Behandlung ist dennoch erfolgreich. Sie lindert die Leiden so weit, dass Teilhabe am sozialen Leben zumindest in einem gewissen Rahmen wieder möglich ist. Dies betrifft insbesondere die verringerte Abhängigkeit von pflegenden/kümmernden Dritten. Die parenterale Nährstoffversorgung vergrößert zudem das Zeitfenster, dass mir für Aktivitäten zur Verfügung steht. Bis heute kann der Bedarf an Nährstoffen zur Stabilisierung des Nährstoffhaushalts nicht allein über die Ernährung zugeführt werden.

Die Behandlung ist noch optimierbar.

3. Schlussfolgerung
Anregung zur Erprobung der Methodik laborbasierter, parenteraler Nährstofftherapie

Es mag erwogen werden, laborbasierte, parenterale Nährstoffversorgung als medizinische Behandlungsform für (gesetzlich Versicherte) ME/CFS-Erkrankte zuzulassen; dies zumindest hilfsweise, bis eine kurative Methodik gefunden wird.

II. Empfehlung von Bewegung und Therapie bei ME/CFS
1. Methode
Widerstreitende Meinungen zu Bewegung und Verhaltenstherapie

Es wird darüber nachgedacht, Bewegung/Aktivierungsmaßnahmen und Verhaltenstherapie auch für ME/CFS zu empfehlen. Als Argument wird der Erfolg bei ebenfalls Fatigue-gezeichneten Krankheitsbildern, wie Krebs und Depression, angeführt (Quellen: 1 und 2). Diese Empfehlungen werden von ME/CFS-Patienten aufgrund ihrer Erfahrungen, und von der ME/CFS forschenden Welt aufgrund ihres Erkenntnisstandes, überwiegend abgelehnt.

2. Diskussionsstand
Diskussionsstand noch in sehr früher Phase, Wissen-, und Datenlage für Empfehlung noch sehr gering

Angenommen beide Ansichten träfen zu, mag beispielsweise der Frage nachgegangen werden, warum der Körper bei so schweren Erkrankungen wie Krebs und Depression beispielsweise Adrenalin, Noradrenalin und Cortisol bereitstellen kann, bei ME/CFS aber scheinbar nicht oder nur in sehr geringer Menge, warum die vorhandene Menge bereits bei trivialster Aktivität verbraucht ist und warum der Nachschubprozess so lange dauert.

Bis beispielsweise diese Fragen (hinreichend) geklärt sind, mag darüber nachgedacht werden, von der Empfehlung zu Bewegung und Therapie Abstand zu nehmen.

Sofern deutschen ME/CFS Erkrankten eine solche Behandlung empfohlen würde, wäre diese Empfehlung aus den verschiedensten Gesichtspunkten heraus zu konkretisieren. Dazu zählen wegen der sich offensichtlich aufdrängenden Bedenken Haftungsfragen für empfehlende Ärzte, ausführende Einrichtungen und Therapeuten sowie Fragen zu Kostenübernahmen für Transport, Begleitung und Beaufsichtigung durch qualifizierte Helfer, zusätzliche Leistungen, sowie die Vergabe eines Pflegegrads, unabhängig von der Schwere der eigentlichen ME/CFS Erkrankung.

3. Schlussfolgerung
Empfehlung von Bewegung und Therapie erst bei besserem Verständnis des Krankheitsbildes

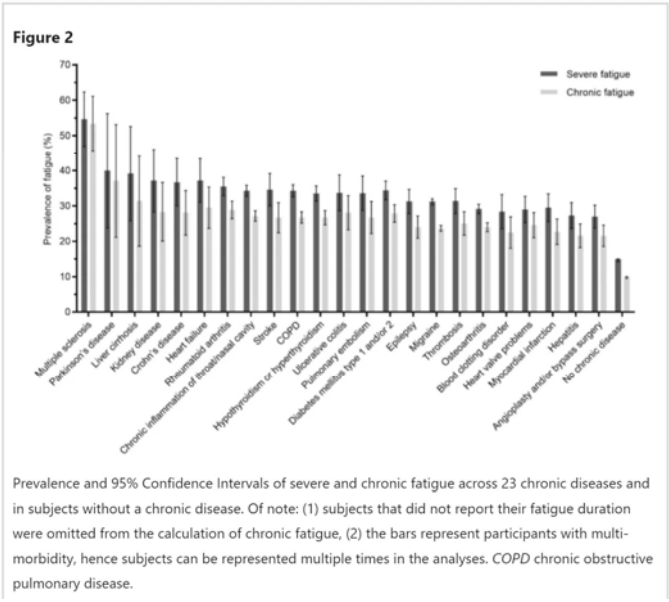
Es mag erwogen werden, die Empfehlung für Bewegung und Therapie bis zum besseren Verständnis des Krankheitsbildes und bis zum besseren Verständnis der bei körperlichen und kognitiven Tätigkeiten eintretenden Folgen, namentlich wochen-, bis monatelanger Erschöpfung häufig einhergehend mit Bettlägerigkeit, vorerst nach hinten zu stellen.

Quellen:

(1) https://www.aerzteblatt.de/archiv/220812/Leitsymptom-Muedigkeit
(2) https://www.nature.com/articles/s41598-021-00337-z

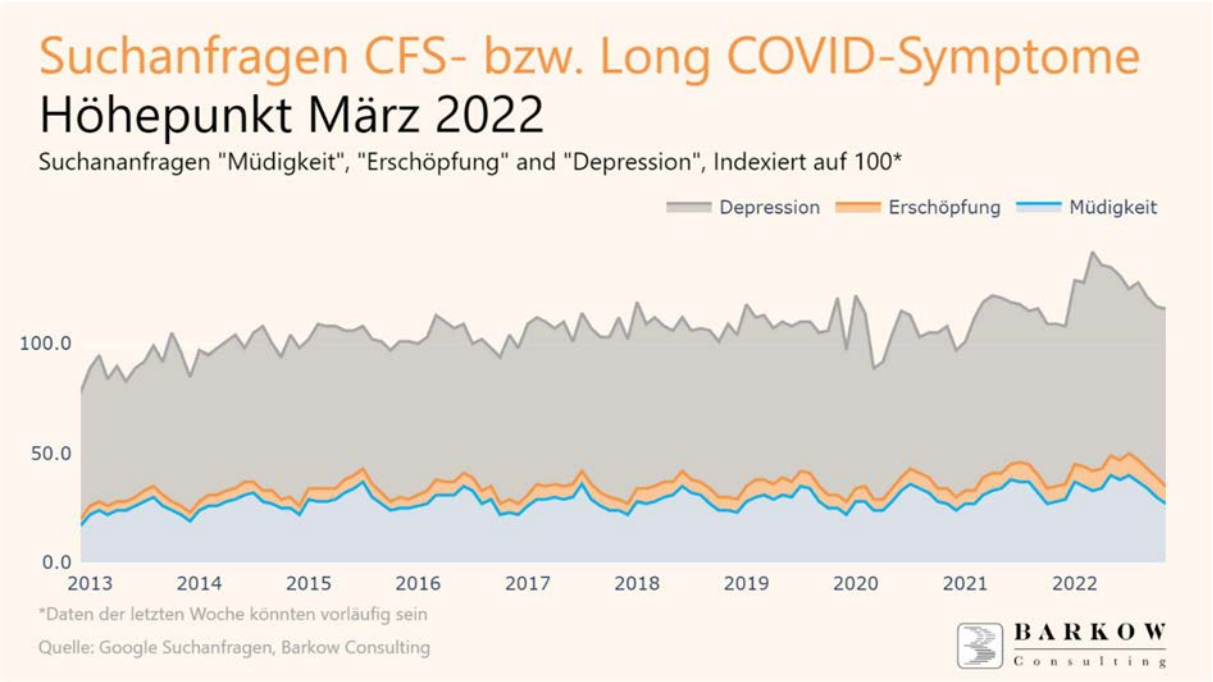
Quelle 2: Graphik aus Nature.com: Krankheitsbilder, die mit Müdigkeit/Fatigue einhergehen

Fatigue in patients with chronic disease: results from the population-based Lifelines Cohort Study



Prevalence and 95% Confidence Intervals of severe and chronic fatigue across 23 chronic diseases and in subjects without a chronic disease. Of note: (1) subjects that did not report their fatigue duration were omitted from the calculation of chronic fatigue, (2) the bars represent participants with multi-morbidity, hence subjects can be represented multiple times in the analyses. *COPD* chronic obstructive pulmonary disease.

(3) Barkow Consulting GmbH, Google



A.2.9 Frahs, Helmut

Autorinnen und Autoren

- Frahs, Alexandra
- Frahs, Helmut
- Frahs, Martha

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Helmut Frahs
Alexandra Frahs
Martha Frahs
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:** ☒ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
[redacted] Ich selbst hatte nach meiner Corona-Erkrankung massive Erschöpfungssymptome. [redacted] Jeder, der – wenn auch nur geringste – Aktivierungsversuche als sinnvolle Therapie im Rahmen eines CFS befürwortet, kann diese Krankheit, diesen Zustand massiver Erschöpfung nicht verstehen. Jeder, der eine Aktivierungsmethode empfiehlt, muss leider nicht den Preis bezahlen, den Betroffene über Woche, Monate oder gar Jahre bezahlen müssen. [redacted] Haben die Menschen, die eine Aktivierungsmethode empfehlen eine Ahnung, was das für Betroffene bedeutet? Menschen, die eine Aktivierungsmethode empfehlen, mögen großes Fachwissen haben. Aber wahrscheinlich nicht für den Bereich einer durch Corona ausgelösten CFS.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
4.2.2.3 (S.10)	Anmerkung: **Auf Seite 10 beschreiben Sie im Bereich Diagnostik, es gäbe bis zum heutigen Tagen keinerlei Biomarker in Form von Labortests oder bildgebenden Verfahren.** Dies ist so nicht wahr. Richtig ist, dass es keinerlei von der Fachwelt AKZEPTIERTEN Biomarker gibt. Erkrankte Ingenieure, EDV-Spezialisten, Lehrer, Diplomkaufleute und Kindergärtnerinnen brauchen nicht lange, um sich selbst Biomarker im Internet zu recherchieren. Sie machen einen Handkrafttest, einen Schellongtest, sie lassen ihre Augen mit OCT-Angiographie untersuchen, sie lassen ihr Blut auf Autoantikörper gegen spezielle g-protein gekoppelte Rezeptoren untersuchen. Sie lassen ihr Blut im Bereich Entzündung, Immunität, Mitochondrienfunktion, Mastzellaktivierung, Viren-Aktivierung und einiges mehr untersuchen und bekommen fast immer bestätigende Ergebnisse. [redacted] Es lässt sich sehr wohl VIEL finden. Aber die messbaren Nachweise für MECFS/Long Covid werden

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	vom Gesundheitssystem nicht akzeptiert und die Beschaffung der Nachweise, die später nicht akzeptiert werden, wird zudem vom Gesundheitssystem nicht finanziert. Die Betroffenen müssen die Diagnostik aus der eigenen Tasche finanzieren. Leider sind in der Allgemein-Medizin viele dieser o.g. Verfahren/Möglichkeiten fälschlicher Weise nicht anerkannt. Es werden nur die gewohnten Standardwerte herangezogen und gelten als einzige Möglichkeiten, eine Krankheit bestimmen zu können. Diese Vorgehensweise ist mit den Wirtschaftsdaten z.B. von Deutschland zu vergleichen. Wenn man hier die Standartwerte heranzieht, dann geht es Deutschland doch prächtig. Hohes Durschnittseinkommen, hohes BSP/BNE, aber es wird nicht erfasst, wie vielen Menschen es allein schon materiell schlecht geht. Es wird nicht erfasst, wie viele Alleinerziehende sich Tag für Tag, Monat für Monat an der finanziellen Absturzkante bewegen. Es wird nicht erfasst, welchen Stress es bedeutet, im reichen Deutschland zu den Armen zu gehören. Die o.g. Verfahren, Blutwerte, Methoden sind bildlich gesprochen in der Lage, diese wichtigen Faktoren zu erfassen und ein deutlich besseres Bild vom Zustand eines Organismus zu liefern, als das mit den gewohnten Methoden und Betrachtungsweisen möglich ist. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Anerkennung der o.g. Verfahren, um das komplexe Krankheitsbild erfassen und verstehen zu lernen und den Betroffenen Patienten besser helfen zu können.
4.3.2.1.1 (ab Seite 39, insbesondere Seite 44-45)	<u>Anmerkung</u>: Ab Seite 39, insbesondere Seite 44 - 44 werden unter anderem in Tabellenform Nebenwirkungen der Kognitiven Verhaltenstherapie und Aktivierungstherapie näher beleuchtet. Hier ist eine emotionale Antwort dazu: ME/CFS – eine unbekannte Hölle Leben Lebendig Dabei sein Höhen und Tiefen ganz normal Eigentlich ein Wunder Eigentlich wunderbar

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Plötzlich Schleichend Es geht nicht mehr Das geht auch nicht mehr Ich kann nicht mehr Ich bin doch noch ich? Aber mich gibt es nicht mehr Alles ist zu viel Alles strengt an ALLES ALLES!!! Ich kann nicht mehr - NICHTS Versteht das JEMAND? Nein? Ihr glaubt mir nicht? Ich muss gegen Euch kämpfen? Ärzte müssen doch helfen medizinisches Wissen zum Wohl der Patienten Wieso quält ihr mich? Wieso geht es mir noch viel schlechter? Nichts ist mehr normal Aller Alltag eine Qual Noch bin ich am Leben – doch ohne Lebendigkeit Gefangen in meinem Körper Die Konsequenz – brutale Einsamkeit ME/CFS – eine unbekannte Hölle Hält mich gefangen Mein Körper – eine kraftlose, qualvolle Hülle Wieso glaubt ihr mir nicht? Wieso könnt oder wollt ihr mich nicht verstehen? <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

A.2.10 Gärtner, Philipp

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Gärtner
Philipp
2 Tages CPET objektive Diagnostik und Erfassung von Post- Exertional Malaise bei ME/CFS
Anmerkungen zur Aktivierungstherapie (GET),
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:** **x** **als Privatperson(en)**

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

In der Diagnostik und auch Forschung wird bei ME/CFS schon länger ein CPET herangezogen. (Ein Team der Workwell-Foundation aus den USA hat hierzu u.a ein Review über die CPET-Diagnostik bei ME/CFS-Kranken veröffentlicht.) [1] Das Institute of Medicine (IOM) empfiehlt dieses Testverfahren zur möglichen Diagnostik in seinem Bericht von 2015 ebenfalls. [2]

Beim sogenannten CPET handelt es sich um einen kardiopulmonalen Belastungstest, auf Deutsch auch Spiroergometrie genannt. Dabei wird unter steigender Belastung auf einem Fahrrad die Lungen-, Herz- und Muskelleistung gemessen. Es werden dazu Herz- und Atemfrequenz, Atemfluss und die Atemgase (Sauerstoff und Kohlendioxid) unter Leistung und steigender Aktivität beobachtet. Neben dem Zusammenspiel verschiedener Organe ist es so auch möglich, die sogenannte „anaerobe Schwelle“zu messen, also den Zeitpunkt, an dem der Körper Energie ohne Sauerstoff produziert und Milchsäure ansammelt. Bei normaler Aktivität produziert der Körper Energie unter Sauerstoffverbrennung (aerober Stoffwechsel). Kommt es aber zu einer Überlastung oder wird schnell Energie benötigt (z. B. bei einem Sprint), kann der Körper für kurze Zeit auch ohne Sauerstoff Energie bereitstellen (anaerober Stoffwechsel). Allerdings erschöpft sich der anaerobe Stoffwechsel schnell, ist ineffizient und es fällt Milchsäure als Abfallprodukt an. Deshalb bezeichnet man die anaerobe Schwelle auch als absolute Leistungsgrenze.[1]

In vorherigen Forschungsarbeiten haben Stevens und VanNess durchgehend bestätigen können, dass der VO2Max (die maximale Menge an Sauerstoff, den der Körper zu einem gegebenen Zeitpunkt verwerten kann) und die anaerobe Schwelle von ME/CFS-Kranken deutlich erniedrigt sind. [3] Beide Werte sind in der Medizin objektive Standards für die körperliche Leistungsfähigkeit und werden z. B. auch bei der Bewertung von Herzschwäche, Nierenversagen, Mukoviszidose und diversen Lungenkrankheiten eingesetzt. [4]

Allerdings schwanken die Werte eines ersten CPETs oft. So zeigen ME/CFS-Patient*innen Leistungswerte von 30–91 % bei einer ersten Testung (Vergleich: Gesunde zeigen Werte von 86–90 %). Dies wird oft als mangelnde Fitness missinterpretiert. Wiederholt man nun aber den CPET am nächsten Tag (24 h später), brechen die Leistungswerte bei ME/CFS-Kranken deutlich und konsistent ein. [1]

Keller et all kommen zu dem Ergebniss, dass der Spitzensauerstoffverbrauch VO2max bei Gesunden, Dekonditionierten, und vielen anderen Erkrankungen insbesondere Herz-Lungenerkrankungen, am 2 Tag in gleichem Maße reproduzierbar ist. (Unterschied CPET Tag 1 und CPET Tag 2 < 8%). Ein Rückgang um mehr als 8 % am zweiten Tag ist also pathologisch. Bei ME/CFS Erkrankten ging der VO2max im Schnitt um 13,8 Prozent zurück. [5]

Dies stimmt mit dem Symptom der Post-Exertional Malaise überein. Es ist also mit einem zweimaligen CPET valide nachweisbar, dass ME/CFS-Kranke sich deutlich schlechter von Belastung und Aktivität erholen als Gesunde. Der Energiestoffwechsel und das kardiovaskuläre System scheinen gestört und nach Belastung für längere Zeit deutlich eingeschränkt zu funktionieren.

Die Autoren kommen in ihrem Review zu dem Schluss, dass sich ein 2Day-CPET, bzw. eine am nächsten Tag wiederholte Spiroergometrie eignet, um ME/CFS-Kranke und den Grad ihrer Belastungseinschränkung objektiv zu diagnostizieren. Dabei sinkt am nächsten Tag nicht nur der VO2Max und die anaerobe Schwelle ab, sondern es verändern sich auch andere Werte deutlich (z. B. die Herzfrequenz, der Blutdruck und der Laktatspiegel). [1]

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)
Anmerkung : Wenn also das Leistungsvermögen der Patienten am 2 Tag konsistent schlechter ist, dann ist wirklich mehr als fraglich, inwieweit eine gesteigerte Aktivierungstherapie hier einen Vorteil erbringen soll. Ganz im Gegenteil, wird eine Therapie über die individuelle Belastungsgrenze hinweg eine zunehmende Verschlechterung herbeiführen.

Literaturverzeichnis

[1] Stevens S, Snell C, Stevens J, Keller B and VanNess JM (2018) Cardiopulmonary Exercise Test Methodology for Assessing Exertion Intolerance in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Front. Pediatr. 6:242. doi: 10.3389/fped.2018.00242

[2] Institute of Medicine. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In: Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue S, Board on the Health of Select P, editor. Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. Washington, DC: National Academies Press (2015), 82–4.

[3] Vanness JM, Snell CR, Strayer DR, Dempsey L, Stevens SR,. Subclassifying chronic fatigue syndrome through exercise testing. Med Sci Sports Exerc. (2003) 35:908–13. doi: 10.1249/01.MSS.0000069510.58763.E8

[4] American Thoracic Society. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. Am J Respir Crit Care Med. (2003) 167:211–77. doi: 10.1164/rccm.167.2.211

[5] Keller, B.A., Pryor, J.L. & Giloteaux, L. Inability of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients to reproduce VO2peak indicates functional impairment. J Transl Med 12, 104 (2014). https://doi.org/10.1186/1479-5876-12-104

A.2.11 Gerisch, Antje

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Antje Gerisch
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:** ☒ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
[redacted] Wir haben des Öfteren die Erfahrung gemacht, dass eine bestehende Belastungsintoleranz erhebliche Schwierigkeiten bereits bei vielen Behandlungen bereitet, die zum Beispiel eine aktive Teilnahme erfordern. Die bestehenden rehabilitativen Konzepte mit aktivierend ausgerichteten Elementen, sind für dieses Krankheitsbild grundsätzlich nicht geeignet. Es bedarf neuer Konzepte, welche das krankheitsbedingte Symptom der Belastungsintoleranz nicht ignorieren, sondern als Kernsymptom berücksichtigen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
4.2.2.5(ab S.24)	Anmerkung: Im Hinblick auf die Prävalenz der Erkrankung ME/CFS schließen wir uns den Stellungnahmen der Initiative ME/CFS Freiburg (1), und des fatigatio e.V. (2) Vorgeschlagene Änderung: Anpassung der Angaben zur Prävalenz

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
4.3.2 (ab S. 29)	Anmerkung: Im Bezug auf die Empfehlung von GET und KVT/CBT sowie in Bezug auf die methodischen Widersprüche in den vom IQWiG herangezogenen Studien schließe ich mich den Stellungsnahmen -der Initiative ME/CFS Feiburg (1) und - des fatigatio e.V. (2) an. Vorgeschlagene Änderung: Umfassende Darstellung möglicher Nebenwirkungen von Aktivierungstherapie (GET) und kognitiver Verhaltenstherapie (CBT) mit therapeutischer Zielsetzung.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

(1) Stellungnahme der Initiative Freiburg vom 26.11.2022 (liegt dem IQWiG vor)
(2) Stellungnahme des Fatigatio e.V. (liegt dem IQWiG vor)

A.2.12 Gioia, Anke I

Autorinnen und Autoren

- Gioia, Anke
- Heiner, Gerhard
- Hilgart, Irena
- Laue, Diana

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Gioia, Anke
Heiner, Gerhard
Hilgart, Irena
Laue, Diana
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:** ☒ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
z. B. 3.4 (S.16)	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

ME/CFS Netzwerk
Baden-Württemberg

Öffentlichkeitsarbeit und Redaktion: Anke Gioia
Öffentlichkeitsarbeit und Soziales: Gerhard Heiner
Gesundheitsförderung und Prävention: Irena Hilgart
Kinder und Jugendliche: Diana Laue

Ihre Ansprechpartner:

c/o Anke Gioia
[redacted]

c/o Gerhard Heiner
[redacted]

c/o Irena Hilgart
[redacted]

Fatigatio e.V.
RG Ludwigshafen
[redacted]

c/o Diana Laue
Kontaktstelle für Selbsthilfegruppen für Kinder und Jugendliche
[redacted]

Stellungnahme zur Empfehlung des IQWiG zur Behandlung von ME/CFS

Datum: 24.11.2022

Sehr geehrte Mitarbeitende des IQWiG,

Sie haben einen Vorbericht zum aktuellen Kenntnisstand zur Myalgischen Enzephalomyelitis/ dem *Chronic Fatigue Syndrome* (ME/CFS) (Stand 06.10.2022) veröffentlicht und alle interessierten Personen und Institutionen aufgefordert, dazu bis zum 27. November eine Stellungnahme abzugeben. Das ME/CFS-Netzwerk Baden-Württemberg legt größten Wert darauf, Ihnen seine Stellungnahme zu übermitteln, denn wir sehen eine erhebliche Gefahr für anhaltende Zustandsverschlechterungen bis hin zur dauerhaften Pflegebedürftigkeit vor allem bei der Anwendung der von Ihnen vorgeschlagenen Therapien für leicht und moderat ME/CFS-Erkrankte.

Im ME/CFS-Netzwerk BaWü haben sich die Selbsthilfegruppen in Baden-Württemberg und die Initiative ME/CFS Freiburg zusammengeschlossen, um sich insbesondere im eigenen Bundesland für die dringende Verbesserung der Versorgung und Behandlung der ME/CFS-Erkrankten sowie für die Fortbildung der Ärzteschaft und die Erforschung der schweren multisystemischen Erkrankung gemeinsam einzusetzen.

1. Theoretischer Hintergrund:

Wir werden uns in dieser Stellungnahme auf die international anerkannte Studienlage zu GET und CBT als unwirksame bzw. schädigende Therapiemaßnahmen bei ME/CFS beziehen und mit unserer jahre- und jahrzehntelangen Erfahrung in der Beratung und Begleitung ME/CFS-Erkrankter beschreiben und darstellen, welche Konsequenzen die Anwendung dieser Verfahren in der Behandlung und (versuchten) Rehabilitation zur Folge hat.
Wir schöpfen dabei aus den umfangreichen praktischen Erfahrungen als Leiterinnen von ME/CFS-Selbsthilfegruppen und werden die Auswirkungen dieser Methoden anhand ausgewählter Einzelbeispiele vertiefen.

Mit Bedauern stellen wir fest, dass die beim Runden Tisch 2020 zugesagte Einbindung der vier Patientenorganisationen in den Prozess des IQWiG nur pro Forma stattgefunden hat und ihre Expertise

sowie die von Frau Prof. Scheibenbogen, der führenden deutschen Wissenschaftlerin der Charité Berlin, ignoriert wurde. Auch in der aktuellen Drucksache 20/1796 der Bundesregierung heißt es, das BMG habe das IQWiG beauftragt, den wissenschaftlichen Kenntnisstand „unter Einbindung auch der Betroffenenverbände aufzuarbeiten". Eine Einbindung der Patientenorganisationen bedeutet auch, ihre Expertise mit einzubeziehen, und das hätte mit Sicherheit gerade bezüglich etwaiger Therapieempfehlungen für GET und CBT andere Ergebnisse erbracht.

An Ihrem Bericht ist zunächst positiv hervorzuheben, dass die Empfehlung für eine verstärkte Erforschung von ME/CFS, der Fokus auf das Leitsymptom *Post-Exertional Malaise* sowie die Nutzung der Kanadischen Konsenskriterien für die Diagnostik und Forschung eindeutig ausgesprochen wird.

Neben der fragwürdigen Empfehlung von GET und CBT enthält Ihr Vorbericht leider auch fehlerhafte Angaben zur Prävalenz, da sie auf der Basis von *diagnostizierten* Fällen ermittelt wurden und außer Acht lassen, dass Studien zu Folge 84-91% der ME/CFS-Erkrankten keine Diagnose erhalten und ergo in den zugrunde gelegten Zahlen der medizinischen Datenbanken gar nicht erscheinen.[1]

Die aktivierenden Therapien (GET und kurative CBT) beinhalten unter anderem, dass die Aktivität der Erkrankten schrittweise erhöht werden soll, um einen Kreislauf aus Dekonditionierung und Angst vor Bewegung zu durchbrechen. Die unbelegte These dahinter ist, dass die Erkrankten angeblich an realitätsfremden Denkmustern bzw. an einer falschen Krankheitsüberzeugung und Symptomfixierung leiden würden.[2]

Gesteigerte Aktivierungstherapie (GET) und aktivierende kognitive Verhaltenstherapie (CBT) werden allerdings inzwischen weltweit von großen Gesundheitsbehörden für ME/CFS aufgrund mangelnder Evidenz und erheblichem Schadenspotential für Erkrankte abgelehnt. Wir schließen uns daher dem offenen Brief der weltweit führenden WissenschaftlerInnen zu ME/CFS aus Europa, Großbritannien, Nordamerika, Australien und Neuseeland an, von denen viele schon seit Jahrzehnten die Krankheit erforschen und die bereits hunderte Studien zu ME/CFS veröffentlicht haben[3]:

„Die vorläufigen Empfehlungen des IQWiG stehen im Widerspruch zum internationalen Konsens der Therapie-Leitlinie NICE (Großbritannien), der Centers for Disease Control and Prevention (USA) und des European Network on ME/CFS (EUROMENE), die alle nicht nur einen Mangel an Evidenz für GET und (kurative) CBT festgestellt, sondern sich auch zu deren möglichen Gesundheitsrisiken geäußert haben.
Alle drei Gremien haben diese Therapien aus ihren Empfehlungen gestrichen. In der Versorgungs-realität in Großbritannien, wo über Jahre CBT und GET in spezialisierten Zentren für ME/CFS von medizinischen Fachkräften durchgeführt wurde, zeigte sich, dass viele Patienten mit ME/CFS nach GET/ physischer Aktivierung und CBT eine Verschlechterung oder keine Verbesserung berichten."[4,5]

---

[1] https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-9-91
[2] https://www.mecfs.de/wie-zucker-zur-behandlung-von-diabetes-zu-empfehlen/
[3] https://www.mecfs.de/offener-brief-an-das-iqwig/
[4] #MEAction United Kingdom (2019). Survey report. Your experience of ME services [online]. URL: https://y9ukb3xpraw1vtswp2e7ia6u- wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2019/10/Your-experience-of-ME- services-Survey-report-by-MEAction-UK.pdf, accessed 10/16/2022.
[5] Geraghty et al. (2019). 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. Journal of health psychology, 24(10), 1318–1333. https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1359105317726152.

2. Das ME/CFS-Netzwerk Baden-Württemberg zum Thema GET[6]:

Abgestufte bzw. aufbauende Bewegungstherapie oder auch *graded exercise therapy* (*GET*) wurde ursprünglich als Behandlungsmaßnahme für die Erkrankung ME/CFS empfohlen. Viele Patienteninnen und Patienten berichteten in Folge jedoch von einer Verschlechterung ihres Gesundheitszustandes. Mittlerweile empfiehlt die Therapie-Leitlinie NICE[7] bei ME/CFS und ebenso die WHO[8] bei Long-Covid Patienteninnen und Patienten mit Belastungsintoleranz *Pacing* anstatt *GET*.
Manchmal werden die Begriffe *Pacing* und *GET* synonym verwendet, weil *Pacing* und *GET* ein ähnliches Ziel verfolgen: Stabilisierung und/ oder Verbesserung des oft stark eingeschränkten Aktivitätsniveaus. Sie gehen allerdings von anderen Voraussetzungen aus. Grundsätzlich geht es beim *Pacing* darum, so aktiv wie möglich zu bleiben, ohne eine Verschlechterung der Erkrankung zu bewirken. Bei *GET* geht man dagegen davon aus, dass man durch ein schrittweises Steigern von Bewegung und Aktivität die Energie-Grenzen erweitern kann. *Pacing* dagegen bedeutet, dass man unbedingt innerhalb der eigenen Belastungsgrenzen bleibt; diese mögen sich bei besser werdender Gesundheit erweitern, allerdings eher durch striktes Beachten der individuellen Energie-Grenzen als automatisch durch *GET*. *GET* wird häufiger dazu führen, dass man über seine Grenzen geht, was unbedingt zu vermeiden ist.

Jede Überlastung kann zu einem sog. *Crash* führen, was wiederum dazu führt, dass man noch weniger körperlich aktiv sein kann. Ein *Crash* kann durch alles ausgelöst werden, was überlastet. Das können körperliche Aktivität, aber auch sensorische oder kognitive Überlastung sein.

Ein *Crash* bezeichnet eine Zustandsverschlechterung, die sogenannte *Post-Exertional-Malaise* (PEM), in der sich in der Regel alle Krankheitssymptome verstärken können.

Das Kardinal-Symptom der Erkrankung ME/CFS ist die Systemische Belastungsintoleranz, d.h. eine ausgeprägte und anhaltende Verschlechterung der Symptome nach zu starken oder zu langen Belastungen. *Die Post-Exertional Malaise* (PEM) kann unmittelbar oder mit einer Verzögerung von meist 24 - 48 Stunden in Form einer starken allgemeinen Zustandsverschlechterung auftreten. Je nach Schweregrad der Krankheit und individueller Belastungsgrenze wird sie schon durch geringe Aktivitäten wie Sitzen, Stehen oder wenige Schritte Gehen ausgelöst. Auch einfache Tätigkeiten wie Zähneputzen, Duschen, Kochen oder Besorgungen im Supermarkt können zu einem *Crash* führen, welcher mit schwerer Fatigue mit kognitiven Störungen, ausgeprägten Schmerzen, einer Überempfindlichkeit auf Sinnesreize und mit Störungen des Immun- und des autonomen Nervensystems zu tagelanger Bettruhe zwingt[9].

Crashs können Tage, Wochen, Monate anhalten oder sogar zu einer dauerhaften Verschlechterung der Gesundheit bis hin zur Bettlägerigkeit und Pflegebedürftigkeit führen. An diesem Beispiel zeigt sich, warum abgestufte Bewegungstherapie schädlich sein kann und das Konzept des *Pacings* der Behandlung dieser Erkrankung um ein Vielfaches gerechter wird. Erst, wenn sich der Gesundheitszustand verbessern würde, könnte man eine leichte Steigerung der Aktivitäten überhaupt in Betracht ziehen, wobei man weiterhin strikt die Regeln des *Pacings* einhalten muss.

---

[6] https://www.uniklinik-ulm.de/innere-medizin-ii/sonstige/sektion-sport-und-rehabilitationsmedizin.html Download: Warum gestufte Bewegungstherapie (GET) schädlich ist

[7] https://www.meaction.net/2021/10/29/final-nice-me-cfs-guideline-published-find-out-the-big-news/?mc_cid=3d6794147e&mc_eid=028188e899

[8] https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Clinical-2022.2?s=03

[9] https://mecfs-freiburg.de/pages/was-ist-mecfs.html

Diese Informationen über die Schädlichkeit einer gestuften Bewegungstherapie (GET) wurden auf der Website der Universitätsklinik Ulm veröffentlicht:

https://www.uniklinik-ulm.de/innere-medizin-ii/sonstige/sektion-sport-und-rehabilitationsmedizin.html Download: *Warum abgestufte Bewegungstherapie (GET) schädlich ist*

3. Persönliche Erfahrungen von Kindern und Jugendlichen:

Im Folgenden geben wir einen Überblick darüber, wie verschiedene Betroffene auf Aktivierung insbesondere in einer Reha-Maßnahme reagiert haben; auch soll zur Sprache kommen, wie schädlich eine falsche psychische Diagnose und deren Folgen sind:
Ein Beispiel ist eine [redacted] Frau, die mit 12 Jahren nach Einnahme eines Medikaments an einem undiagnostiziertem ME/CFS erkrankt. Da sie sehr gut auf ihren Körper und dessen Bedürfnisse hört, kann sie jahrelang unbewusst *pacen* d.h. innerhalb des eng gesetzten Energierahmens bleiben, bevor es im Alter von 15 Jahren zu einer massiven Verschlechterung des Zustands kommt: ÄrztInnen hatten sie als zu faul und ihre Mutter als „Helikopter-Mama“ dargestellt. Gegen das Urteil mehrerer Psychologen hält die behandelnde Klinik an einer psychischen Diagnose fest. Daran kann auch die Diagnose ME/CFS [redacted] nichts ändern. Da ein Schulbesuch nicht mehr möglich ist und es zu keiner Besserung kommt, soll sie durch Drohungen - auch gegenüber der Mutter - zu einer psychosomatischen Reha mit Aktivierungs-Programm genötigt werden. Die Mutter kann die Reha zwar verhindern, allerdings verweigern die behandelnden ÄrztInnen ein notwendiges Medikament; in Folge stellt sich eine bleibende Verschlechterung des Allgemeinzustands ein; sie ist seitdem bettgebunden und stark licht- und geräuschempfindlich. Ein Alltag ist so nicht möglich, ein Schulbesuch vollkommen ausgeschlossen. Das junge Mädchen hat PG4 und ist 24/7 auf Hilfe angewiesen. Ihre Grunderkrankung wird nicht mehr medikamentös behandelt, da sie keine Arztpraxis aufsuchen kann. Ebenso sind ihr alle Kassenleistungen verwehrt.

Ein weiteres Beispiel ist eine [redacted], die [redacted] hohes Fieber begleitet von unzähligen weiteren Symptomen bekommt. Außerdem leidet sie an extremer Reizüberflutung. In der verschriebenen Kur steckt sie sich mit dem Norovirus an und kann seitdem nicht mehr laufen. Klinikaufenthalte führen zu keinem Ergebnis. Nach einer aktivierenden Reha (!) kommt es zu einer steten Verschlechterung, bis zum allerschwersten ME/CFS – das bedeutet, dass sie wie das o.g. junge Mädchen nur im abgedunkelten Raum ohne Geräusche überleben kann. Zahlreiche Probleme durch das Schulamt, Jugendamt etc. folgen; leider erfolgt durch das ärztliche Personal keine Unterstützung gegen die Ämter. Die pflegenden Eltern bleiben auf hohen monatlichen Fixkosten für die medizinische Versorgung sitzen.

Leider sind dies keine Einzelfälle, sondern stehen exemplarisch für Hunderte von weiteren Fällen von Kindern und Jugendlichen mit ME/CFS, die keine Diagnose erhalten oder die trotz dieser Diagnose mit der völlig kontraindizierten Maßnahme Aktivierung (GET) schwer geschädigt werden.

Es ist für diese Erkrankten in besonderem Maße unmöglich, sich gegen den Rat von ÄrztInnen oder TherapeutInnen zu stellen, da sie diesen in der Regel vertrauen und sie außerdem die berechtigte Sorge haben müssen, dass ihren Eltern das Sorgerecht entzogen werden könnte, sollten sie nicht mitmachen. Kinder und Jugendliche sind zudem besonders motiviert, wieder in ihr altes aktives Leben zurückzukehren; sie haben zwar in der Regel ein funktionierendes Körpergefühl, das ihnen bei ME/CFS „Schonung!“ zuruft, dieses wird aber durch ÄrztInnen und TherapeutInnen mit Leichtigkeit untergraben. Wenn die PatientInnen dann merken, dass ein Irrtum vorliegt, ist es viel zu spät und sie sind für ihr Leben geschädigt.

4. Persönliche Erfahrungen von Erwachsenen:

Unter den Erwachsenen ist eine Unzahl solcher Fälle bekannt, hier drei Beispiele:

[redacted] erkrankt im März 2020 nach einer nachgewiesenen Virus-Infektion unspezifischer Genese an ME/CFS. Die Charité geht aufgrund des Zeitpunkts der Erkrankung und der Symptomatik von COVID-19 aus. [redacted]

Nach vielen sehr erfolgreichen Jahren im Beruf, an dem sie sehr hängt, ist sie nicht mehr voll arbeitsfähig, [redacted]

Nach sieben Monaten Bettlägerigkeit [redacted] kommt die Erkrankte durch Meditation nach und nach etwas zu Kräften. Ein Jahr nach der Virus-Infektion besucht die Erkrankte eine Tagesklinik [redacted] Von dem Ansatz der Mind-Body-Medizin, der ganzheitlich arbeitet, profitiert die Patientin allerdings immens. Die betreuende Ärztin entlässt sie mit dem realistischen Gutachten, dass sie mit einer schweren Fatigue und PEM keine 15 Stunden arbeiten können wird, aus dem Programm.

Mit diesem Gutachten geht die Patientin in die nächste Reha-Maßnahme. Die Deutsche Rentenversicherung schickt sie, um etwaige Rentenansprüche zu prüfen, zu einer Reha [redacted], wo explizit Long COVID Erkrankte behandelt werden sollen. Dort ist sie von dem straffen Programm überfordert. Mit einem Ruhepuls von 120 morgens ist die schlanke, ehemals sportliche Frau eindeutig von dem Trainingsprogramm überlastet. Sie trifft dort auf Gleichaltrige, manchmal ebenfalls ehemals sportliche Frauen, die in ähnlich miserablem körperlichem Zustand sind, weder schwimmen noch joggen können und nur mit Mühe Treppen steigen. Die Patientin weiß genug über ihre Erkrankung, um zu wissen, dass allein die Anreise und die Situation im vollen Speisesaal sie an ihre absoluten Grenzen bringen.

[redacted] erinnert sie sich an die [redacted] die früher leidenschaftlich geritten ist und die erzählt, wie sie wochenlang nur im Wohnzimmer lag, entkräftet. Und der noch immer trotz ihres schlechten körperlichen Zustands [redacted] bescheinigt wird, wieder voll arbeiten zu können. Viele Patientinnen werden mit unrealistischen medizinischen Gutachten entlassen. Die Patientin selbst, die [redacted] mit einem Gutachten entlassen wurde, das ihr bescheinigte, keine 15 Stunden arbeiten zu können, wird hier mit einem Gutachten entlassen, 30 Stunden und mehr arbeiten zu können. Die Patientin wird von ihrem Hausarzt noch 15 weitere Monate krankgeschrieben werden, bevor sie die ersten Versuche einer beruflichen Wiedereingliederung wagen kann. Zu diesem Zeitpunkt ist sie bereits ausgesteuert, die finanziellen Mittel erschöpft, das sogenannte Hamburger Modell, das sie mit ihrem Arbeitgeber entwickelt, findet quasi im luftleeren Raum statt.

Nach und nach arbeitet sich die Patientin über Monate an eine Wochenarbeitszeit von 20 Stunden heran, allerdings ist das nur möglich, weil der Arbeitgeber ihr Homeoffice gestattet. Unter normalen Arbeitsbedingungen wäre die Patientin nicht arbeitsfähig. Eine Teilerwerbsrente, die ihr aufgrund der Tatsache, dass sie nur 3 - 6 Stunden arbeiten kann und die ihr aufgrund der medizinischen Gutachten gegenüber der DRV zustehen würde, wird sie aller Voraussicht nach nicht erhalten. Zwei Ärzte und ein Anwalt haben ihr das prognostiziert. Ein Chefarzt einer neurologischen Abteilung [redacted] der über sie sagte, sie werde in den kommenden fünf Jahren voraussichtlich kaum etwas zum Familieneinkommen beitragen können, berichtete, er kenne sehr viele PatientInnen, die per medizinischem Gutachten Anspruch auf eine Früherwerbsrente hätten und diese nicht bekommen würden. Es sei frustrierend, das als Arzt zu erleben. Ein anderer [redacted] Arzt sagte: "Der deutsche Staat wird Ihnen keine Teilerwerbsrente bezahlen, er kann sich all die Long Covid PatientInnen nicht leisten."

Eine weitere Frau, [redacted] erkrankt [redacted] an ME/CFS. Zunächst wird eine Anpassungsstörung diagnostiziert, im weiteren Verlauf dann eine schwere Depression. Daher wird sie [redacted] in eine psychosomatische Klinik überwiesen, wo sie mit abgestufter Bewegungstherapie behandelt wird. Nach dem Klinikaufenthalt erfolgt eine berufliche Wiedereingliederung; ihr wird bescheinigt, noch halbtags arbeiten zu können.

Vier Monate später muss die Wiedereingliederung abgebrochen werden. Die Patientin wird zu einer Reha geschickt und als voll arbeitsfähig entlassen. Allerdings ist sie vier Monate später wieder 100% arbeitsunfähig und geht wiederum in eine psychosomatische Klinik. [redacted] schließlich erneut 100% arbeitsunfähig und weniger als 10 Stunden in der Woche überhaupt belastbar, wie ihr Gutachter und Ärzte bestätigen. Damit ist sie zu 100% erwerbsgemindert.

Zwischenzeitlich kann sich die Patientin kaum selbst versorgen, weil sie massive *Crashs* hat. Auch ein Pflegegrad wird von Seiten der Ärzte in Betracht gezogen.

[redacted] erfolgt erstmals – leider viel zu spät - die Diagnosestellung ME/CFS. Die behandelnden Ärzte stellen immer wieder bei Überlastungen stark abweichende Blutwerte fest, wie z.B. Dekompensation der TH1-Antwort beim Immunsystem, also Abfall der TH1-Immunantwort um 70%, was z.B. durch ein akutes Entzündungsgeschehen ausgelöst werden kann.

Eine abgestufte Bewegungstherapie war hier – und wird es eindeutig weiterhin sein – klar kontraindiziert und führt – genauso wie auch kognitive Verhaltenstherapie – zu einer massiven und andauernden Verschlechterung bei einer anfangs noch leicht betroffenen Patientin.

Die Patientin erhielt auch nur deswegen eine Erwerbsminderungsrente, weil sie die Diagnose schwere Depression erhalten hatte. Im GdB wurde ME/CFS mit 0 Punkten berücksichtigt.

Auch hier zeigt sich, dass PatientInnen in die psychische Ecke gedrängt werden, um überhaupt einen Leistungsanspruch gegenüber dem Staat zu erhalten. Ein Anwalt hat dieser Patientin dringend abgeraten, gegen diese Fehldiagnose vorzugehen, da sonst die Erwerbsminderungsrente und der GdB in Gefahr seien und sie damit rechnen müsste, alle Leistungen aberkannt zu bekommen, obwohl sie definitiv nicht arbeitsfähig ist.

Hier nun ein Beispiel für die schädigende Wirkung einer kognitiven Verhaltenstherapie und Aktivierungstherapie durch falsch informierte TherapeutInnen und ÄrztInnen:

Die [redacted] Patientin erkrankt [redacted] nach einer Grippe-Infektion, die, vermutlich eine bereits überstandene EBV- Infektion reaktivierte, an ME/CFS. Ohne weitere Untersuchungen durchzuführen, diagnostiziert der damals behandelnde Arzt eine Erschöpfungsdepression, die behandelt werden müsse und zwingt [redacted] in eine psychotherapeutische Maßnahme. Als Privatpatientin findet sie schnell eine Therapeutin, die aber nicht ihre erste Wahl ist und beginnt eine kognitive Verhaltenstherapie, in der sie allein schon durch die Anfahrt über ihre physischen Grenzen geht. Auch die mentale Anstrengung in den Sitzungen ist viel zu intensiv. Gleichzeitig fordert der behandelnde Arzt die Patientin auf, sich vier- bis fünfmal die Woche für eine Stunde bei einer Herzfrequenz von 140-150 bpm sportlich zu betätigen.

Ihre Bedenken, dass sie nicht einmal mehr in der Lage sei, im normalen Schritttempo spazieren zu gehen, ohne Atemnot zu bekommen, wischt er mit den Worten: „So schnell stirbt keiner!“ beiseite. Die Patientin konsultiert daraufhin in Eigeninitiative mehrere Fachärzte, um die vielfältigen körperlichen Symptome insbesondere kardiologisch abklären zu lassen. Im Verlauf dieser Untersuchungen wird durch eine Neurologin erstmals der Verdacht auf ME/CFS geäußert. Mit diesem Verdacht konfrontiert meint der behandelnde Arzt, dass die Patientin dringend ein *Reset* benötige und durch ihre ausgeprägte mentale Stärke die Symptome selbst hervorrufen würde. Er besteht auf der Fortführung der kognitiven Verhaltenstherapie.

Schnell wird deutlich, dass auch die Therapeutin ME/CFS nicht kennt und die Erklärungen und Informationen durch die Patientin nicht anerkennen will. Dass es der Patientin nicht besser geht, läge an ihrem mangelnden Willen mitzumachen. Die Therapeutin besteht darauf, dass die Patientin Psychopharmaka einnehme. Die Patientin wehrt sich, da mehrere Medikamenten-Unverträglichkeiten bekannt sind und sie auch weiß, dass sie an keiner psychischen Krankheit leidet. Dies wird ihr als Weigerung, an ihrem Gesundungsprozess mitzuarbeiten, ausgelegt. Die Therapie wird abgebrochen. In der Folge muss die Patientin hart um die Anerkennung ihrer Dienstunfähigkeit kämpfen. Zudem verschlechtert sich ihr Gesundheitszustand massiv, [redacted] wo sie fast nicht mehr laufen kann. Durch eine Infusionstherapie und absolute Ruhe arbeitet sie sich langsam auf ein besseres Krankheitsniveau (Bell-Skala 30) herauf.

Man erkennt: Eine klar somatische Erkrankung wird mit aller Kraft als psychische Erkrankung gesehen; wenn sich durch die psychotherapeutischen Maßnahmen keine Besserung einstellt, wird dies als klarer Beweis einer besonderen Schwere der psychischen Erkrankung gesehen. Die Patientin wird massiv in eine Ecke gedrängt, der sie nicht entkommen kann.

5. Schlusswort:

Mit diesen Beispielen wird die schädigende Wirkung von GET und von kognitiver Verhaltenstherapie auch bei leichtem oder moderatem ME/CFS klar: Betroffene können auch nicht von sich aus die Behandlung abbrechen, da ihnen selbst die schädigende Wirkung dieser Therapieformen nicht klar wird; vielmehr klammern sie sich an die Heilsversprechen der ÄrztInnen und versuchen alles, um wieder gesund zu werden. PEM kann mit einem Symptomtagebuch schnell erfasst werden. Wenn diese vorliegt, ist von allen aktivierenden Maßnahmen dringend Abstand zu nehmen und den Betroffenen muss vielmehr das Konzept von *Pacing* nähergebracht werden. Die jetzigen Vorgaben der IQWiG zu ME/CFS sind in vollem Umfang abzulehnen und würden bei zahlreichen Betroffenen zu einer massiven langanhaltenden gesundheitlichen Verschlechterung führen.

Mit freundlichen Grüßen

[redacted]

Anke Gioia Gerhard Heiner Irena Hilgart Diana Laue

Literaturverzeichnis:

1.) https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-9-91

2.) https://www.mecfs.de/wie-zucker-zur-behandlung-von-diabetes-zu-empfehlen/

3.) https://www.mecfs.de/offener-brief-an-das-iqwig/

4.) #MEAction United Kingdom (2019). Survey report. Your experience of ME services [online]. URL: https://y9ukb3xpraw1vtswp2e7ia6u- wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2019/10/Your-experience-of-ME- services-Survey-report-by-MEAction-UK.pdf, accessed 10/16/2022.

5.) Geraghty et al. (2019). 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. Journal of health psychology, 24(10), 1318–1333. https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1359105317726152.

6.) https://www.uniklinik-ulm.de/innere-medizin-ii/sonstige/sektion-sport-und-rehabilitationsmedizin.html Download: Warum gestufte Bewegungstherapie (GET) schädlich ist

7.) https://www.meaction.net/2021/10/29/final-nice-me-cfs-guideline-published-find-out-the-big-news/?mc_cid=3d6794147e&mc_eid=028188e899

8.) https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Clinical-2022.2?s=03

9.) https://mecfs-freiburg.de/pages/was-ist-mecfs.html

A.2.13 Gioia, Anke II

Autorinnen und Autoren

- Gioia, Anke
- Hilgart, Irena
- Laue, Diana

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Gioia, Anke
Hilgart, Irena
Laue, Diana
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:** ☒ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Inhalt

1. Theoretischer Hintergrund: 5

2. Das ME/CFS-Netzwerk Baden-Württemberg zum Thema GET: 6

3. Persönliche Erfahrungen von Kindern und Jugendlichen: 7

4. Persönliche Erfahrungen von Erwachsenen: 8

5. Schlusswort: 11

6. Literaturverzeichnis 11

ME/CFS Netzwerk
Baden-Württemberg

Ihre Ansprechpartner:

c/o Anke Gioia
[redacted]

c/o Irena Hilgart
[redacted]
Fatigatio e.V.
RG Ludwigshafen
[redacted]

c/o Diana Laue
Kontaktstelle für
Selbsthilfegruppen für Kinder
und Jugendliche
[redacted]

Datum: 24.11.2022

Stellungnahme zum Vorbericht Berichtnr: N21-01

Sehr geehrte Mitarbeitende des IQWiG,

Sie haben einen Vorbericht zum aktuellen Kenntnisstand zur Myalgischen Enzephalomyelitis/ dem *Chronic Fatigue Syndrome* (ME/CFS) (Stand 06.10.2022) veröffentlicht und alle interessierten Personen und Institutionen aufgefordert, dazu bis zum 27. November eine Stellungnahme abzugeben. Das ME/CFS-Netzwerk Baden-Württemberg legt größten Wert darauf, Ihnen seine Stellungnahme zu übermitteln, denn wir sehen eine erhebliche Gefahr für anhaltende Zustandsverschlechterungen bis hin zur

dauerhaften Pflegebedürftigkeit vor allem bei der Anwendung der von Ihnen vorgeschlagenen Therapien für leicht und moderat ME/CFS-Erkrankte.

Im ME/CFS-Netzwerk BaWü haben sich die Selbsthilfegruppen in Baden-Württemberg und die Initiative ME/CFS Freiburg zusammengeschlossen, um sich insbesondere im eigenen Bundesland für die dringende Verbesserung der Versorgung und Behandlung der ME/CFS-Erkrankten sowie für die Fortbildung der Ärzteschaft und die Erforschung der schweren multisystemischen Erkrankung gemeinsam einzusetzen.

1. Theoretischer Hintergrund:

Wir werden uns in dieser Stellungnahme auf die international anerkannte Studienlage zu GET und CBT als unwirksame bzw. schädigende Therapiemaßnahmen bei ME/CFS beziehen und mit unserer jahre- und jahrzehntelangen Erfahrung in der Beratung und Begleitung ME/CFS-Erkrankter beschreiben und darstellen, welche Konsequenzen die Anwendung dieser Verfahren in der Behandlung und (versuchten) Rehabilitation zur Folge hat.
Wir schöpfen dabei aus den umfangreichen praktischen Erfahrungen als Leiterinnen von ME/CFS-Selbsthilfegruppen und werden die Auswirkungen dieser Methoden anhand ausgewählter Einzelbeispiele vertiefen.

Mit Bedauern stellen wir fest, dass die beim Runden Tisch 2020 zugesagte Einbindung der vier Patientenorganisationen in den Prozess des IQWiG nur pro Forma stattgefunden hat und ihre Expertise sowie die von Frau Prof. Scheibenbogen, der führenden deutschen Wissenschaftlerin der Charité Berlin, ignoriert wurde. Auch in der aktuellen Drucksache 20/1796 der Bundesregierung heißt es, das BMG habe das IQWiG beauftragt, den wissenschaftlichen Kenntnisstand „unter Einbindung auch der Betroffenenverbände aufzuarbeiten". Eine Einbindung der Patientenorganisationen bedeutet auch, ihre Expertise mit einzubeziehen, und das hätte mit Sicherheit gerade bezüglich etwaiger Therapieempfehlungen für GET und CBT andere Ergebnisse erbracht.

An Ihrem Bericht ist zunächst positiv hervorzuheben, dass die Empfehlung für eine verstärkte Erforschung von ME/CFS, der Fokus auf das Leitsymptom *Post-Exertional Malaise* sowie die Nutzung der Kanadischen Konsenskriterien für die Diagnostik und Forschung eindeutig ausgesprochen wird.

Neben der fragwürdigen Empfehlung von GET und CBT enthält Ihr Vorbericht leider auch fehlerhafte Angaben zur Prävalenz, da sie auf der Basis von *diagnostizierten* Fällen ermittelt wurden und außer Acht lassen, dass Studien zu Folge 84-91% der ME/CFS-Erkrankten keine Diagnose erhalten und ergo in den zugrunde gelegten Zahlen der medizinischen Datenbanken gar nicht erscheinen (1).

Die aktivierenden Therapien (GET und kurative CBT) beinhalten unter anderem, dass die Aktivität der Erkrankten schrittweise erhöht werden soll, um einen Kreislauf aus Dekonditionierung und Angst vor Bewegung zu durchbrechen. Die unbelegte These

dahinter ist, dass die Erkrankten angeblich an realitätsfremden Denkmustern bzw. an einer falschen Krankheitsüberzeugung und Symptomfixierung leiden würden (2).

Gesteigerte Aktivierungstherapie (GET) und aktivierende kognitive Verhaltenstherapie (CBT) werden allerdings inzwischen weltweit von großen Gesundheitsbehörden für ME/CFS aufgrund mangelnder Evidenz und erheblichem Schadenspotential für Erkrankte abgelehnt. Wir schließen uns daher dem offenen Brief der weltweit führenden WissenschaftlerInnen zu ME/CFS aus Europa, Großbritannien, Nordamerika, Australien und Neuseeland an, von denen viele schon seit Jahrzehnten die Krankheit erforschen und die bereits hunderte Studien zu ME/CFS veröffentlicht haben(3):

„Die vorläufigen Empfehlungen des IQWiG stehen im Widerspruch zum internationalen Konsens der Therapie-Leitlinie NICE (Großbritannien), der Centers for Disease Control and Prevention (USA) und des European Network on ME/CFS (EUROMENE), die alle nicht nur einen Mangel an Evidenz für GET und (kurative) CBT festgestellt, sondern sich auch zu deren möglichen Gesundheitsrisiken geäußert haben.
Alle drei Gremien haben diese Therapien aus ihren Empfehlungen gestrichen. In der Versorgungs-realität in Großbritannien, wo über Jahre CBT und GET in spezialisierten Zentren für ME/CFS von medizinischen Fachkräften durchgeführt wurde, zeigte sich, dass viele Patienten mit ME/CFS nach GET/ physischer Aktivierung und CBT eine Verschlechterung oder keine Verbesserung berichten (4 + 5).“

2. Das ME/CFS-Netzwerk Baden-Württemberg zum Thema GET(6):

Abgestufte bzw. aufbauende Bewegungstherapie oder auch *graded exercise therapy* (*GET*) wurde ursprünglich als Behandlungsmaßnahme für die Erkrankung ME/CFS empfohlen. Viele Patienteninnen und Patienten berichteten in Folge jedoch von einer Verschlechterung ihres Gesundheitszustandes. Mittlerweile empfiehlt die Therapie-Leitlinie NICE (7) bei ME/CFS und ebenso die WHO (8) bei Long-Covid Patienteninnen und Patienten mit Belastungsintoleranz *Pacing* anstatt *GET*.

Manchmal werden die Begriffe *Pacing* und *GET* synonym verwendet, weil *Pacing* und *GET* ein ähnliches Ziel verfolgen: Stabilisierung und/ oder Verbesserung des oft stark eingeschränkten Aktivitätsniveaus. Sie gehen allerdings von anderen Voraussetzungen aus. Grundsätzlich geht es beim *Pacing* darum, so aktiv wie möglich zu bleiben, ohne eine Verschlechterung der Erkrankung zu bewirken. Bei *GET* geht man dagegen davon aus, dass man durch ein schrittweises Steigern von Bewegung und Aktivität die Energie-Grenzen erweitern kann. *Pacing* dagegen bedeutet, dass man unbedingt innerhalb der eigenen Belastungsgrenzen bleibt; diese mögen sich bei besser werdender Gesundheit erweitern, allerdings eher durch striktes Beachten der individuellen Energie-Grenzen als automatisch durch *GET*. *GET* wird häufiger dazu führen, dass man über seine Grenzen geht, was unbedingt zu vermeiden ist.

Jede Überlastung kann zu einem sog. *Crash* führen, was wiederum dazu führt, dass man noch weniger körperlich aktiv sein kann. Ein *Crash* kann durch alles ausgelöst werden, was

überlastet. Das können körperliche Aktivität, aber auch sensorische oder kognitive Überlastung sein.

Ein *Crash* bezeichnet eine Zustandsverschlechterung, die sogenannte *Post-Exertional-Malaise* (PEM), in der sich in der Regel alle Krankheitssymptome verstärken können.

Das Kardinal-Symptom der Erkrankung ME/CFS ist die Systemische Belastungsintoleranz, d.h. eine ausgeprägte und anhaltende Verschlechterung der Symptome nach zu starken oder zu langen Belastungen. *Die Post-Exertional Malaise* (PEM) kann unmittelbar oder mit einer Verzögerung von meist 24 - 48 Stunden in Form einer starken allgemeinen Zustandsverschlechterung auftreten. Je nach Schweregrad der Krankheit und individueller Belastungsgrenze wird sie schon durch geringe Aktivitäten wie Sitzen, Stehen oder wenige Schritte Gehen ausgelöst. Auch einfache Tätigkeiten wie Zähneputzen, Duschen, Kochen oder Besorgungen im Supermarkt können zu einem *Crash* führen, welcher mit schwerer Fatigue mit kognitiven Störungen, ausgeprägten Schmerzen, einer Überempfindlichkeit auf Sinnesreize und mit Störungen des Immun- und des autonomen Nervensystems zu tagelanger Bettruhe zwingt (9).

Crashs können Tage, Wochen, Monate anhalten oder sogar zu einer dauerhaften Verschlechterung der Gesundheit bis hin zur Bettlägerigkeit und Pflegebedürftigkeit führen. An diesem Beispiel zeigt sich, warum abgestufte Bewegungstherapie schädlich sein kann und das Konzept des *Pacings* der Behandlung dieser Erkrankung um ein Vielfaches gerechter wird. Erst, wenn sich der Gesundheitszustand verbessern würde, könnte man eine leichte Steigerung der Aktivitäten überhaupt in Betracht ziehen, wobei man weiterhin strikt die Regeln des *Pacings* einhalten muss.

Diese Informationen über die Schädlichkeit einer gestuften Bewegungstherapie (GET) wurden auf der Website der Universitätsklinik Ulm veröffentlicht:

https://www.uniklinik-ulm.de/innere-medizin-ii/sonstige/sektion-sport-und-rehabilitationsmedizin.html Download: *Warum abgestufte Bewegungstherapie (GET) schädlich ist*

3. Persönliche Erfahrungen von Kindern und Jugendlichen:

Im Folgenden geben wir einen Überblick darüber, wie verschiedene Betroffene auf Aktivierung insbesondere in einer Reha-Maßnahme reagiert haben; auch soll zur Sprache kommen, wie schädlich eine falsche psychische Diagnose und deren Folgen sind:

Ein Beispiel ist eine [redacted] Frau, die mit 12 Jahren nach Einnahme eines Medikaments an einem undiagnostiziertem ME/CFS erkrankt. Da sie sehr gut auf ihren Körper und dessen Bedürfnisse hört, kann sie jahrelang unbewusst *pacen* d.h. innerhalb des eng gesetzten Energierahmens bleiben, bevor es im Alter von 15 Jahren zu einer massiven Verschlechterung des Zustands kommt: ÄrztInnen hatten sie als zu faul und ihre Mutter als „Helikopter-Mama“ dargestellt. Gegen das Urteil mehrerer Psychologen hält die behandelnde Klinik an einer psychischen Diagnose fest. Daran kann auch die Diagnose ME/CFS [redacted] nichts ändern. Da ein Schulbesuch nicht mehr möglich ist und es zu

keiner Besserung kommt, soll sie durch Drohungen - auch gegenüber der Mutter - zu einer psychosomatischen Reha mit Aktivierungs-Programm genötigt werden. Die Mutter kann die Reha zwar verhindern, allerdings verweigern die behandelnden ÄrztInnen ein notwendiges Medikament; in Folge stellt sich eine bleibende Verschlechterung des Allgemeinzustands ein; sie ist seitdem bettgebunden und stark licht- und geräuschempfindlich. Ein Alltag ist so nicht möglich, ein Schulbesuch vollkommen ausgeschlossen. Das junge Mädchen hat PG4 und ist 24/7 auf Hilfe angewiesen. Ihre Grunderkrankung wird nicht mehr medikamentös behandelt, da sie keine Arztpraxis aufsuchen kann. Ebenso sind ihr alle Kassenleistungen verwehrt.

Ein weiteres Beispiel ist eine [redacted], die [redacted] hohes Fieber begleitet von unzähligen weiteren Symptomen bekommt. Außerdem leidet sie an extremer Reizüberflutung. In der verschriebenen Kur steckt sie sich mit dem Norovirus an und kann seitdem nicht mehr laufen. Klinikaufenthalte führen zu keinem Ergebnis. Nach einer aktivierenden Reha (!) kommt es zu einer steten Verschlechterung, bis zum allerschwersten ME/CFS – das bedeutet, dass sie wie das o.g. junge Mädchen nur im abgedunkelten Raum ohne Geräusche überleben kann. Zahlreiche Probleme durch das Schulamt, Jugendamt etc. folgen; leider erfolgt durch das ärztliche Personal keine Unterstützung gegen die Ämter. Die pflegenden Eltern bleiben auf hohen monatlichen Fixkosten für die medizinische Versorgung sitzen.

Leider sind dies keine Einzelfälle, sondern stehen exemplarisch für Hunderte von weiteren Fällen von Kindern und Jugendlichen mit ME/CFS, die keine Diagnose erhalten oder die trotz dieser Diagnose mit der völlig kontraindizierten Maßnahme Aktivierung (GET) schwer geschädigt werden.

Es ist für diese Erkrankten in besonderem Maße unmöglich, sich gegen den Rat von ÄrztInnen oder TherapeutInnen zu stellen, da sie diesen in der Regel vertrauen und sie außerdem die berechtigte Sorge haben müssen, dass ihren Eltern das Sorgerecht entzogen werden könnte, sollten sie nicht mitmachen. Kinder und Jugendliche sind zudem besonders motiviert, wieder in ihr altes aktives Leben zurückzukehren; sie haben zwar in der Regel ein funktionierendes Körpergefühl, das ihnen bei ME/CFS „Schonung!“ zuruft, dieses wird aber durch ÄrztInnen und TherapeutInnen mit Leichtigkeit untergraben. Wenn die PatientInnen dann merken, dass ein Irrtum vorliegt, ist es viel zu spät und sie sind für ihr Leben geschädigt.

4. Persönliche Erfahrungen von Erwachsenen:

Unter den Erwachsenen ist eine Unzahl solcher Fälle bekannt, hier drei Beispiele:

[redacted] erkrankt im März 2020 nach einer nachgewiesenen Virus-Infektion unspezifischer Genese an ME/CFS. Die Charité geht aufgrund des Zeitpunkts der Erkrankung und der Symptomatik von COVID-19 aus. [redacted]

Nach vielen sehr erfolgreichen Jahren im Beruf, an dem sie sehr hängt, ist sie nicht mehr voll arbeitsfähig, [redacted]

Nach sieben Monaten Bettlägerigkeit [redacted] kommt die Erkrankte durch Meditation nach und nach etwas zu Kräften. Ein Jahr nach der Virus-Infektion besucht die Erkrankte eine Tagesklinik [redacted]

[redacted] Von dem Ansatz der Mind-Body-Medizin, der ganzheitlich arbeitet, profitiert die Patientin allerdings immens. Die betreuende Ärztin entlässt sie mit dem realistischen Gutachten, dass sie mit einer schweren Fatigue und PEM keine 15 Stunden arbeiten können wird, aus dem Programm.

Mit diesem Gutachten geht die Patientin in die nächste Reha-Maßnahme. Die Deutsche Rentenversicherung schickt sie, um etwaige Rentenansprüche zu prüfen, zu einer Reha [redacted] wo explizit Long COVID Erkrankte behandelt werden sollen. Dort ist sie von dem straffen Programm überfordert. Mit einem Ruhepuls von 120 morgens ist die schlanke, ehemals sportliche Frau eindeutig von dem Trainingsprogramm überlastet. Sie trifft dort auf Gleichaltrige, manchmal ebenfalls ehemals sportliche Frauen, die in ähnlich miserablem körperlichem Zustand sind, weder schwimmen noch joggen können und nur mit Mühe Treppen steigen. Die Patientin weiß genug über ihre Erkrankung, um zu wissen, dass allein die Anreise und die Situation im vollen Speisesaal sie an ihre absoluten Grenzen bringen.

[redacted] erinnert sie sich an die [redacted] die früher leidenschaftlich geritten ist und die erzählt, wie sie wochenlang nur im Wohnzimmer lag, entkräftet. Und der noch immer trotz ihres schlechten körperlichen Zustands [redacted] bescheinigt wird, wieder voll arbeiten zu können. Viele Patientinnen werden mit unrealistischen medizinischen Gutachten entlassen. Die Patientin selbst, die [redacted] mit einem Gutachten entlassen wurde, das ihr bescheinigte, keine 15 Stunden arbeiten zu können, wird hier mit einem Gutachten entlassen, 30 Stunden und mehr arbeiten zu können. Die Patientin wird von ihrem Hausarzt noch 15 weitere Monate krankgeschrieben werden, bevor sie die ersten Versuche einer beruflichen Wiedereingliederung wagen kann. Zu diesem Zeitpunkt ist sie bereits ausgesteuert, die finanziellen Mittel erschöpft, das sogenannte Hamburger Modell, das sie mit ihrem Arbeitgeber entwickelt, findet quasi im luftleeren Raum statt.

Nach und nach arbeitet sich die Patientin über Monate an eine Wochenarbeitszeit von 20 Stunden heran, allerdings ist das nur möglich, weil der Arbeitgeber ihr Homeoffice gestattet. Unter normalen Arbeitsbedingungen wäre die Patientin nicht arbeitsfähig. Eine Teilerwerbsrente, die ihr aufgrund der Tatsache, dass sie nur 3 - 6 Stunden arbeiten kann und die ihr aufgrund der medizinischen Gutachten gegenüber der DRV zustehen würde, wird sie aller Voraussicht nach nicht erhalten. Zwei Ärzte und ein Anwalt haben ihr das prognostiziert. Ein Chefarzt einer neurologischen Abteilung [redacted] der über sie sagte, sie werde in den kommenden fünf Jahren voraussichtlich kaum etwas zum Familieneinkommen beitragen können, berichtete, er kenne sehr viele PatientInnen, die per medizinischem Gutachten Anspruch auf eine Früherwerbsrente hätten und diese nicht bekommen würden. Es sei frustrierend, das als Arzt zu erleben. Ein anderer [redacted] Arzt sagte: "Der deutsche Staat wird Ihnen keine Teilerwerbsrente bezahlen, er kann sich all die Long Covid PatientInnen nicht leisten."

Eine weitere Frau, [redacted] erkrankt [redacted] an ME/CFS. Zunächst wird eine Anpassungsstörung diagnostiziert, im weiteren Verlauf dann eine schwere Depression. Daher wird sie [redacted] in eine psychosomatische Klinik überwiesen, wo sie mit abgestufter Bewegungstherapie behandelt wird. Nach dem Klinikaufenthalt erfolgt eine berufliche Wiedereingliederung; ihr wird bescheinigt, noch halbtags arbeiten zu können.

Vier Monate später muss die Wiedereingliederung abgebrochen werden. Die Patientin wird zu einer Reha geschickt und als voll arbeitsfähig entlassen. Allerdings ist sie vier Monate später wieder 100% arbeitsunfähig und geht wiederum in eine psychosomatische Klinik. [redacted] schließlich erneut 100% arbeitsunfähig und weniger als 10 Stunden in der

Woche überhaupt belastbar, wie ihr Gutachter und Ärzte bestätigen. Damit ist sie zu 100% erwerbsgemindert.

Zwischenzeitlich kann sich die Patientin kaum selbst versorgen, weil sie massive *Crashs* hat. Auch ein Pflegegrad wird von Seiten der Ärzte in Betracht gezogen.

[redacted] erfolgt erstmals – leider viel zu spät - die Diagnosestellung ME/CFS. Die behandelnden Ärzte stellen immer wieder bei Überlastungen stark abweichende Blutwerte fest, wie z.B. Dekompensation der TH1-Antwort beim Immunsystem, also Abfall der TH1-Immunantwort um 70%, was z.B. durch ein akutes Entzündungsgeschehen ausgelöst werden kann.

Eine abgestufte Bewegungstherapie war hier – und wird es eindeutig weiterhin sein – klar kontraindiziert und führt – genauso wie auch kognitive Verhaltenstherapie – zu einer massiven und andauernden Verschlechterung bei einer anfangs noch leicht betroffenen Patientin.

Die Patientin erhielt auch nur deswegen eine Erwerbsminderungsrente, weil sie die Diagnose schwere Depression erhalten hatte. Im GdB wurde ME/CFS mit 0 Punkten berücksichtigt.

Auch hier zeigt sich, dass PatientInnen in die psychische Ecke gedrängt werden, um überhaupt einen Leistungsanspruch gegenüber dem Staat zu erhalten. Ein Anwalt hat dieser Patientin dringend abgeraten, gegen diese Fehldiagnose vorzugehen, da sonst die Erwerbsminderungsrente und der GdB in Gefahr seien und sie damit rechnen müsste, alle Leistungen aberkannt zu bekommen, obwohl sie definitiv nicht arbeitsfähig ist.

Hier nun ein Beispiel für die schädigende Wirkung einer kognitiven Verhaltenstherapie und Aktivierungstherapie durch falsch informierte TherapeutInnen und ÄrztInnen:

Die [redacted] Patientin erkrankt [redacted] nach einer Grippe-Infektion, die, vermutlich eine bereits überstandene EBV- Infektion reaktivierte, an ME/CFS. Ohne weitere Untersuchungen durchzuführen, diagnostiziert der damals behandelnde Arzt eine Erschöpfungsdepression, die behandelt werden müsse und zwingt [redacted] in eine psychotherapeutische Maßnahme. Als Privatpatientin findet sie schnell eine Therapeutin, die aber nicht ihre erste Wahl ist und beginnt eine kognitive Verhaltenstherapie, in der sie allein schon durch die Anfahrt über ihre physischen Grenzen geht. Auch die mentale Anstrengung in den Sitzungen ist viel zu intensiv. Gleichzeitig fordert der behandelnde Arzt die Patientin auf, sich vier- bis fünfmal die Woche für eine Stunde bei einer Herzfrequenz von 140-150 bpm sportlich zu betätigen.

Ihre Bedenken, dass sie nicht einmal mehr in der Lage sei, im normalen Schritttempo spazieren zu gehen, ohne Atemnot zu bekommen, wischt er mit den Worten: „So schnell stirbt keiner!“ beiseite. Die Patientin konsultiert daraufhin in Eigeninitiative mehrere Fachärzte, um die vielfältigen körperlichen Symptome insbesondere kardiologisch abklären zu lassen. Im Verlauf dieser Untersuchungen wird durch eine Neurologin erstmals der Verdacht auf ME/CFS geäußert. Mit diesem Verdacht konfrontiert meint der behandelnde Arzt, dass die Patientin dringend ein *Reset* benötige und durch ihre ausgeprägte mentale Stärke die Symptome selbst hervorrufen würde. Er besteht auf der Fortführung der kognitiven Verhaltenstherapie.

Schnell wird deutlich, dass auch die Therapeutin ME/CFS nicht kennt und die Erklärungen und Informationen durch die Patientin nicht anerkennen will. Dass es der Patientin nicht besser geht, läge an ihrem mangelnden Willen mitzumachen. Die Therapeutin besteht darauf, dass die Patientin Psychopharmaka einnehme. Die Patientin wehrt sich, da mehrere Medikamenten-Unverträglichkeiten bekannt sind und sie auch weiß, dass sie an keiner psychischen Krankheit leidet. Dies wird ihr als Weigerung, an ihrem Gesundungsprozess

mitzuarbeiten, ausgelegt. Die Therapie wird abgebrochen. In der Folge muss die Patientin hart um die Anerkennung ihrer Dienstunfähigkeit kämpfen. Zudem verschlechtert sich ihr Gesundheitszustand massiv, [redacted] wo sie fast nicht mehr laufen kann. Durch eine Infusionstherapie und absolute Ruhe arbeitet sie sich langsam auf ein besseres Krankheitsniveau (Bell-Skala 30) herauf.

Man erkennt: Eine klar somatische Erkrankung wird mit aller Kraft als psychische Erkrankung gesehen; wenn sich durch die psychotherapeutischen Maßnahmen keine Besserung einstellt, wird dies als klarer Beweis einer besonderen Schwere der psychischen Erkrankung gesehen. Die Patientin wird massiv in eine Ecke gedrängt, der sie nicht entkommen kann.

5. Schlusswort:

Mit diesen Beispielen wird die schädigende Wirkung von GET und von kognitiver Verhaltenstherapie auch bei leichtem oder moderatem ME/CFS klar: Betroffene können auch nicht von sich aus die Behandlung abbrechen, da ihnen selbst die schädigende Wirkung dieser Therapieformen nicht klar wird; vielmehr klammern sie sich an die Heilsversprechen der ÄrztInnen und versuchen alles, um wieder gesund zu werden. PEM kann mit einem Symptomtagebuch schnell erfasst werden. Wenn diese vorliegt, ist von allen aktivierenden Maßnahmen dringend Abstand zu nehmen und den Betroffenen muss vielmehr das Konzept von *Pacing* nähergebracht werden. Die jetzigen Empfehlungen des IQWiG zu ME/CFS sind in vollem Umfang abzulehnen und würden bei zahlreichen Betroffenen zu einer massiven langanhaltenden gesundheitlichen Verschlechterung führen.

Mit freundlichen Grüßen

[redacted]

Anke Gioia Irena Hilgart Diana Laue

6. Literaturverzeichnis

1.) https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-9-91 , aufgerufen am 16.10.20222

2.) https://www.mecfs.de/wie-zucker-zur-behandlung-von-diabetes-zu-empfehlen/ aufgerufen am 16.10.2022

3.) https://www.mecfs.de/offener-brief-an-das-iqwig/ aufgerufen am 20.11.2022

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
4.) #MEAction United Kingdom (2019). Survey report. Your experience of ME services [online]. URL: https://y9ukb3xpraw1vtswp2e7ia6u- wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2019/10/Your-experience-of-ME- services-Survey-report-by-MEAction-UK.pdf, aufgerufen am 16.10.2022 5.) Geraghty et al. (2019). 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. Journal of health psychology, 24(10), 1318–1333. https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1359105317726152. aufgerufen am 16.10.2022 6.) https://www.uniklinik-ulm.de/innere-medizin-ii/sonstige/sektion-sport-und-rehabilitationsmedizin.html Download: Warum gestufte Bewegungstherapie (GET) schädlich ist; aufgerufen am 20.11.2022 7.) https://www.meaction.net/2021/10/29/final-nice-me-cfs-guideline-published-find-out-the-big-news/?mc_cid=3d6794147e&mc_eid=028188e899 aufgerufen am 10.10.2022 8.) https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Clinical-2022.2?s=03 aufgerufen am 10.10.2022 9.) https://mecfs-freiburg.de/pages/was-ist-mecfs.html aufgerufen am 10.10.2022

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
z. B. 3.4 (S.16)	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1.) https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-9-91 , aufgerufen am 16.10.20222

2.) https://www.mecfs.de/wie-zucker-zur-behandlung-von-diabetes-zu-empfehlen/ aufgerufen am 16.10.2022

3.) https://www.mecfs.de/offener-brief-an-das-iqwig/ aufgerufen am 20.11.2022

4.) #MEAction United Kingdom (2019). Survey report. Your experience of ME services [online]. URL: https://y9ukb3xpraw1vtswp2e7ia6u- wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2019/10/Your-experience-of-ME- services-Survey-report-by-MEAction-UK.pdf, aufgerufen am 16.10.2022

5.) Geraghty et al. (2019). 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. Journal of health psychology, 24(10), 1318–1333. https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1359105317726152. aufgerufen am 16.10.2022

6.) https://www.uniklinik-ulm.de/innere-medizin-ii/sonstige/sektion-sport-und-rehabilitationsmedizin.html Download: Warum gestufte Bewegungstherapie (GET) schädlich ist; aufgerufen am 20.11.2022

7.) https://www.meaction.net/2021/10/29/final-nice-me-cfs-guideline-published-find-out-the-big-news/?mc_cid=3d6794147e&mc_eid=028188e899 aufgerufen am 10.10.2022

8.) https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Clinical-2022.2?s=03 aufgerufen am 10.10.2022

9.) https://mecfs-freiburg.de/pages/was-ist-mecfs.html aufgerufen am 10.10.2022

A.2.14 Grande, Bettina

Autorinnen und Autoren

- Grande, Bettina
- Grande, Tilman

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Dipl.-Psych. Bettina Grande
Dipl.-Psych. Dr. Tilman Grande
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) □ **im Namen folgender Institution / Organisation:** x□ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
Verschlechterungen durch Aktivierung: Wir sind besorgt bzgl. der Einschätzung des IQWiG, dass die Vorteile des Einsatzes von KVT und GET bei der Behandlung ME/CFS die Nachteile überwiegen. Unsere Zweifel werden durch die inzwischen zahlreichen Berichte Betroffener (in unserer Praxis und von Kollegen berichtet) unterstützt, die durch Mobilierungs- bzw. Aktivierungsmaßnahmen v.a. in Reha-Einichtungen schwere Schädigungen bis zur Invalidisierung hinnehmen mussten. Diese negativen Effekte werden auch in Surveys (1) und in einzelnen Studien berichtet, die hohe Anzahlen von Dropouts verzeichnet und als Gründe dafür PEM bzw. Crashs dokumentiert haben (2). Gegen derartige Berichte und diese Studien kann eingewandt werden, dass sie wissenschaftlichen Standards aus verschiedenen Gründen nicht genügen. Dem muss u.E. jedoch entgegengehalten werden, dass die Masse der Hinweise auf nachteilige Wirkungen inzwischen so groß ist, dass eine systematische und gezielte Überprüfung schädlicher Wirkungen vor einer Empfehlung der beiden Behandlungsformen unbedingt erforderlich ist. Wir weisen auch darauf hin, dass Interventionsstudien primär darauf angelegt sind die mit dem Treatment intendierten Effekte zu belegen und gewöhnlich nicht mit gleicher Sorgfalt Fehlschläge untersuchen und im Detail dokumentieren (vgl. auch IQWiG „Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24.01.2022“, Abschnitt 3.1.3). Da viele der Betroffenen bereits selbst schlechte Erfahrungen mit eigenen oder von außen initiierten Versuchen einer Aktivierung gemacht haben und entsprechend sensibilisiert sind, müssten neben Dropouts im Verlauf der Studie auch Verweigerer der Rekrutierung und sehr frühe Dropouts genauer untersucht werden; diese werden gewöhnlich nicht dokumentiert, weil sie die Behandlung nicht oder nicht in einem relevanten Umfang aufgenommen haben. Im Ergebnis stehen einem (auch in der Bewertung durch das IQWiG) bescheidenen oder sogar fraglichen Gewinn durch KVT/GET (vgl. 3) noch nicht systematisch untersuchte, aber inzwischen durch eine Vielzahl von Hinweisen als sehr wahrscheinlich anzunehmende schwere Nachteile gegenüber. Wir meinen, dass auch nur begrenzt wissenschaftlich gesicherte Hinweise und Belege zu massiven Verschlechterungen eine besonders sensible Berücksichtigung erfahren müssen, wenn Nachweise für einen wirklich bedeutsamen Nutzen von KVT/GET fehlen und bisherige Studien nicht darauf ausgelegt waren, Fehlschläge und Schädigungen sorgfältig zu erfassen. Entsprechend dem Nicht-Schaden-Prinzip medizinischer Ethik sollten Behandlungen, die mit solchen Zweifeln belastet sind, erst einmal nicht empfohlen und eingesetzt werden.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
Die Informierte gemeinsame Entscheidungsfindung funktioniert nicht: Das primäre Ziel in der therapeutischen Arbeit mit ME/CFS-Betroffenen besteht in der Förderung und Entwicklung dessen, was die IQWiG-Empfehlung als „Energiemanagement“ bezeichnet (IQWiG Vorbericht vom 06.10.2022, Gesundheitsinformation - Entwurf - Überblick) und auch unter dem Begriff „Pacing“ bekannt ist. Dabei geht es vor allem darum, dass Betroffene ihre Belastungsgrenzen kennenlernen und das Maß ihrer Aktivität auf diese abstimmen, um Post Exertional Malaise (PEM) bzw. Crashs zu vermeiden, die u.U. zu einer bleibenden Verschlechterung ihres Gesundheitszustandes führen. Diese Strategie impliziert einen komplexen und äußerst individuell bestimmten Lernvorgang, da die Belastungsgrenzen und auch die Art der kritischen Belastungen (körperlich, geistig, psychisch; sowohl lustvolle Aktivitäten als auch Stress) von Person zu Person sehr verschieden sind. Wenn Pacing als Fähigkeit erfolgreich etabliert ist, können Betroffene Verschlechterungen verhindern und Verbesserungen insofern erreichen, als sie ihre Möglichkeiten innerhalb ihrer individuellen Grenzen besonders gut ausschöpfen. Therapeuten können diesen Prozess begleiten und fördern, sie verfügen aber nicht primär über ein überlegenes Wissen, welches ihnen erlauben würde, die Betroffenen gewissermaßen „von außen“ anzuleiten und schon im ersten Schritt zu Aktivitäten anzuhalten. Unsere Erfahrung und Berichte anderer Therapeuten zeigen, dass sogar hinsichtlich ihrer Selbst- bzw. Körperwahrnehmung begabte Patienten lange Zeit benötigen, bis sie ein für sie passendes und ihnen zuträgliches Energiemanagement entwickelt haben. Die von der IQWiG befürworteten „informierten gemeinsamen Entscheidungsfindung“ auf der Grundlage einer stimmigen und belastbaren Beurteilung des passenden therapeutischen Vorgehens durch den Patienten setzt diesen bereits Prozess voraus. Eine gemeinsame Entscheidungsfindung bezüglich Aktivierung kann deshalb bestenfalls am Ende eines solchen Prozesses oder in einem fortgeschrittenem Stadium geschehen, nicht aber gleich am Beginn einer Therapie. Eine „informierte gemeinsame Entscheidungsfindung“ kann die Risiken von Aktivierung im Rahmen von KVT/GET daher nicht verringern oder gar ausschalten.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

(1) Kindlon T. Reporting of harms associated with graded exercise therapy and cognitive behavioural therapy in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Bull IACFS ME. 2011 19(2):59-111. https://huisartsvink. f iles.wordpress.com/2018/08/kindlon-reporting-of-harms-associated-with-get-and-cbt-in-me-cfs.pdf (accessed 21 October 2022) [114]

(2) Kujawski, S.; Cossington, J.; Słomko, J.; Zawadka-Kunikowska, M.; Tafil-Klawe, M.; Klawe, J.J.; Buszko, K.; Jakovljevic, D.G.; Kozakiewicz, M.; Morten, K.J.; Dawes, H.; Strong, J.W.L.; Murovska, M.; Van Oosterwijck, J.; Estevez-Lopez, F.; Newton, J.L.; Hodges, L.; Zalewski, P.; on behalf of the European Network on ME/CFS. Relationship between Cardiopulmonary, Mitochondrial and Autonomic Nervous System Function Improvement after an Individualised Activity Programme upon Chronic Fatigue Syndrome Patients. *J. Clin. Med.* 2021, *10*, 1542. https://doi.org/10.3390/jcm10071542

(3) Vink M, Vink-Niese A. The Updated NICE Guidance Exposed the Serious Flaws in CBT and Graded Exercise Therapy Trials for ME/CFS. Healthcare (Basel). 2022 May 12;10(5):898. doi: 10.3390/healthcare10050898. PMID: 35628033; PMCID: PMC9141828.

A.2.15 Hahn, Bettina

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Bettina Hahn
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:** ☒ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
Siehe Anlage 1

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
z. B. 3.4 (S.16)	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

Anlage 1: Stellungnahme zum Vorbericht des IQWiG: „Myalgische Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): aktueller Kenntnisstand“ vom 6.10.2022

In Ihrem Vorbericht erkennen Sie an, dass es sich bei ME/CFS um eine schwerwiegende, komplexe und körperliche Erkrankung handelt.

Sie erkennen außerdem die postexertionelle Malaise als zentrales Symptom der Erkrankung ME/CFS an. Leider scheinen Sie jedoch das Ausmaß der Beeinträchtigung der Patient*innen durch PEM nicht begriffen zu haben.

Es entspricht dem aktuellen Stand der Forschung, dass PEM mehrere Tage oder mehrere Wochen anhalten kann, wie Sie es beschreiben.[1] Es ist jedoch ebenso unbestreitbar, dass PEM darüber hinaus noch länger anhalten oder sich gar als permanente Verschlimmerung des Gesamtzustands herausstellen kann. Das wird leider in Ihrem Bericht überhaupt nicht thematisiert, was zu einer gefährlichen Fehlbewertung der Risiken durch Aktivierungstherapie bzw. „graded exercise therapy (GET)“ führt.

Die konkrete Gefahr einer permanenten Verschlimmerung durch Überlastung bei ME/CFS ist nachvollziehbarerweise schwer zu erfassen, weil dazu Patient*innen über Jahre und Jahrzehnte beobachtet werden müssten und ihr Zustand dokumentiert werden müsste. Da ME/CFS jahrzehntelang nicht als schwerwiegende, körperliche Erkrankung anerkannt wurde, ist dies bisher nicht mit dieser konkreten Aufgabenstellung, „wie schwer und lange sind Verschlimmerungen nach Anstrengungen bei ME/CFS?“ erfolgt.

Sie stellen es in Ihrem Vorbericht so dar, dass Patientenbefragungen ungeeignet seien, um Schäden durch eine Behandlung zu dokumentieren.[2] Wenn es jedoch keine andere Möglichkeit gibt, diese Schäden mitzuteilen, was sollen geschädigte Patient*innen denn sonst machen? Eine neue Studie mit dem Ziel, diese Schäden zweifelsfrei der Therapieform zuzuordnen, wäre unethisch und ist somit nicht möglich. Größere Studien dazu müssten auch erst einmal finanziert werden, woran bisher wenig Interesse bestand. In der PACE Studie wurden Schäden möglicherweise auch nicht konsequent genug erfasst, da diese dem gewünschten Ergebnis widersprachen.

In diesem Zusammenhang muss man ebenfalls auf erhebliche Interessenkonflikte der Urheber der PACE Studie hinweisen, die unter Druck standen, einen Nutzen der Therapie nachzuweisen[3]. Die PACE Studie hat GET und CBT nachweislich nicht ergebnisoffen auf Nutzen oder möglichen Schaden hin untersucht, sondern den Teilnehmenden erst eingeredet, sie könnten gesund werden, wenn sie das Programm mitmachen, und im Anschluss in einer Selbstauskunft mitteilen lassen, wie sie sich fühlen. Wenn ein Proband da sagt, dass es ihm schlecht geht, muss er befürchten, dass es so aussieht als hätte er „sich nicht genug bemüht“ und wäre selbst schuld an einer Verschlimmerung oder ausbleibenden Verbesserung. Das Ergebnis ist also so wie es ist schon überhaupt nicht verwertbar.

Man würde niemals Menschen ein Medikament geben, das zu schweren Schäden führen könnte, nur um sicher nachzuweisen, dass es einen Zusammenhang gibt. Schon gar nicht, wenn weltweit bereits zigtausende Menschen von schweren Schäden im Zusammenhang mit dem Medikament berichten. Ein solches Medikament wird vom Markt genommen und Geschädigte erhalten eine Entschädigung.

---

[1] Vgl. IQWiG Vorbericht Dokument N21-01 S. 6

[2] Vgl. IQWiG Vorbericht S. 157

[3] Geraghty, Keith J.: „Further commentary on the PACE trial: Biased methods and unreliable outcomes”. In: *Journal of Health Psychology*, Volume 22, Issue 9, August 2017, S. 1209-1216 https://journals.sagepub.com/eprint/iXpCNJk6zd34nFpSy4NK/full

Warum sollten die Anforderungen an eine nicht-medikamentöse Therapie weniger streng sein, wenn der Schaden so gewaltig ist? Dennoch werden Schäden, die durch Aktivierungstherapie bei ME/CFS-Betroffenen verursacht werden, nirgends erfasst oder auch nur abgefragt.[4]

Es gibt es keinen vernünftigen Grund, den zahllosen Patient*innen weltweit nicht zu glauben, die davon berichten, dass Schäden, die durch Überlastung/ zu viel Aktivität und in Folge davon „Crashs“ oder PEM ausgelöst wurden, oft auch viele Jahre später, durch keine Therapie oder medikamentöse Behandlung wieder behoben werden konnten.
Es wird von den Betroffenen seit Jahrzehnten beobachtet und beschrieben, dass ein einziger Crash ausreichen kann, um irreversibel geschädigt zu werden. Das bedeutet bei ME/CFS, dass der Patient nach einem Crash nicht wieder auf seine „Grundlinie“ (Baseline) zurückkehrt. Diese Grundlinie bezieht sich auf den individuellen Schweregrad der Erkrankung und wird in der Praxis meistens mit der Bell-Skala dargestellt.
„Crashs“ sind für die Betroffenen unberechenbar: Ein Crash *kann* nach wenigen Tagen bis Wochen wieder weggehen. Das *kann* viele Male immer wieder gut gehen, und dann kommt ein Crash, der sich vielleicht zunächst durch nichts von den Vorherigen unterscheidet, und dieses eine Mal bleibt dennoch eine permanente Verschlimmerung.
Konkret kann das bedeuten, dass ein Patient endgültig die Arbeitsfähigkeit verliert, die vorher noch vorhanden war. Oder in schwereren Stadien, dass Einschränkungen des Alltags sich verschärfen: Man konnte bisher noch alleine zur Toilette gehen, aber nach einem Crash verliert man die Fähigkeit, das Bett überhaupt noch zu verlassen. Oder man konnte noch ein bis zwei Stunden am Tag im Bett aufgestützt sitzen, aber nach einem Crash muss man nunmehr 24 Stunden am Tag komplett flach liegen.
Es ist wie ein Lottospiel, und jeder Crash ist ein Los, das man dafür kauft. Bei jedem Crash bangen Betroffene, ob die Verschlimmerung wieder weggeht, oder ob etwas davon zurückbleibt. Eine Verschlimmerung kann komplett verschwinden, teilweise besser werden oder dauerhaft sein. Was davon man erwischt, weiß man erst hinterher – dass es permanent geworden ist, muss man nach einigen Wochen bis Monaten irgendwann einsehen, wenn es einfach nicht wieder besser wird.

Man kann sich kaum vorstellen, was es für einen schwerkranken Menschen bedeutet, der bereits so viel verloren hat – Erwerbsfähigkeit, Hobbies, Sozialleben, Eigenständigkeit – wenn so jemand von dem wenigen, was bleibt, weitere Teile verliert, und nie weiß, ob er sie je wiederbekommt. Nach einigen Monaten wird es zumindest immer unwahrscheinlicher, solange es keine Medikamente oder kurative Therapien für ME/CFS gibt.

Menschen mit ME/CFS werden früher oder später diese Realität von allein begreifen, auch wenn das IQWiG diese nicht anerkennt. Der Unterschied ist: Wenn man zu Beginn der Erkrankung oder bei Verdacht auf ME/CFS bereits diese Tatsache erfährt und dementsprechend das Vermeiden von Crashs als oberste Priorität bei ME/CFS versteht, hat man eine ungleich höhere Chance, dass man das Fortschreiten der Erkrankung bremsen und möglicherweise den eigenen Grundzustand stabilisieren oder sogar verbessern kann. Auch die Chance auf eine Remission ist ganz am Anfang nach derzeitigem Stand der Forschung noch am höchsten.

Wir wissen bereits jetzt, dass viele Menschen nach einem Virusinfekt oder ähnlichem potentiellen Auslöser von ME/CFS oft wochenlang schwere Fatigue und zum Teil sogar postexertionelle Malaise erfahren, und sich dennoch wieder vollständig erholen. Die Chancen darauf sollten, nach allem was

[4] McPhee et al.: “Monitoring treatment harm in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A freedom-of-information study of National Health Service specialist centres in England” In: *Journal of Health Psychology*,
06/2021 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31234662/

wir derzeit wissen, höher sein, wenn sie sich schonen und ihre körperlichen Grenzen gut beachten. Schlimmstenfalls haben sie sich dann einfach bloß ein wenig zu sehr geschont. Sobald die PEM weg ist, fangen die meisten Menschen in der Regel von alleine an, sich mehr zu belasten, wodurch sie auch ohne Intervention wieder zu ihrer gewohnten Aktivität zurückkehren.
Eine mögliche Dekonditionierung durch „zu viel Schonen“ ist einfach zu behandeln – PEM hingegen kann derzeit noch überhaupt nicht behandelt werden. Erstere bekommen die allermeisten Menschen eigenständig wieder in den Griff, sobald kein PEM mehr vorliegt. Sollte PEM jedoch weiterhin vorliegen, muss der/die Erkrankte weiterhin streng auf die individuelle Belastungsgrenze achten, da sonst ein Crash droht, von dem man sich wie oben beschrieben im schlimmsten Fall nie wieder erholt.

Man sieht auch an den Erfahrungsberichten der meisten Menschen mit ME/CFS, dass die Schwierigkeit selten darin besteht, dass diese Menschen „zu wenig tun“. Es ist nur natürlich, dass man sich wünscht, aktiver zu sein, gerade wenn man den ganzen Tag liegen muss. Die Schwierigkeit ist bei ME/CFS fast immer, dass man viel weniger machen darf, als man eigentlich gerne möchte, um Crashs zu vermeiden. Patient*innen müssen daher vielmehr gebremst werden und sich selbst bremsen, als dass man sie aktivieren müsste. Auch dazu gibt es selbstverständlich keine Studie, weil keiner so etwas finanziert. Dennoch sollten Sie den Erfahrungen der vielen selbst Betroffenen genug Gewicht einräumen, um das zu bedenken.

Aktivierung/GET zeitgleich mit Pacing zu empfehlen, ist zudem völlig unsinnig. Es führt Pat. in eine ständige Double Bind Situation: Man soll die eigenen Grenzen nicht überschreiten, aber gleichzeitig die Aktivität nach festgelegten Schritten steigern (auch, wenn eine Verschlimmerung eintritt, sonst ist es kein GET!).
Man kann entweder die eigenen Grenzen beachten und nicht überschreiten, oder starre Aktivitätspläne befolgen und die eigenen Aktivitäten stetig steigern. Beides gleichzeitig ist unmöglich!

Sie wollen den Patient*innen zwar zugestehen, dass eine Aktivierungstherapie in Zukunft nur noch *„von ärztlichen oder physiotherapeutischen Fachkräften durchgeführt wird, die ausreichend Kenntnisse und Erfahrung mit dem Krankheitsbild ME/CFS haben“*[5]. Ihnen muss jedoch bekannt sein, dass solche Fachkräfte in Deutschland praktisch nicht existieren. Die Fachkräfte, von denen man realistischerweise erwarten kann, dass diese mögliche Rehas oder Aktivierungstherapien oder „GET“ bei ME/CFS-Betroffenen durchführen werden, sind dieselben, die diese bisher durch Fehlbehandlungen und komplettes Unwissen von ME/CFS und PEM zu Pflegefällen therapiert haben.

Nachdem ich nun die erheblichen Risiken sowie das mögliche Ausmaß der Schäden durch GET dargelegt habe, möchte ich diesen den von Ihnen behaupteten möglichen Nutzen von GET gegenüberstellen. Dieser ist geradezu lächerlich gering:

> *„für einen kurz- und mittelfristigen Zeitraum ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) für einen Nutzen sowohl der CBT als auch der GET im Vergleich zur fachärztlichen Standardversorgung (SMC) feststellen. Für einen längerfristigen Zeitraum (mehr als 15 Monate) liegt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen der CBT bzw. der GET im Vergleich zur SMC vor.“*[6]

Damit räumen Sie selbst ein, dass ein Nutzen generell äußerst unsicher ist und zumindest für einen längerfristigen Zeitraum gar nicht nachweisbar ist (obwohl die Urheber der PACE Studie sich große Mühe gegeben haben, konnten sie keinen Nutzen sicher nachweisen). Außerdem gibt es keinen

[5] IQWiG Vorbericht S. -v-
[6] Ebd.

Nutzen bei schwerer und sehr schwerer ME/CFS. Kurz: „Ein sehr unsicherer Nutzen für einen kleinen Teil der Patient*innen für kurze Zeit“ ist alles, was Sie aus der Datenlage herleiten können. Da fragt man sich, was für ein Nutzen das überhaupt noch sein soll, der nur durch Ihre äußerst wohlwollende Interpretation der Daten der Studie in der schwächsten Aussagesicherheit überhaupt entnommen werden kann.

Und für einen derart zweifelhaften Nutzen wollen Sie verantworten, dass Menschen mit ME/CFS ihre restliche gesundheitsbezogene Lebensqualität riskieren? Im besten Fall ist eine aktivierende Therapie für Menschen mit ME/CFS einfach nur sinnlos. Mit viel Glück lösen diese nur immer wieder Crashs aus, von denen die Betroffenen sich wieder erholen. Im schlimmsten Fall verschlimmert man sich so sehr, dass man ins schwerste Stadium von ME/CFS rutscht. ME/CFS hat eine erheblich erhöhte Suizidrate[7] und verringerte Lebensqualität[8]. Der individuelle Nutzen, so er denn überhaupt existiert, besteht in einer eventuellen, vagen, kurzfristigen Verbesserung einzelner Symptome, der „Fatigue, Schlafqualität, körperliche Funktion und psychischer Status“[9] – das individuelle Risiko geht bis zum völligen Verlust jeder Lebensqualität bis hin zum Tod in Einzelfällen.

Da die Erwerbsfähigkeit durch GET/Aktivierung nicht wiederhergestellt oder verbessert werden kann, gibt es durch GET auch keinerlei Nutzen für die Gesellschaft. Die Patient*innen verlieren im Gegenteil ihre restliche Erwerbsfähigkeit, falls diese vor der Aktivierungstherapie noch vorhanden war. Außerdem kommen gegebenenfalls weitere Kosten für die Allgemeinheit hinzu, wenn die Patient*innen durch GET/Aktivierung zu Pflegefällen werden. Angehörige können zum Teil auch nicht mehr in Vollzeit arbeiten, wenn diese die Erkrankten verstärkt pflegen und versorgen müssen. Außerdem sind Reha-Plätze teuer und knapp, daher sollten sie für Patient*innen mit anderen Krankheitsbildern vorbehalten werden, deren Verhältnis von möglichen Schäden zu möglichem Nutzen deutlich besser ist.

Meine Hoffnung und mein dringender Wunsch als Betroffene ist, dass das IQWiG noch zur Vernunft kommt und jede Empfehlung zu Aktivierung oder „GET“ (graded exercise therapy) ersatzlos streicht und in Übereinstimmung mit dem NICE, der WHO, der CDC, dem EUROMENE usw. vor jeder Art der Aktivierung bei Vorliegen einer Belastungsintoleranz und postexertioneller Malaise warnt! Sollten Sie dies nicht tun, müssen Sie Patient*innen zumindest umfassend über die großen Gefahren von Aktivierung und GET aufklären und jede Teilnahme von ME/CFS-Betroffen an solchen Therapien muss absolut freiwillig und informiert stattfinden. Ansonsten verstoßen Sie gegen den medizinischen Berufs-Ethos, im Zweifelsfall keinen derart schweren Schaden zu riskieren!
Die Informationen über PEM und über die Gefahren von Überlastung bei ME/CFS müssen einer Patientin/ einem Patienten in jedem Fall vollständig vorliegen, ehe sie/er sich entscheidet, an einer Aktivierungstherapie teilzunehmen. Es darf außerdem keinerlei Druck auf die Patient*innen ausgeübt werden, sich einer Therapie zu unterziehen, die einen so gewaltiges Potential hat, das zu zerstören, was vom Leben von ME/CFS-Betroffenen noch übrig ist. Wenn die Patient*innen diese Informationen erhalten haben, und keine zusätzlichen Aktivitäten im Bereich Sport riskieren wollen, ist dies unbedingt zu akzeptieren! Es darf auch nicht gedrängt oder den Betroffenen ein „schlechtes Gewissen“ gemacht werden!

---

[7] Kapur, Nav und Webb, Roger: „Suicide risk in people with chronic fatigue syndrome“ In: *The Lancet*, Volume 387, Issue 10028, April 2016 https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)00270-1/fulltext

[8] Hvidberg et al.: “The Health-Related Quality of Life for Patients with Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)”. In: PLoS ONE 10(7). Juli 2015
https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0132421

[9] IQWiG Vorbericht S. 55

Oberste Priorität sollte es zudem immer sein, sich selbst noch möglichst versorgen zu können. Es sollte nicht so sein, dass ein Patient jeden Tag einen kurzen Spaziergang macht, dafür dessen Partner*in aber dem/r Patient*in immer mehr im Haushalt abnehmen oder für ihn/sie einkaufen gehen muss.

Diese Informationen zu verschweigen, oder die Gefahren durch Crashs zu bagatellisieren, ist nach aktuellem Stand der Forschung und Patient*innen-Erfahrung ethisch absolut nicht vertretbar. Ihr Vorbericht leistet in der vorliegenden Form diese Grundlage für informierte Einwilligung durch die Patient*innen in keiner Weise. Das müssen Sie mindestens stark nachbessern, am besten sollten Sie von Aktivierung und GET jedoch generell abraten, so wie die anderen führenden medizinischen Institute weltweit.

Weitere Punkte aus dem Vorbericht:

Ebenfalls aus der PACE Studie argumentieren Sie für einen Nutzen von CBT/ kognitiver Verhaltenstherapie bei ME/CFS. Es handelt sich in der Studie um eine kognitive Verhaltenstherapie, die von einem falschen, veralteten Krankheitsverständnis ausgeht und gleichermaßen zum Ziel hat, dass die Patient*innen aktiver werden. Dies fördert die Zustandsverschlimmerung durch Crashs und das Patient-Blaming bei Verschlimmerung noch zusätzlich, da von einer „falschen Krankheitsüberzeugung“ als Ursache ausgegangen wird. Diese wurde jedoch erschöpfend widerlegt.

Sie beziehen sich zwar auf einen Nutzen durch „Coping“ im Rahmen der CBT, jedoch können Sie die Ergebnisse der PACE Studie nicht auf einen Nutzen von „Coping“ übertragen, da dieses in der den Proband*innen gegebenen CBT keine Rolle gespielt hat. Diese wurden gegen eine „falsche Krankheitsüberzeugung“ behandelt, also regelrecht mit medizinischem Gaslighting traktiert. Es wurde ihnen ihre Wahrnehmung tatsächlich und real messbarer, schwerer Symptome im Rahmen ihrer ME/CFS-Erkrankung durch die Psychotherapie versucht auszureden. Das ist in etwa so nützlich und unbedenklich, wie Konversionstherapie bei Homosexualität. Für „Coping“ dürfen Sie nur dann einen Nutzen behaupten, wenn dieser durch qualitativ hochwertige Studien belegt wurde. Dennoch spricht gegen „Coping“ nichts, wenn die Behandelnden dabei von einer körperlichen Erkrankung bei ME/CFS ausgehen und wirklich nur der Umgang mit dem Verlust an Lebensqualität behandelt werden soll. Ob dies aufgrund Ihres Vorberichts von den behandelnden Fachkräften auch so verstanden und eingehalten wird, bleibt abzuwarten.

In Ihrem Bericht stellen Sie den Nutzen von „Energiemanagement“ („Pacing“) in Frage. Es gebe keine ausreichende Evidenz, die einen Nutzen gegenüber der medizinischen Standardversorgung belege.[10] Auch hier zeigt sich wieder das Problem, dass Studien, die den Nutzen von Pacing hinreichend nachweisen, auch erst einmal finanziert werden müssen. Pacing ist nichts anderes, als die konsequente Vermeidung von PEM, die bei ME/CFS über allem stehen muss. Dennoch gibt es zahlreiche Studien, die einen generellen Nutzen von Pacing bei ME/CFS nahelegen.[11]

---

[10] IQWiG Vorbericht S. 55

[11] Goudsmit, Ellen et al.: “Pacing as a strategy to improve energy management in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a consensus document” In: *Disability and Rehabilitation*, 2012, 34, 13, S. 1140-1147

Niemand stellt die Behauptung auf, Pacing habe den Status einer Heilbehandlung oder könne eine kurative Therapie ersetzen oder darstellen, die es derzeit für ME/CFS noch überhaupt nicht gibt. Die Pacing-Regeln basieren lediglich auf der Erkenntnis der ME/CFS zugrunde liegenden Krankheitsmechanismen, die die „Crashs“ auslösen.
Es ergibt sich aus den zahlreichen Studien[12] zur Störung der Energiegewinnung bei ME/CFS, dass Crashs schädlich sind und vermieden werden müssen. Außerdem entspricht es der Erfahrung von Millionen von ME/CFS-Betroffenen weltweit, dass Crashs zu dauerhaften Verschlimmerungen führen können und möglichst vollständig vermieden werden sollten. Es ist logisch und durch die jahrelange Erfahrung unzähliger ME/CFS-Betroffener bestätigt, dass eine Vermeidung von Crashs den Zustand stabilisieren kann und dass Pacing, also das Einhalten der eigenen Belastungsgrenze und sorgfältiges Energiemanagement, ein geeignetes Mittel zur Vermeidung von Crashs ist.

Die individuelle Belastbarkeit variiert bei ME/CFS nicht nur zwischen den einzelnen Betroffenen je nach Schweregrad (mild bis sehr schwer betroffen), sondern kann auch bei einem Patienten von einem Tag zum nächsten, oder von einer Stunde zur nächsten, stark schwanken. Daher müssen die Pläne für den jeweiligen Tag, die Woche etc. stets der aktuellen Belastbarkeit angepasst und bei Crash-Gefahr möglichst komplett verschoben werden, bis man wieder auf seiner Grundlinie ist.

Dazu kommt, dass die Auswirkungen einer Überlastung oft erst zeitverzögert (1-3 Tage sind möglich!) einsetzen. Daher kann man während einer Aktivität oft nicht auf das eigene Gefühl vertrauen, ob noch etwas mehr möglich ist, ohne einen Crash auszulösen. Ärzt*innen und Therapeut*innen wissen oder verstehen diesen Umstand oft nicht und überlasten ihre Patient*innen, ohne es zu wollen, bzw. leiten diese immer weiter dazu an, sich zu überlasten. Wenn man einen starr gestalteten Aktivierungsplan mit vorgegebenen Steigerungen verfolgt, wird man eine Überlastung in vielen Fällen erst merken, wenn es bereits zu spät ist.

Man kann mit milder ME/CFS zum Teil noch ein wenig Sport machen oder leichte Bewegung in den Alltag einbauen, ohne die Regeln des Pacings zu missachten. Die Überbetonung von Aktivierung und Sport in Form von GET bei ME/CFS ist jedoch absolut irrational und nach Stand der wissenschaftlichen Evidenz unhaltbar.

Patient*innen haben keine Vorbehalte vor einer "*undifferenzierten Anwendung von GET*"[13] sondern vor GET in jeder Form und Anwendung – aus sehr guten Gründen.

Es geht nicht um die Häufigkeit von PEM-Ereignissen[14], sondern darum, dass bei jeder PEM die Gefahr besteht, dass man sich davon nicht mehr erholt! Für Wochen/Monate nicht, oder auch nie mehr!

Die Anerkennung von PEM als schwerwiegendes Hauptsymptom von ME/CFS, das zu dauerhaften Schäden führen kann, wenn man sich überlastet, führt zwangsläufig zu der Erkenntnis, dass Energiemanagement und striktes Vermeiden von Überlastung („Pacing“) bei ME/CFS unerlässlich ist. Insbesondere, solange es noch keine kurativen Therapien für ME/CFS gibt oder man PEM durch Medikamente o.Ä. verhindern kann, sollte man alles tun, um die restliche Lebensqualität der Patient*innen zu erhalten.

---

[12] Hier finden Sie ein Statement der Workwell-Foundation, die jahrelange praktische Erfahrung in der Arbeit mit ME/CFS-Betroffenen hat: https://workwellfoundation.org/wp-content/uploads/2019/07/MECFS-GET-Letter-to-Health-Care-Providers-v4-30-2.pdf (Anlage 2). Weitere Studien liste ich am Ende dieser Stellungnahme auf.
[13] IQWiG Vorbericht S. 174
[14] IQWiG Vorbericht S. 174

Das muss in jedem Fall oberste Priorität haben, und alles, was diese Maxime verletzt, muss eine überdurchschnittlich gute Evidenz für Nutzen, aber auch für Unbedenklichkeit haben. Beides ist für Aktivierungstherapien wie GET und aktivierende KVT nicht gegeben, wie Ihrem Vorbericht auch zu entnehmen ist. Daher ist es medizinethisch unverantwortlich, diese zu diesem Zeitpunkt immer noch in irgendeiner Form bei ME/CFS zu empfehlen! Weltweit führende medizinische Institutionen haben diese Empfehlung aus ihren Leitlinien und Berichten gestrichen und viele davon sprechen eine Warnung gegen GET und Aktivierung bei ME/CFS aus. Man kann den CDC, der WHO, dem NICE, den Mayo Kliniken usw. sicher nicht vorwerfen, dass diese nicht wissenschaftlich arbeiten würden.

Seit Jahrzehnten werden Patient*innen mit ME/CFS fälschlich als psychisch krank diagnostiziert und in Folge mit Aktivierung behandelt. Die psychiatrische Genese hat das IQWiG ja nun dankenswerterweise aus dem Bericht gestrichen und die körperliche Natur der Erkrankung anerkannt.

Aufgrund der jahrzehntelangen psychiatrischen Fehldiagnosen haben Patient*innen mit ME/CFS aktivierende Behandlungen als Standardtherapie ebenso lange mit hoher Compliance mitgemacht, sich ernsthaft bemüht, und dann erlebt, dass die Behandlung im besten Fall keinen objektiven Nutzen (v.a. auf die Erwerbsfähigkeit oder mittel-/langfristige Lebensqualität) hatte. In vielen Fällen verschlimmerten sich die Beschwerden bis hin zu vollkommener Bettlägerigkeit und Pflegeabhängigkeit.

Diese Tatsache wurde aber nirgends aufgezeichnet, noch wurden die Behandlungen ausgewertet oder auf ihre Wirksamkeit oder Unbedenklichkeit überprüft, da es sich um eine nichtmedikamentöse Intervention handelt und es offenbar den wissenschaftlichen Horizont der meisten beteiligten Fachkräfte überstieg, sich vorzustellen, dass „Sport“ einen derartigen Schaden auslösen könnte.

Meldet ein Patient einen Schaden, wird dies auf die Psyche des Einzelnen geschoben und die Therapie wird nicht in Frage gestellt. In der PACE Studie wurden die Schäden ebenfalls nicht sorgfältig genug oder überhaupt nicht erfasst.

Durch die Möglichkeit zur Vernetzung im Internet fällt den Patient*innen aber inzwischen vermehrt auf, dass es wie ihnen weltweit Zigtausenden ergangen ist. Ebenso gibt es mittlerweile weltweit hunderte Expert*innen, die erkannt haben, dass Aktivierung und Sport bei ME/CFS kontraindiziert sind und den Betroffenen massiv schaden können.

Dennoch herrscht weiter die Praxis, alle weiter mit der Standardtherapie der Aktivierung (bzw. mit GET) zu behandeln und die Verantwortung für Schäden und langfristige Verschlimmerung auf das Individuum abzuwälzen.

Natürlich widerspricht es der Intuition von Ärzt*innen und Patient*innen, dass Sport bei Fatigue und Schmerzen nicht helfen, sondern sogar schaden soll. Dennoch ist diese Tatsache bei ME/CFS nicht länger zu leugnen. Aktivierung und „GET“ sind bei ME/CFS schlicht ärztliche Kunstfehler mit potentiell fatalen Folgen für die Betroffenen.

Es gibt sogar immer noch viele Ärzte, die sich vehement dafür einsetzen, die Stimmen und die Warnungen der geschädigten Patient*innen zu ignorieren und weiter alle mit GET behandeln zu dürfen. Das IQWiG reiht sich mit seinem Vorbericht und der darin enthaltenen Empfehlung für GET in den jahrzehntelangen medizinischen Missbrauch an ME/CFS-Patient*innen ein.

Und weil es sich bei GET nicht um ein Medikament, sondern "nur" um "Sport" handelt, ist es für die behandelnden medizinischen Fachkräfte einfach, die Patient*innen als "einfach nur faul" darzustellen. So als wollten Betroffene einfach nur keinen Sport machen und würden deswegen gegen diese

Therapien aufbegehren. Unter den Betroffenen befinden sich jedoch auch viele ehemalige Leistungssportler*innen, denen man so etwas sicher nicht unterstellen kann.

Ich versichere des Weiteren, dass die meisten Betroffenen genau wie jeder Gesunde liebend gerne Sport machen würden, selbst wenn es keinen weiteren Nutzen für sie hätte, als das gute Körpergefühl, was man nach dem Sport hat. Solange sie es tun könnten, ohne sich zu schaden - aber das ist bei ME/CFS nicht der Fall!

Es geht den Patient*innen, die gegen GET angehen, darum, andere vor genau diesem Schaden zu bewahren und ihnen die bestmöglichen Ausgangsbedingungen zu verschaffen, um eventuell eine Remission oder Heilung zu erleben oder zumindest im milden Stadium der Erkrankung zu bleiben.

Indem Sie die engagierten Patient*innen in Ihrer Pressemitteilung als „Selbsthilfeszene“ abwerten, reihen Sie sich nur in die Tradition britischer Psychiater ein, die ME-Betroffene systematisch als „militant activists“ und berechtigte Kritik als „Hatespeech“ darstellen, um sie zum Schweigen zu bringen. Ich empfinde den Begriff als herabwürdigend und feindselig den Patient*innen gegenüber. Bitte bedenken Sie, dass es sich um zumeist sehr schwer kranke Menschen handelt, die darum kämpfen, nicht noch kränker gemacht zu werden!

Von außen betrachtet mag es so aussehen, als stellte sich eine Gruppe unvernünftiger, „wissenschaftsfeindlicher“ Patient*innen gegen die Medizin, aber die Realität ist seit Jahrzehnten das genaue Gegenteil.

Ich bitte, sich das einmal vorzustellen: Die meisten von uns wurden durch GET oder die Aussage "man muss nur wollen" massiv geschädigt. Viele Betroffene haben sich selbst jahrelang immer wieder überlastet und selbst aktiviert, bis ihnen klar wurde, dass es ihnen schadet. Meist ist man dann schon ans Bett oder Haus gebunden und braucht Hilfe und Pflege von Angehörigen, ehe man sich das eingesteht. Das liegt übrigens auch daran, dass vor Corona die meisten keine Möglichkeit hatten, ihre Diagnose auch nur zu erahnen, und nichts von PEM und Pacing wussten. Jetzt haben die Betroffenen kaum noch Energie, aber nutzen das was ihnen übrig bleibt, um andere vor diesem Schicksal zu bewahren. Und sie werden dafür auch noch von Ärzt*innen und deren Fachverbänden bekämpft und beschimpft, die eigentlich dazu da sein sollten, ihnen zu helfen.

Dann kommt noch hinzu, dass Patient*innen durch mehrere Faktoren zu einer solchen Fehlbehandlung gedrängt werden können, allen voran die sozialrechtliche Absicherung, die ihnen verweigert werden kann. Eine Therapie, die uns sehr wahrscheinlich schadet und aus vergangener Erfahrung bereits schwer geschadet hat, zu der man uns erneut zwingen will, damit z.B. die Rente weiter bewilligt wird. Gaslighting durch Ärzte, das uns unterstellt, wir wollen gerne krank sein, sonst würden wir es doch "wenigstens mal probieren". Was wir in Wahrheit schon zigmal probiert und wegen dem Schaden sehr bereut haben. Darauf wird nicht eingegangen und es wird als "Angst vor Aktivität" uminterpretiert.

Und jetzt soll das mit Aktivierung und GET genau so weitergehen, nach dem Motto "solang wir nicht sicher wissen, ob es auch wirklich jedem schwer schadet, könnte es ja einzelnen doch irgendwie nutzen". Das kann doch nicht der Maßstab sein!

Ich finde es ethisch sehr bedenklich, dass schwerkranke Patient*innen seit Jahren und Jahrzehnten darum kämpfen müssen, dass ihnen mit diesen Fehlbehandlungen nicht weiter systematisch geschadet wird!

Das IQWiG scheint zu erwarten, dass die Schädigungen durch GET bzw. Aktivierungstherapie bei Vorhandensein von PEM oder dem Vollbild von ME/CFS erst in Studien nachgewiesen werden, ehe es bereit ist, diese nicht länger zu empfehlen.

Wenn man unbedingt Sport, Physiotherapie, Yoga oder sowas machen möchte, kann man das in Einzelfällen v.a. bei mild betroffenen Patient*innen im Rahmen des Pacings tun, allerdings nur, wenn man das Pacing bereits sehr gut beherrscht und bei jedem Anzeichen von PEM abbricht bzw. die Therapie aussetzt, bis sicher die Grundlinie wieder erreicht ist. Vor einer solchen Therapie muss aber sichergestellt werden, dass die Patient*innen sowie deren Behandelnden (Ärzt*innen, Physio- /Ergo-Therapeut*innen etc.) die Grundprinzipien von PEM und Pacing wirklich verstehen und sich des Risikos voll bewusst sind.

Sie wollen „vorsichtshalber" lieber weiter eine Therapie empfehlen, für die kein substanzieller Nutzen nachgewiesen werden konnte, deren Potential für dauerhafte und schwerwiegende Schädigungen jedoch durch unzählige Erfahrungsberichte selbst Betroffener sowie aufgrund der Studienlage extrem wahrscheinlich ist. Das ist im höchsten Maße unethisch und überdies auch noch unwirtschaftlich.

Es folgt eine Auswahl an Studien, die meine Stellungnahme untermauern sollen. Aufgrund meiner eigenen begrenzten Leistungsfähigkeit ist dies nur eine kleine Auswahl:

Studien und Reviews über die Risiken von GET/ Schäden durch aerobes Training/Sport:

- 2018: "Graded exercise therapy for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome is not effective and unsafe. Re-analysis of a Cochrane review" https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6176540/
- 2018: "Rethinking the treatment of chronic fatigue syndrome—a reanalysis and evaluation of findings from a recent major trial of graded exercise and CBT" https://bmcpsychology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40359-018-0218-3
- 2018: "Opposition to Graded Exercise Therapy (GET) for ME/CFS" (offener Brief) https://workwellfoundation.org/wp-content/uploads/2019/07/MECFS-GET-Letter-to-Health-Care-Providers-v4-30-2.pdf
- 2017: "Can patients with chronic fatigue syndrome really recover after graded exercise or cognitive behavioural therapy? A critical commentary and preliminary re-analysis of the PACE trial" https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21641846.2017.1259724
- 2013: "Discriminative Validity of Metabolic and Workload Measurements for Identifying People With Chronic Fatigue Syndrome" https://academic.oup.com/ptj/article/93/11/1484/2735315
- 2009: „A review on cognitive behavioral therapy (CBT) and graded exercise therapy (GET) in myalgic encephalomyelitis (ME) / chronic fatigue syndrome (CFS): CBT/GET is not only ineffective and not evidence-based, but also potentially harmful for many patients with ME/CFS" https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19855350/

Studien etc. zum Nutzen von Pacing:

- 2019: „Energy envelope maintenance among patients with myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome: Implications of limited energy reserves" https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5750135/
- 2012: "Pacing as a strategy to improve energy management in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A consensus document" https://www.researchgate.net/publication/51900061_Pacing_as_a_strategy_to_improve_energy_management_in_myalgic_encephalomyelitischronic_fatigue_syndrome_A_consensus_document

- 2011: “Health-related quality of life in patients with chronic fatigue syndrome: group cognitive behavioral therapy and graded exercise versus usual treatment. A randomized controlled trial with 1 year of follow-up” https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21234629/
- 2008: “The Energy Envelope Theory and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome” https://www.researchgate.net/publication/5276419_The_Energy_Envelope_Theory_and_Myalgic_EncephalomyelitisChronic_Fatigue_Syndrome

Studien zu PEM:

- 2020: “Effects of Post-Exertional Malaise on Markers of Arterial Stiffness in Individuals with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome” https://www.mdpi.com/1660-4601/18/5/2366
- 2020: “The physiological time line of post-exertional malaise in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome” (ME/CFS) https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/tsm2.133
- 2020: “Characterization of Post–exertional Malaise in Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome” https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.01025/full
- 2020: “The Prospects of the Two-Day Cardiopulmonary Exercise Test (CPET) in ME/CFS Patients: A Meta-Analysis” https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33327624/
- 2019: “Abnormal blood lactate accumulation during repeated exercise testing in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome” https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6546966/
- 2018: “Comparing Post-Exertional Symptoms Following Serial Exercise Tests” https://scholarlycommons.pacific.edu/purcc/2018/events/87/
- 2018: “Deconstructing post-exertional malaise in myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome: A patient-centered, cross-sectional survey” https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5983853/
- 2018: “The development of an instrument to assess post-exertional malaise in patients with myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome” https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1359105318805819
- 2017: “Symptom variability following acute exercise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a perspective on measuring post-exertion malaise” https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21641846.2017.1321166
- 2016: “Deconstructing post-exertional malaise: An exploratory factor analysis” https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5325824/

A.2.16 Hammer, Sabine

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Hammer, Sabine; Prof. Dr.
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:** ☒ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
Der theoretische Hintergrund bildet den aktuellen Stand der Erkrankung nur unzureichend ab und wird der bisherigen sowie der infolge der Pandemie zu erwartenden Krankheitslast durch ME/CFS nicht gerecht. Zur Einordnung der Krankheitslast ist u.a. eine korrekte Prävalenzangabe zwingend notwendig. Die Schätzung von bislang 70.000 Betroffenen in Deutschland bleibt weiter unter den aktuellen, weltweiten Hochrechnungen. (s. ausführlich Anmerkung 3, 4, 6 und 7).
Die psychosoziale Situation der Betroffenen ist aufgrund der Schwere der Erkrankung, des chronischen sowie progressiven Verlaufs, fehlender Therapiemaßnahmen, unzureichender Versorgungsstrukturen und der geringen/fehlenden Anerkennung besonders problematisch. Dies geht aus dem Bericht nicht deutlich genug hervor (s. ausführlich Anmerkung 5, 9 und 10).
Die Studien, auf deren Grundlage die genannten Therapiemaßnahmen basieren, sind bis heute umstritten, die Analyseergebnisse des Berichts erlauben keine plausible Ableitung von Therapieempfehlungen für CBV oder GET (s. ausführlich Anmerkung 8).

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
Kap. 4.2.2.2 **Beschwerden/ Symptome** (S. 5)	<u>Anmerkung 1: Beschwerden</u> *„Patientinnen und Patienten mangelt es an Energie und sie können sich nur wenige Minuten bewegen oder stehen."* (IQWiG-Bericht, S. 5) Diese Aussage trifft nicht für alle Patientinnen und Patienten zu und kann daher irreführend sein. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Patientinnen und Patienten mangelt es an Energie, **häufig** können sie sich nur wenige Minuten bewegen oder stehen.
Kap. 4.2.2.3 **Diagnostik** (S. 19)	<u>Anmerkung 2: Falldefinitionen</u> „*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*" (IQWiG-Bericht, S. 19) Wie Tabelle 1 (S. 15) des Berichtes selbst zu entnehmen, gelten psychische Erkrankungen in den CCC als Ausschlusskriterium zur Diagnosestellung. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Wiederum dem entgegengesetzt definieren andere Kriterienkataloge wie die des IOM (Insitute of Medicine) depressive Störungen als komorbide Erkrankungen. Die IOM-Kriterien identifizieren im Vergleich zu den Fukuda-Kriterien sowie den CCC daher Patientinnen und Patienten mit einem deutlich höheren Ausmaß an psychischer Komorbidität.

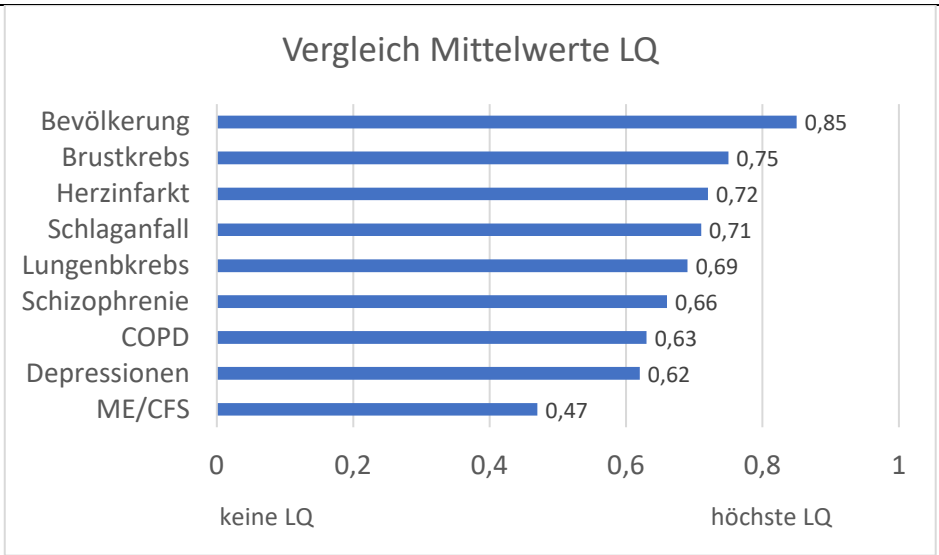
Kap. Kernaussage **Fazit** (S. iv) Kap. 4.2.2.5 **Epidemio-logische und versorgungs-relevante Aspekte/ Häufigkeit** (S. 24) Kap. 4.2.3 **Zusammen-fassung** (S. 28) Kap. 7 **Fazit** (S. 159) Kap. A9 (Anhang) **Überblick ME/CFS** (S.254 ff/ S.2)	<u>Anmerkung 3: Prävalenz von ME/CFS</u> **Die Annahme zur Prävalenz von ME/CFS von 0,1% bzw. 70.000 Menschen in Deutschland ist nicht ausreichend begründet und entspricht nicht dem aktuellen Stand der Forschung.** In der Darstellung des aktuellen Wissensstandes beziehen sich die Autorinnen/Autoren des IQWiG-Berichts überwiegend auf den Report des IOM von 2015 [1], weichen jedoch in der Darstellung der Prävalenz ohne schlüssige Begründung davon ab. Für den IQWiG-Bericht werden die Angaben zur Prävalenz einer Studie aus 2011 entnommen, die zu einer Prävalenzschätzung von 0,1% kommt. Diese Zahl basiert auf Diagnosen durch Hausärzte anhand der Kanadischen Konsens-Kriterien/ Canadian Consensus Criteria (CCC) aus dem Jahr 2003 [2]. Dieser Kriterienkatalog gilt insbes. aufgrund seiner geringen Sensitivität als veraltet: Die CCC wurden 2011 „signifikant“ überarbeitet, daraus resultierten die ICC (International Consensus Criteria) [3]. Mittlerweile existieren weitere aktuellere Definitionen: Die IOM-Kriterien (2015) sowie die Kriterien des NICE (National Institute for Health and Care Excellence, 2021) [1, 4]. Im Vergleich zu anderen Definitionen zeigen die CCC eine geringe Sensitivität und identifizieren demnach vergleichsweise wenige Fälle. Ursache für die geringe Sensitivität ist, dass neben den Leitsymptomen zusätzlich jeweils mindestens ein Symptom aus vier weiteren Funktionssystemen vorliegen muss. Hinzu kommt, dass bei dem Vorliegen anderer Erkrankungen wie MS, Krebs oder Depressionen die Diagnose ME/CFS ausgeschlossen wird [5]. Angenommen wird aktuell, dass beispielsweise etwa die Hälfte aller an ME/CFS-Erkrankten infolge ihrer körperlichen Beeinträchtigungen an Depressionen leiden [6]. Depressive Menschen von der Diagnose auszuschließen, führt daher zu einer erheblichen Verzerrung der Prävalenz. In der Überarbeitung der CCC wurden die Ausschlusskriterien explizit korrigiert mit folgendem Hinweis: „*It is possible to have more than one disease but it is important that each one is identified and treated*“ [3, S.331]. Die neueren Kriterien (IOM, NICE) beschränken sich auf die empirisch begründeten Leitsymptome und empfehlen die sorgfältige Einordnung von Komorbiditäten im Einzelfall [1, 4]. Die CCC wurden ursprünglich als Expertenkonsens entwickelt, die IOM-Kriterien beruhen zusätzlich auf einer systematischen Evidenzbewertung des aktuellen Forschungsstandes. Somit ist davon auszugehen, dass die IOM-Kriterien eine höhere Evidenz und Validität aufweisen als die CCC. Die IOM-Kriterien sind deutlich sensitiver als die CCC-Kriterien [7], die NICE-Kriterien entsprechen den IOM-Kriterien weitgehend [4]. **Eine Diagnosestellung durch Hausärzte ist fehleranfällig.** Die im IQWiG-Bericht als Grundlage zu Prävalenzschätzung herangezogene Studie kommt in ihrer Diskussion zu der Schlussfolgerung, dass Prävalenzschätzungen anhand von Diagnosen durch Hausärzte im Regelfall nicht akkurat sind [2], aufgrund fehlender Ausbildung sowie dem eingeschränkten Zugang schwerkranker ME/CFS-Betroffener zur Gesundheitsversorgung [2, 8]. Die Mehrzahl von Ärztinnen und Ärzten (weltweit) ist nicht in der Lage, ME/CFS zu diagnostizieren. Prävalenzschätzungen auf der Grundlage ärztlicher Diagnosen sind daher besonders fehleranfällig [9]. Wie groß die Verzerrung durch hausärztliche Diagnosen sein kann, zeigt eine aktuelle Studie zu Long COVID: Bisherige epidemiologische Studien zeigen eine Prävalenz von 30-40% unter allen Infizierten (s. Anm. 4). Im Auftrag des

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	NHS (National Health System) wurden die elektronischen Gesundheitsdaten von 96% der britischen Bevölkerung zwischen 1. Feb. 2020 und 25. Mai 2021 analysiert. Demnach wurde die Diagnose „Long COVID“ in lediglich 23.273 Fällen gestellt, das entspricht einer Prävalenz von 0,5%. 26,7% aller Praxen verwendeten die Diagnose gar nicht [10]. **Prävalenzangaben beziehen sich im Regelfall auf die Gesamtbevölkerung und nicht, wie im IQWiG-Bericht angegeben, ausschließlich auf Erwachsene.** Die im Bericht zitierte Quelle zur Prävalenz von 0,1% umfasst, wie im Regelfall alle Studien zur allgemeinen Prävalenz, Patienten aller Altersgruppen [2]. Warum diese Schätzung im IQWiG-Bericht auf ausschließlich Erwachsene extrapoliert wurde, ist unklar. Die Schätzungen zur Prävalenz in Deutschland sollten daher von einer aktuellen Population von 83,24 Mio. Menschen ausgehen und nicht von 69,38 Mio. Erwachsenen (s. IQWiG-Bericht S. 24). **Aktuelle mittlere Schätzungen zur Prävalenz liegen bei etwa 0,4 %.** Der IOM-Report (2015) gibt an, dass zu der Zeit zwischen 836,000 bis 1,5 Mio. Amerikaner an ME/CFS erkrankt waren, mit einer Dunkelziffer von 84-91% [1]. Bei der damaligen amerikanischen Population von 320,7 Mio. Einwohnerinnen/Einwohnern entspricht dies einer Prävalenz von 0,26-0,47%. Das NICE schätzt die Prävalenz *vor der Corona-Pandemie* auf etwa 0,4% [4]. Die derzeit aktuellste systematische Übersichtsarbeit zur präpandemischen, weltweiten Prävalenz von ME/CFS identifizierte anhand der Daten von 1.085.976 Personen eine mittlere Prävalenz von 0,89% sowie eine gepoolte Prävalenz von 0,39 [5]. Die Angabe, dass in Deutschland etwa 70.000 Menschen von der Erkrankung betroffen sind, führt daher mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer deutlichen Unterschätzung der Krankheitslast. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Studien zur Häufigkeit von ME/CFS vor der Pandemie kommen zu Prävalenzen zwischen 0,1% und 2,2 %, aktuelle Schätzungen gehen von etwa 0,4% aus [1, 4, 5, 9]. Bei einer Einwohnerzahl von aktuell 83,24 Mio. Menschen in Deutschland entspricht dies 330.000 Erkrankten. Aufgrund der hohen Dunkelziffer von geschätzt 84-91% sind eindeutige Angaben zur Prävalenz nicht möglich [1].

Kap. 4.2.2.5 **Häufigkeit** (S. 24)	<u>Anmerkung 4: Prävalenz von ME/CFS infolge der Corona-Pandemie</u> Die Autorinnen/Autoren des IQWiG-Berichts geben an, dass es *„plausibel erscheint anzunehmen, dass die Prävalenzschätzungen von ME/CFS nach SARS-CoV-2-Infektionen ansteigen"* (IQWiG-Bericht, S. 24). Aktuelle Untersuchungen zeigen eine große Überschneidung in der Symptomatik von Long COVID (Symptome, die vier Wochen und länger nach Infektionsbeginn bestehen) und ME/CFS: Nach einer aktuellen Metaanalyse erfüllen mehr als 40% aller SARS-CoV-2 Erkrankten vier Wochen nach Beginn der akuten Infektionssymptome die Diagnosekriterien für ME/CFS [11]. Zur Prävalenz von Long COVID sowie ME/CFS infolge Sars-CoV-2 gibt es bereits eine Vielzahl von Untersuchungen, Reviews und Metaanalysen, die in dem Bericht nicht aufgegriffen wurden. **Prävalenz und Symptome von Long COVID und dem Post-COVID-Syndrom (PCS):** ▪ Das CDC (Centers for Disease Control and Prevention) geht anhand des U.S. Census Bureau's Household Pulse Survey aus dem Juli 2022 von einer PCS-Prävalenz (3 Monate post-akut) von knapp 20% aus [12]. ▪ In einer Metaanalyse (März 2021) von 33 Studien und einer Samplegröße von 15.244 hospitalisierten und 9011 nicht-hospitalisierten Corona-Patientinnen/ -Patienten wurde eine Prävalenz mindestens eines Long-COVID-Symptoms von 63%, 72% und 50% in den Zeiträumen 30, 60 oder mehr als 90 Tage nach Infektionsbeginn berechnet. Fatigue und Atembeschwerden waren dabei die häufigsten Symptome [13]. ▪ Eine Übersichtsarbeit aus Mai 2021 identifizierte anhand von 145 analysierten Studien eine durchschnittliche Prävalenz von Langzeitsymptomen wie Fatigue und Schmerz bei 51% untersuchter SARS-CoV-2 Überlebender [14]. ▪ Premraj et al. (2022) analysierten 18 Studien mit insgesamt 10.530 Patientinnen/Patienten und fanden mindestens drei Monate nach Infektion bei 37% Fatigue, Brain Fog bei 32%, Schlafstörungen bei 31% sowie Gedächtnisstörungen bei 28% [15]. ▪ In einem Review von 63 Studien mit 257.348 COVID-19 Erkrankten wurden 6-12 Monate nach der akuten Infektion folgende Symptome/ Symptomprävalenzen ermittelt [16]: – Belastungsintoleranz (PEM) bei 45%, – Fatigue bei 36%, – Schlafstörungen bei 29%, – Konzentrationsstörungen bei 22%, im Zeitraum zwischen 3-12 Monaten postinfektiös. ▪ Eine aktuelle Metaanalyse von 50 Studien (1.680.003 COVID-19 Erkrankte) zeigt drei Monate nach Infektionsbeginn eine globale Long-COVID Prävalenz von 49% [17].

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Prävalenz von ME/CFS infolge von SARS-CoV-2: ▪ Eine Meta-Analyse (2022) von Studien mit 127,117 COVID-19-Patientinnen/ -Patienten zeigt 4 Wochen nach Beginn der Sars-CoV-2 Symptome eine gepoolte ME/CFS-Prävalenz von 45,2% [11]. ▪ In Untersuchungen von 37, 42, 140, und 279 Patientinnen/ Patienten mit Post-COVID-Syndrom erfüllten 27%, 45%, 43% bzw. 16% die Diagnosekriterien für ME/CFS [18–21]. ▪ Von 299 Long COVID-Betroffenen erfüllten 30.6% bis 62.6% mittelschwer und 74.3% bis 89.0% schwer Betroffener die Diagnosekriterien für ME/CFS [22]. ▪ Von 3762 Long COVID-Erkrankten gaben mehr als 70% an, 7 Monate postinfektiös an PEM (Post-exertional Malaise) zu leiden, welche als Leitsymptom von ME/CFS gilt [23]. Renz-Polster et al. (2022) gehen mindestens von einer Verdopplung der Anzahl ME/CFS-Erkrankter infolge der Pandemie aus [24]. Mirin et al. (2022) nehmen an, dass allein in den USA zu den vor der Pandemie geschätzten 1,5 Mio an ME/CFS Erkrankten weitere fünf bis neun Millionen hinzukommen [25]. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> **Ergänzung:** Aktuelle Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen zeigen, dass 45% SARS-CoV-2 Erkrankter vier Wochen nach Symptombeginn die Diagnosekriterien für ME/CFS erfüllen und zwischen 40 und 50% aller SARS-COV-2 Infizierten drei Monate nach der Infektion an mindestens einem Long COVID Symptom leiden [11, 13–15, 17]. Zu den häufigsten Symptomen gehören Fatigue, PEM, Schlaf- sowie Konzentrationsstörungen [16]. Bis zu 45% derer, die an dem Post-COVID-Syndrom leiden, erfüllen die Diagnosekriterien für ME/CFS [18–21]. Am 13.9.2022 hat die WHO/Europa die Länder eindringlich aufgefordert, „das Post-COVID-Syndrom ernst zu nehmen und dringend in entsprechende Forschung, Genesung und Rehabilitation zu investieren“. Die WHO verweist hierbei auf eine neue Modellierung, die vom Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) an der medizinischen Fakultät der University of Washington in den USA für WHO/Europa erstellt wurde: Diese zeigt, dass allein in den ersten beiden Jahren der Pandemie mindestens 17 Millionen Menschen in den Mitgliedstaaten in der Europäischen Region der WHO an Post-COVID (mind. 3 Monate nach der SARS-CoV-2 Infektion) litten [26]. Selbst bei einer konservativen Annahme, dass mindestens 5% aller SARS-CoV-2 Infizierten langfristig an ME/CFS erkranken ist bei aktuell mehr als 36 Mio. SARS-CoV-2 Infizierten [27] mit mindestens 1,75 Mio. ME/CFS-Neuerkrankungen infolge der Pandemie zu rechnen, allein in Deutschland.

Kap. 4.2.2.5 **Versorgungsrelevante Aspekte** (S. 25 f)	<u>Anmerkung 5: Die psychosoziale Situation Betroffener</u> Die psychosoziale Situation an ME/CFS Erkrankter wird in dem Bericht nicht (ausreichend) beleuchtet. Neben fehlenden Behandlungsmethoden und unklaren Diagnostikkriterien führt mangelndes Wissen über die Erkrankung zu einer prekären Versorgungssituation sowie einer Stigmatisierung Betroffener und hohem Leidensdruck der Angehörigen. Etwa die Hälfte leiden infolge der Erkrankung an Depressionen, die Suizidrate von Erkrankten ist um das etwa 7-fache erhöht. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> **Einfügen eines Kapitels zur psychosozialen Situation Betroffener:** **Die psychosoziale Situation Betroffener** Für die psychosoziale Situation ME/CFS-Erkrankter bestehen besondere Herausforderungen: Die Erkrankung verläuft im Regelfall progressiv, unter Umständen bis hin zur vollständigen Pflegebedürftigkeit, und es gibt bislang keine Therapien, die zu einer maßgeblichen Verbesserung führen. Hinzu kommt, dass man den Betroffenen ihre Erkrankung meist nicht ansieht und es keine objektiven Messverfahren (z.B. Biomarker) gibt, mit denen die Krankheit nachgewiesen werden kann. Für andere ist es daher kaum möglich, die Situation Betroffener nachzuvollziehen, einzuordnen und ernst zu nehmen. Es besteht ein weitreichendes Forschungsdefizit, Ärzte werden weltweit nicht oder nur marginal in der Erkrankung ausgebildet [28, 29]. Anhand einer systematischen Übersichtsarbeit über 32 qualitative und quantitative Studien konnte gezeigt werden, dass grundlegende Bedürfnisse von ME/CFS-Erkrankten – einen Sinn in der Erkrankung zu sehen, Lebensperspektiven an die Erkrankung anzupassen, den Alltag mit der Erkrankung zu bewältigen, Ansprechpartner zu haben und Strategien zu sozialer Inklusion und Kontrolle zu entwickeln – insbesondere daran scheitern, dass die Erkrankung und ihre Folgen nicht anerkannt werden. Fehlende Unterstützung durch das Gesundheits- und Sozialwesen führt zu einer Verschlechterung des sozialen Situation Betroffener und damit zu einer Erhöhung der Krankheitslast [8]. **Lebensqualität** Hvidberg et al. verglichen im Jahr 2015 die Lebensqualität (LQ) von ME/CFS-Patienten mit der LQ bei 20 anderen Erkrankungen. Dabei war die LQ bei ME/CFS mit Abstand niedriger als bei allen anderen Erkrankungen, darunter z.B. Krebs, Herzinfarkt, Depressionen oder COPD (s. Abb. 1). Die LQ bei ME/CFS lag im Mittel bei 0,47 (0= geringste, 1= höchste LQ), direkt gefolgt von Depressionen mit einem Mittelwert von 0,62 [30].



Tab. 1: LQ bei ME/CFS. Eigene Abbildung, Daten entnommen aus Hvidberg et al. 2015 [30]

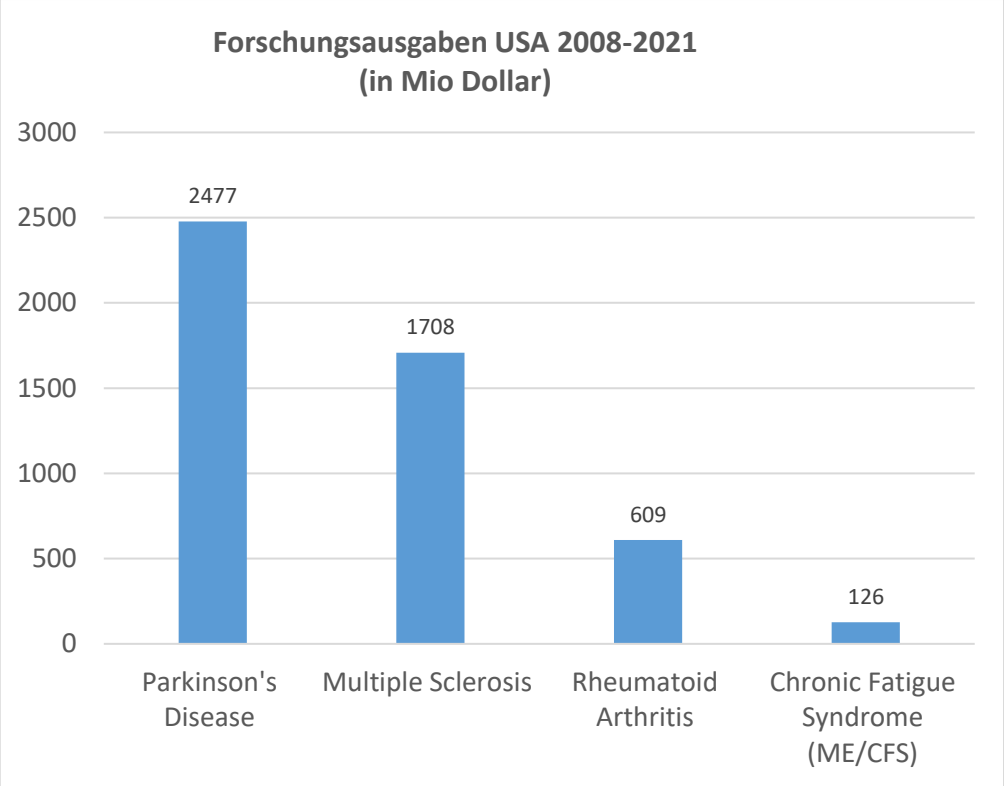
Im Jahr 2022 wurden 1418 Menschen mit ME/CFS und deren Angehörige bezüglich ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität befragt. Die durchschnittliche LQ der Patienten lag bei 33,8 (0=schlechteste, 100=beste LQ). Im Mittel lag die von den Angehörigen wahrgenommene Beeinträchtigung ihrer LQ infolge der Erkrankung bei 17,9 (0=keine, 32=stärkste Einschränkung) [31]. Eine Befragung von 29 ME/CFS-Betroffenen und deren Angehörigen aus dem Jahr 2021 zeigte eine hohe Korrelation zwischen der LQ Betroffener und der ihrer Angehörigen. Die Patienten fühlten sich am stärksten durch die körperlichen Einschränkungen infolge der Erkrankung beeinträchtigt. Die LQ der Angehörigen wurde durch Sorgen, Einschränkungen familiärer Aktivitäten, Frustration und Traurigkeit ebenfalls erheblich reduziert [32].

Stigmatisierung

Auch, wenn sich in den letzten Jahren die Aufklärung über ME/CFS etwas verbessert hat, erleben Betroffene nach wie vor häufig eine maßgebliche Stigmatisierung durch das soziale Umfeld sowie durch Ärztinnen und Ärzte. Hierbei wird der Erkrankung eine psychische Ursache zugeschrieben und die Betroffenen werden selbst für ihren Zustand verantwortlich gemacht [28, 33]. Eine Studie von 2005 aus England zeigte, dass nur die Hälfte aller Hausärztinnen/-ärzte ME/CFS für eine „reale“ Erkrankung halten [34]. In einer aktuellen Befragung von 44 Ärztinnen und Ärzten in Großbritannien gaben 87% an, dass psychische Ursachen für die Erkrankung (mit-) verantwortlich sind [35]. Eine Inhaltsanalyse von Zeitungsartikeln, Webseiten und Büchern (aus dem Jahr 2013) über ME/CFS kam zu dem Ergebnis, dass nur 25% der „medizinischen Autoritäten“ der Erkrankung eine physische Ursache zuschrieben [36]. Ein Review von qualitativen und quantitativen Studien der letzten 15 Jahre aus Perspektive von Patientinnen/Patienten und Ärztinnen/Ärzten zeigt, dass der Großteil von Ärztinnen und Ärzten die Existenz der Erkrankung nicht anerkennt oder sich nicht in der Lage sieht, eine Diagnose zu stellen – selbst in England, wo bereits seit 2007 eine Leitlinie zu ME/CFS existiert [37]. Dies führt nicht nur zu einer falschen Behandlung oder fehlenden ärztlichen Betreuung, sondern in vielen Fällen auch dazu, dass Betroffene an sich selbst

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	zweifeln, die Hoffnung auf Hilfe verlieren und sich zunehmend sozial isolieren. Für Betroffene ist diese Stigmatisierung mitunter schlimmer als die Erkrankung selbst [28]. Die Missachtung von teils schwerstwiegenden Gesundheitsproblemen führt nicht zuletzt zur Verstärkung oder Entstehung von Depressionen [37]. **Suizid** Eine internationale Befragung von 551 ME/CFS-Erkrankten lieferte Hinweise, dass Depressionen und Selbstmordgedankenmit mit der Häufigkeit von Schuldzuweisungen und Marginalisierung durch Ärzte und das soziale Umfeld sowie sozialem Rückzug korrelieren [38]. Eine retrospektive Untersuchung von 2147 Fällen von ME/CFS zeigte eine standardisierte Suizid-Sterberate von 6,8, d.h. ein knapp 7-fach erhöhtes Risiko, sich das Leben zu nehmen [39].

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
Kap. 4.2.2.5 **Kosten/Folgen der Erkrankung** (S. 25)	<u>Anmerkung 6: Krankheitslast infolge ME/CFS</u> Die Angaben im IQWiG-Bericht zu direkten und indirekten Krankheitskosten durch ME/CFS sind dem IOM-Report 2015 entnommen. Die dort verwendeten Zahlen (17-24 Mrd. US-Dollar/Jahr) stammen aus einer Berechnung von Jason et al. aus dem Jahr 2008 [40]. Zahlen aus 2008 sind keine angemessene Grundlage zur Einschätzung der aktuellen Krankheitslast. Dieselben Autoren haben im Jahr 2021 eine Aktualisierung dieser Berechnung veröffentlicht. Lagen ihre Schätzungen im Jahr 2008 bei rund 17 bis 24 Mrd. US-Dollar, kommen Jason et al. im Jahr 2021 auf Krankheitskosten von 36 bis 51 Mrd. US-Dollar, allein in den USA [41]. Die Autoren nehmen zudem an, dass die Kosten aufgrund der Zunahme der Erkrankungsprävalenz infolge der Corona-Pandemie im Jahr 2022 auf 149 bis 209 Mrd. US-Dollar ansteigen [25]. Die Kosten je Erkranktem liegen dabei zwischen 31.592 und 41.630 US-Dollar [41]. Close et al. ermittelten 2020 für Australien (etwa vergleichbare) pro-Kopf-Kosten zwischen 36.549 und 55.583 Dollar [42]. Im Jahr 2020 betrug das kaufkraftbereinigte pro-Kopf-Bruttoinlandsprodukt (BIP) in den USA 63.358 Dollar, in Deutschland 54.551 Dollar [43]. Die Krankheitskosten infolge ME/CFS belaufen sich 2021 in den USA je Erkranktem demnach auf 49,8% - 65,7% des pro-Kopf-BIP. In Deutschland wären dies zwischen 27.166 und 35.840 US-Dollar bzw. Euro (bei einem aktuellen Wechselkurs von knapp 1:1). Im Vergleich zu geschätzten Krankheitskosten infolge Multipler Sklerose von 41.000 Euro pro Kopf in Deutschland im Jahr 2016 [44] scheint diese Zahl in etwa plausibel. Bei etwa 330.000 Erkrankten in Deutschland wäre demnach davon auszugehen, dass ME/CFS in Deutschland vor der Pandemie jährliche Kosten von knapp 9 bis 12 Mrd. Euro erzeugte. Bisherige Prävalenzschätzungen gehen davon aus, dass mindestens 5% aller SARS-CoV-2 Infizierten langfristig an ME/CFS erkranken (s. Anm. 4). Die Krankheitskosten würden in Deutschland dann auf mehr als 50 bis 70 Mrd. Euro pro Jahr ansteigen. Die Investitionen in die Erforschung von Long COVID sind in Deutschland bis dato marginal (s. Anm. 7). <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die direkten und indirekten wirtschaftlichen Kosten von ME/CFS in den USA werden auf 36 bis 51 Milliarden US-Dollar pro Jahr beziffert, wovon 27,9 Milliarden US-Dollar auf die verlorene Produktivität von Haushalten und Arbeitskräften zurückzuführen sind [41]. Angenommen wird, dass die Kosten infolge der Corona-Pandemie auf 149 bis 209 Mrd. US-Dollar ansteigen [25]. Überträgt man diese Zahlen anhand des kaufbereinigten BIP auf Deutschland [43], beliefen sich direkte und indirekte Krankheitskosten im Jahr 2021 auf 9-12 Mrd. Euro und steigen infolge der Corona-Pandemie auf 50-70 Mrd. Euro jährlich an.

Kap. 4.2.2.5 **For-schung** (S. 27)	<u>Anmerkung 7: Erforschung von ME/CFS</u> Hier fehlt die Einordnung von Forschung und Forschungsinvestitionen. Um ein realistisches Bild zu zeichnen, sind Bezüge von Investitionen und Krankheitslast sowie Vergleiche mit ähnlichen Erkrankungen erforderlich. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Vor der Pandemie wurde die durch ME/CFS erzeugte Krankheitslast auf das Doppelte von HIV/AIDS und etwa das Dreifache von MS geschätzt [45]. Dennoch ist die Versorgungslage von ME/CFS-Betroffenen weltweit prekär [46]. Im Vergleich zu anderen chronischen Erkrankungen ist ME/CFS kaum erforscht: In den USA waren die Forschungsausgaben für ME/CFS zwischen 2008 und 2021, im Vergleicht zu anderen Erkrankungen, die in ähnlicher Häufigkeit auftreten (z.B. MS, Parkinson und Rheumatoide Arthritis) marginal. Während in dem Zeitraum zur Erforschung von Parkinson rund 2,5 Mrd. und von MS 1,7 Mrd. Dollar ausgegeben wurden, wurden lediglich 126 Mio. Dollar in die Erforschung von ME/CFS investiert [47], s. Abb.2. Für Deutschland/Europa sind entsprechende Zahlen nicht verfügbar.  **Abb.2: Forschungsausgaben USA für ausgewählte Erkrankungen laut NIS (2022)** [47]**, eigene Abbildung** In Bezug zur aktuellen und zukünftigen Krankheitslast infolge von Long COVID sind die Investitionen in die Erforschung in Deutschland bis dato ebenfalls gering: Der Bund stellte im September 2021 6,5 Mio. Euro zur Verfügung [48]. Zum Vergleich wurden in den USA bisher 1,15 Milliarden US-Dollar zur Erforschung von Long COVID/ dem Post-COVID-Syndrom bereitgestellt [49], im vereinigen Königreich sind es bislang rund 500 Mio. Pfund [50].

Kap. Kernaussage **Fazit** (S. v) Kap. 5.5 **Bewertung des Verzerrungspotentials** (S. 92 f) Kap. 5.7 **Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse** (S. 146 ff) Kap. 7 **Fazit** (S. 159 ff)	<u>Anmerkung 8: Nutzenbewertung von CBT und GET</u> Die im IQWiG-Bericht zur Interventionsbewertung herangezogenen Studien (PACE sowie GETSET) wurden in der Vergangenheit aufgrund methodischer Schwächen bereits ausführlich kritisiert [51–54]. Im Folgenden wird eine Auswahl an Argumenten aufgegriffen, die dagegensprechen, diese Studien als Grundlage für eine Therapieempfehlung bezüglich GET (graded exercise therapy) und CBT (cognitive behavioral therapy) heranzuziehen. **Hauptkritikpunkte an der PACE-Studie sind:** **1. Vorannahmen der Forscher führten zur Ergebnisverfälschung** White et al. 2011 „postulierten“ vorab explizit, dass GET und CBT effektiver sind als die Vergleichsinterventionen [55]. Die Studie wurde mit dem Ziel konzipiert, eine robuste Evidenz zur Wirksamkeit von CBT und GET zu schaffen [51, 55]. Dies widerspricht dem ethischen Grundsatz, dass Forschung immer ergebnisoffen stattfinden muss und führt zu einem erheblichen Verzerrungsrisiko. Weiterhin basierte die Studie auf einem verhaltenstheoretischen Krankheitsmodell von ME/CFS, welches davon ausgeht, dass kein (physischer) Krankheitsprozess besteht, und dass Gedanken, Gefühle und Verhalten der Patienten Ursache der Erkrankung sind. Die unbegründete Sorge vor körperlicher Belastung führt demnach zu zunehmender Inaktivität und damit einer Verschlechterung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Diese Annahmen wurden den Patienten in den verwendeten Therapiemanualen vermittelt [56]. Laut GET-Manual wurde den Patienten versichert, dass erhöhte Aktivität keinen Schaden verursacht [53, 54]. Diese Beeinflussung der Probanden stellt ein zusätzliches Verzerrungspotential dar. In der Studie waren CBT und GET u.a. darauf ausgelegt, die Fokussierung auf Symptome und Beschwerden zu reduzieren [56, 57]. Dies kann dazu führen, dass Patienten weniger Symptome beschreiben, auch wenn sich die Symptome selbst nicht verändert haben [53]. **2. Hohes Verzerrungsrisiko infolge der Kombination fehlender Verbildung mit subjektiver Endpunktbewertung.** Der IQWiG-Bericht kommt zu folgender Bewertung: *„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“* (S. 92). Werden Endpunkte zusätzlich ausschließlich subjektiv bewertet/erhoben, potenziert sich das Verzerrungsrisiko [53, 54, 58, 59]. Die vier objektiven Messverfahren in der PACE-Studie zeigten keinen selektiven Benefit für GET oder CBT [60]. **3. Die Studie weicht an mehreren Punkten vom Studienprotokoll ab. Ohne diese Änderungen sind die Unterschiede der Vergleichsgruppen nicht signifikant.** Nach Beginn der Studie wurden verschiedene Abweichungen vom Studienprotokoll vorgenommen: ▪ Die Einschlusskriterien wurden an die Oxford-Kriterien angepasst (geplant waren die London-Kriterien). Die Folge war, dass auch Patientinnen und Patienten ohne PEM eingeschlossen wurden.

- Die Bewertungsskala des Chalder Fatigue Questionnaire (CFQ) wurde von bimodal (0-11) auf eine dreistufige Antwortskala verändert (0-33). Da der CFQ für die bimodale Skala validiert wurde, ist das Ergebnis entsprechend nicht valide.
- Der Grenzwert der SF36 zur Feststellung einer „Genesung“ wurde von 85 auf 60 Punkte gesenkt. Dieser Wert lag noch unterhalb der Zugangsvoraussetzung zur Studie von 65 Punkten [55, 61]. Damit konnten selbst Erkrankte, deren Wert sich verschlechtert hatte, als „genesen“ bewertet werden. SF-36-Werte von 60 erreichen im Mittel Menschen mit Hüftarthrose, Rheumatoider Arthritis oder Herzinsuffizienz zweiten Grades [60]. Berufstätige Erwachsene ohne Langzeiterkrankungen erreichen einen Wert von 92,7 (SD 13,1) [62]. Die Absenkung des Grenzwertes führte zu einer Erhöhung der „Genesungsrate“ anhand des SF 36 von 14% auf 45% [60]. Langzeit-Genesungsraten bei ME/CFS liegen im Durchschnitt bei 5% [63].

Wilshire et al. 2017 führten eine Re-Analyse der Daten anhand der im Protokoll vorgesehenen Scores durch und konnten zeigen, dass hierbei keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppenergebnissen bestehen [53].

Hauptkritikpunkte an der GETSET-Studie sind:

1. **Fehlende Verblindung und subjektive Outcome-Messungen**

Ebenso wir in der PACE-Studie kumulieren in der GETSET-Studie zwei erhebliche Verzerrungsrisiken (fehlende Verblindung und subjektive Effektivitätsbewertungen), die zu einer geringen Zuverlässigkeit der Studienergebnisse führen [52, 64].

2. **Geringe Therapie-Adhärenz**

GET wurde im Rahmen der GETSET-Studie als Heimübungsprogramm angeboten. Die Kontrolle der Übungsdurchführung erfolgte lediglich anhand der Patientenberichte. Selbstberichte zur Adhärenz sind in höchstem Maß fehleranfällig [65–67]. Neben der ohnehin geringen berichteten Adhärenz von 42% besteht hierdurch das Risiko einer weiteren Ergebnisverzerrung [68, 69].

3. **Geringe Verbesserungsrate**

In der Interventionsgruppe gaben lediglich 18% der Teilnehmer eine Verbesserung ihres gesamten Gesundheitszustandes an, 5% der Kontrollgruppe. Eine Reduzierung der ME/CFS-Symptome wurden von 15% der GET-Gruppe und von 6% der Kontrollgruppe berichtet [68].

4. **Rückruf der Langzeit-Ergebnisse**

2021 veröffentlichten Clark et al. eine Korrektur der vormals berichteten Langzeit-Ergebnisse:
„There were no differences between interventions in primary outcomes at long-term follow up. Most patients remained unwell at follow up; more effective treatments are required“ [70].
Demnach gibt diese Studie keine Anhaltspunkte für eine langfristige Wirksamkeit von GET im Vergleich zur „normalen“ medizinischen Versorgung.

	Plausibilität der Ergebnisse der Nutzenbewertung Die Annahme, dass ME/CFS durch GET und CBT wirksam behandelt werden kann, basiert auf einem psychosomatischen Krankheitskonzept und/oder der Annahme, dass die Erkrankung nicht existiert [46]. Dieses Konzept resultiert daraus, dass einige der Symptome von ME/CFS mit dem klinischen Bild einer Depression überlappen können sowie daraus, dass bislang kein eindeutiger Biomarker zur Diagnosestellung gefunden wurde und die Ursachen nach wie vor nicht abschließend verstanden sind. In einer Vielzahl von Studien konnten mittlerweile unter Patienten-Subgruppen u.a. chronische/systemische Entzündungsprozesse, veränderte Immunregulation, metabolische/mitochondriale Dysfunktionen oder Veränderungen des Mikrobioms identifiziert werden [71–73]. Mit dem Auftreten von Long-COVID verschärfen sich die Hinweise, dass ME/CFS durch Virusinfektionen ausgelöst wird bzw. werden kann [z.B. 46, 74, 75]. Angenommen wird, dass sich pathologische Befunde im Krankheitsverlauf verändern, und dass es möglicherweise unterschiedliche „Varianten“ von ME/CFS gibt. Im Zusammenhang mit bislang uneinheitlichen Diagnosekriterien ist daher die Identifizierung eindeutiger Biomarker erschwert [71, 76]. Mittlerweile gilt jedoch als unbestritten, dass ME/CFS eine chronische, körperliche Multisystem-Erkrankung ist [z.B. 4, 75, 77]. **Wirksamkeit von CBT** Der IQWiG-Bericht kommt trotz der o.g. Qualitätsmängel zu dem Ergebnis, dass die PACE-Studie Hinweise darauf gibt, dass CBT zu einer kurzfristigen Reduzierung der Fatigue führt, sowie Anhaltspunkte, dass sich soziale Teilhabe und das allgemeine Beschwerdebild kurzfristig, Fatigue, soziale Teilhabe, allg. Beschwerdebild sowie das Krankheitsgefühl nach Anstrengung durch CBT mittelfristig, verbesserten (S. 146 ff). Gleichzeitig finden sich keine Anhaltspunkte für einen Einfluss der CBT auf körperliche und kognitive Funktionen, auf körperliche Leistungsfähigkeit und psychischen Status. Demnach ist nicht davon auszugehen, dass die ermittelten Verbesserungen infolge eines verbesserten psychischen Wohlbefindens entstehen, sondern beispielsweise dadurch, dass es Patientinnen und Patienten infolge der Therapie gelingt, Symptome und Beschwerden (besser) zu ignorieren. Der Einfluss auf die Fatigue muss bereits aufgrund der veränderten Skalierung des CFQ infrage gestellt werden. Da es sich bei ME/CFS um keine psychosomatische Erkrankung handelt, ist davon auszugehen, dass eine CBT nicht ursächlich wirken kann. Sie kann jedoch dabei helfen, die Folgen der Erkrankung besser zu bewältigen. Damit wäre der therapeutische Stellenwert einer CBT bei ME/CFS derselbe wie bei anderen chronischen/körperlichen Erkrankungen. **Wirksamkeit von GET** Für GET finden die Autorinnen/Autoren des IQWiG-Berichts Hinweise auf eine kurzfristige Verbesserung des Beschwerdebildes sowie Anhaltspunkte für eine mittelfristige Verbesserung des Krankheitsgefühls nach Anstrengung. Da nur 84,2% der in die PACE-Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten angaben, an PEM zu leiden, wurde durch das IQWiG eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um den Einfluss der Probandinnen und Probanden ohne PEM auf das Gesamtergebnis zu prüfen (IQWiG-Bericht Kap. 5.6.15, S. 144). Allerdings wurde diese Analyse nur für die CBT-Gruppe durchgeführt, hier bleibt unklar, warum nicht auch für GET-Gruppe. Anzunehmen ist, dass Probandinnen und Probanden ohne PEM besonders von GET

	profitieren, sodass eine entsprechende Analyse zur Einordnung der Ergebnisse erst recht notwendig wäre. Aufgrund der geringen Evidenzqualität der GETSET-Studie sind auch deren Gesamtergebnisse grundlegend infrage zu stellen. In beiden Studien finden sich nach Analyse des IQWiG keine Anhaltspunkte dafür, dass GET zu einer Erhöhung des Aktivitätslevels geführt hat oder zu einer Verbesserung der körperlichen Funktion und Leistungsfähigkeit. Damit lassen sich Effekte auf Beschwerden und Krankheitsgefühl nach Anstrengung nicht auf ein erhöhtes Aktivitätslevel zurückführen. Da das primäre Ziel der GET die Erhöhung des Aktivitätslevels ist, ist ein Zusammenhang zwischen Intervention und Outcome nicht plausibel. **Fazit:** Im IQWiG-Bericht ist auf S. 177 angegeben: *„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.“* Auf Seite 160: *„Für Patientinnen und Patienten mit leichtem bis moderatem ME/CFS-Schweregrad ließ sich in den Nutzenbewertungen auf Basis von jeweils 2 randomisierten Studien für einen kurz- und mittelfristigen Zeitraum ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) für einen Nutzen sowohl der CBT als auch der GET im Vergleich zur fachärztlichen Standardversorgung (SMC) feststellen.“* Vor dem Hintergrund der durch das IQWiG ermittelten schwachen Evidenz und des hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials beider Studien ist nicht nachvollziehbar, warum in der öffentlichen Kommunikation über den Vorbericht ausgerechnet diese Ergebnisse herausgegriffen wurden. Hierdurch wird die Botschaft vermittelt, dass mit CBT und GET wirksame Therapiemethoden vorliegen. Faktisch liegen laut IQWiG-Bericht lediglich schwache Anhaltspunkte für eine begrenzte Wirksamkeit bei einem kleinen Teil der Probanden vor, bei einem hohen Verzerrungspotential. Auch aufgrund weiterer Schwächen der Studien, die im Bericht nicht aufgegriffen wurden, lässt sich daraus eine Ableitung von Therapieempfehlungen nicht rechtfertigen. Die Annahme, GET und CBV seien wirksame Therapiemethoden für ME/CFS, hat in der Vergangenheit zur Stigmatisierung der Betroffenen beigetragen, da daraus abgeleitet wurde, dass die Ursache der Krankheit eine „falsche“ Einstellung sei und mangelnde Aktivität zur Aufrechterhaltung und Verschlimmerung führt. Sie hat weiterhin dazu geführt, dass die Notwendigkeit zur Erforschung von Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten für die Erkrankung unterminiert wurde. Für die Betroffenen sind die Folgen dieser Annahme fatal. Auch, wenn die genauen Ursachen von ME/CFS bislang nicht geklärt sind, zeigt der aktuelle Forschungsstand mittlerweile unbestreitbar, dass es sich um eine schwerwiegende und chronische körperliche Erkrankung handelt. Sie lässt sich durch Psychotherapie genauso wenig ursächlich behandeln wie MS, Krebs oder HIV. Der Einsatz von GET in der Behandlung von ME/CFS beruht auf der Annahme, dass die Angst der Betroffenen vor Anstrengung eine Ursache der

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Erkrankung ist und durch körperliche Aktivität keine Schäden verursacht werden können. Abgesehen davon, dass der Großteil ME/CFS-Erkrankter GET retrospektiv als schädigend wahrnimmt [64, 78], ist die Annahme, einer Verschlimmerung von Krankheitssymptomen infolge von Anstrengung mithilfe körperlicher Aktivität entgegenwirken zu können, nicht plausibel. Patientinnen/Patienten mit PEM zu körperlichem Training anzuleiten und damit ihre Belastungsgrenzen zu überschreiten, birgt die Gefahr einer Verschlechterung ihres Gesundheitszustandes und ist damit auch ethisch infrage zu stellen. Eine aktuelle Übersichtsarbeit identifizierte neun Studien mit 3721 ME/CFS-Betroffenen, in welchen die langfristigen Effekte von GET und/oder CBT auf die Arbeitsfähigkeit ermittelt wurden. Hierbei zeigte sich, dass nach GET und/oder CBT weniger Patienten arbeitsfähig sind als vorher, und dass ein hohes Risiko für eine Verschlechterung und schwerwiegende Zwischenfälle besteht [79]. <u>Änderungsvorschläge</u> Die vorliegende Analyse zeigt Anhaltspunkte (schwächste Evidenz) dafür, dass durch GET das Krankheitsgefühl nach Belastung reduziert und sich das Beschwerdebild kurzfristig verbessern werden kann. Es finden sich jedoch keine Anhaltspunkte dafür, dass GET zu einer Erhöhung der körperlichen Aktivität oder Leistungsfähigkeit führt. Für CBT finden sich Anhaltspunkte für eine Verbesserung von Fatigue, soziale Teilhabe, allg. Beschwerdebild und Krankheitsgefühl nach Anstrengung. Einflüsse auf das psychische Befinden oder körperliche sowie kognitive Funktionen und Leistungsfähigkeit konnten nicht gezeigt werden. Aufgrund der schwachen Evidenz und des hohen Verzerrungspotentials der analysierten Studien können hieraus keine Therapieempfehlung abgeleitet werden. Die Annahme, dass CBT und GET bei ME/CFS wirksam sein können, beruht auf einem psychosomatischen Krankheitskonzept. Das Ziel beider Behandlungen ist, Betroffenen die Angst vor Anstrengung zu nehmen und ihnen zu vermitteln, dass keine körperliche Erkrankungsursache besteht. Da ME/CFS nach aktueller Evidenz eine körperliche Multisystemerkrankung ist mit dem Leitsymptom der physischen und kognitiven Belastungsintoleranz, sind Strategien, die zur Überschreitung der individuellen Belastungsfähigkeit führen können und dies sogar fördern, kontraindiziert [4].

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
Kap. A9 (Anhang) **Überblick ME/CFS** (S.254 ff/S. 1)	Anmerkung 9: Lebensqualität *„ME/CFS schränkt die Lebensqualität oft stark ein."* (IQWiG-Bericht Anhang, S.1) Zur Lebensqualität (LQ) bei ME/CFS gibt es bereits Untersuchungen, die zeigen, dass die Betroffenen unter deutlich stärkeren Einschränkungen der LQ leiden als Menschen mit Krebs, Multipler Sklerose (MS), Depressionen und anderen chronischen Erkrankungen (s. auch Anm. 5). Vorgeschlagene Änderung: ME/CFS schränkt die Lebensqualität stärker ein als andere chronische Erkrankungen, wie z.B. Depressionen, Krebs oder Multiple Sklerose [30].
Kap. A9 (Anhang) **Überblick ME/CFS** (S. 254 ff/S. 1)	Anmerkung 10: Krankheitsbewältigung *„Es gibt verschiedene Möglichkeiten, mit ME/CFS umzugehen. Dazu gehört unter anderem, Aktivitäten so anzupassen und über den Tag zu verteilen, dass Krankheitsschübe vermieden werden. Zudem können verschiedene Unterstützungsleistungen im Alltag helfen"* (IQWiG-Bericht Anhang, S.1). Diese Formulierung impliziert, dass ein Umgang mit der Erkrankung leicht oder gut möglich ist. Vorgeschlagene Änderung: Zur Behandlung von ME/CFS sind bislang keine ursächlichen Therapiemöglichkeiten etabliert. Als Goldstandard gilt das sog. Pacing, d.h. Aktivitäten so anzupassen und über den Tag zu verteilen, dass Krankheitsschübe vermieden werden [4].

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

Bei allen angegebenen Quellen sollten die DOI oder URL direkt auf den Volltext verlinken, zwei nicht frei zugängliche Volltexte wurden in der Mail mitgesendet (Nr. 25 und 41).

1. IOM Institute of Medicine (U.S.). Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome, Institute of Medicine (U.S.). Board on the Health of Select Populations (2015) Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: redefining an illness. The National Academic Press, Washington DC. https://nap.nationalacademies.org/catalog/19012/beyond-myalgic-encephalomyelitischronic-fatigue-syndrome-redefining-an-illness

2. Nacul LC, Lacerda EM, Pheby D, et al (2011) Prevalence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) in three regions of England: A repeated cross-sectional study in primary care. BMC Med 9:. https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-91

3. Carruthers BM, van de Sande MI, de Meirleir KL, et al (2011) Myalgic encephalomyelitis: international consensus criteria. J Intern Med 270:327–338. https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x

4. NICE National Institute for Health and Care Excellence (2021) Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/ chronic fatigue syndrome : diagnosis and management. NICE Guidelines 1–87. https://www.nice.org.uk/guidance/ng206

5. Lim EJ, Ahn YC, Jang ES, et al (2020) Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). J Transl Med 18:1–15. https://doi.org/10.1186/s12967-020-02269-0

6. Deumer US, Varesi A, Floris V, Savioli G, Mantovani E, López-Carrasco P, Rosati GM, Prasad S RG (2019) Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): An Overview. J Clin Med 10:4786. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8538807/

7. Lim EJ, Son CG (2020) Review of case definitions for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). J Transl Med 18. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7391812/

8. Drachler MDL, Leite JCDC, Hooper L, et al (2009) The expressed needs of people with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: A systematic review. BMC Public Health 9. https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-458

9. Estévez-López F, Mudie K, Wang-Steverding X, et al (2020) 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 9. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7290765/

10. Walker AJ, MacKenna B, Inglesby P, et al (2021) Clinical coding of long COVID in English primary care: a federated analysis of 58 million patient records *in situ* using OpenSAFELY. British Journal of General Practice 71:e806–e814. https://doi.org/10.3399/BJGP.2021.0301

11. Salari N, Khodayari Y, Hosseinian-Far A, et al (2022) Global prevalence of chronic fatigue syndrome among long COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. Biopsychosoc Med 16:. https://doi.org/10.1186/s13030-022-00250-5

12. CDC Centers for Disease Control and Prevention (2022) Post-COVID Conditions: Information for Healthcare Providers. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html

13. Fernández-de-las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, et al (2021) Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. Eur J Intern Med 92:55–70. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.06.009

14. Salamanna F, Veronesi F, Martini L, et al (2021) Post-COVID-19 Syndrome: The Persistent Symptoms at the Post-viral Stage of the Disease. A Systematic Review of the Current Data. Front Med (Lausanne) 8. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8129035/

15. Premraj L, Kannapadi N v., Briggs J, et al (2022) Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. J Neurol Sci 434. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8798975/

16. Alkodaymi MS, Omrani OA, Fawzy NA, et al (2022) Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. Clinical Microbiology and Infection 28:657–666. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8812092/

17. Chen C, Haupert SR, Zimmermann L, et al (2022) Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. J Infect Dis. https://doi.org/10.1093/infdis/jiac136

18. Mantovani E, Mariotto S, Gabbiani D, et al (2021) Chronic fatigue syndrome: an emerging sequela in COVID-19 survivors? J Neurovirol 27:631–637. https://doi.org/10.1007/s13365-021-01002-x

19. Kedor C, Meyer-Arndt L, Wittke K, et al (2021) Chronic COVID-19 Syndrome and Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) following the first pandemic wave in Germany – a first analysis of a prospective observational study PREPRINT. medRxiv. https://doi.org/10.1101/2021.02.06.21249256

20. Bonilla H, Quach TC, Tiwari A, et al (2022) 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 (PREPRINT). medRxiv. https://doi.org/10.1101/2022.08.03.22278363

21. Tokumasu K, Honda H, Sunada N, et al (2022) Clinical Characteristics of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) Diagnosed in Patients with Long COVID. Medicina (Lithuania) 58:. https://doi.org/10.3390/medicina58070850

22. Jason LA, Islam MF (2022) A CLASSIFICATION SYSTEM FOR POST-ACUTE SEQUELAE OF SARS CoV-2 INFECTION. Central Asian Journal of Medical Hypotheses and Ethics 3:38–51. https://doi.org/10.47316/cajmhe.2022.3.1.04

23. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al (2021) Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. EClinicalMedicine 38:. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019

24. Renz-Polster H, Scheibenbogen C (2022) Post-COVID-Syndrom mit Fatigue und Belastungsintoleranz: Myalgische Enzephalomyelitis bzw. Chronisches Fatigue-Syndrom. Die Innere Medizin 63:830–839. https://doi.org/10.1007/s00108-022-01369-x

25. Mirin AA, Dimmock ME, Jason LA (2022) Updated ME/CFS prevalence estimates reflecting post-COVID increases and associated economic costs and funding implications. Fatigue 10:83–93. https://doi.org/10.1080/21641846.2022.2062169 **(Volltext im Anhang anbei)**

26. WHO World Health Organization (2022) Mindestens 17 Millionen Menschen in der Europäischen Region der WHO hatten in den ersten zwei Jahren der Pandemie mit Long COVID zu kämpfen; Millionen werden möglicherweise über Jahre hinweg damit leben müssen. Tel Aviv. https://www.who.int/europe/de/news/item/13-09-2022-at-least-17-million-people-in-the-who-european-region-experienced-long-covid-in-the-first-two-years-of-the-pandemic--millions-may-have-to-live-with-it-for-years-to-come

27. RKI Robert Koch Institut (2022) COVID-19: Fallzahlen in Deutschland und weltweit, Fallzahlen in Deutschland. Berlin. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Fallzahlen.html

28. Blease C, Carel H, Geraghty K (2017) Epistemic injustice in healthcare encounters: Evidence from chronic fatigue syndrome. J Med Ethics 43:549–557. https://doi.org/10.1136/medethics-2016-103691

29. Bowen J, Pheby D, Charlett A, McNulty C (2005) Chronic Fatigue Syndrome: A survey of GPs' attitudes and knowledge. Fam Pract 22:389–393. https://doi.org/10.1093/fampra/cmi019

30. Hvidberg MF, Brinth LS, Olesen A v., et al (2015) The health-related quality of life for patients with myalgic encephalomyelitis / chronic fatigue syndrome (ME/CFS). PLoS One 10. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132421

31. Vyas J, Muirhead N, Singh R, et al (2022) Impact of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) on the quality of life of people with ME/CFS and their partners and family members: An online cross-sectional survey. BMJ Open 12. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-058128

32. Brittain E, Muirhead N, Finlay AY, Vyas J (2021) Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): Major Impact on Lives of Both Patients and Family Members. Medicina (B Aires) 57:1–8. https://doi.org/10.3390/medicina

33. Froehlich L, Hattesohl DBR, Cotler J, et al (2022) Causal attributions and perceived stigma for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. J Health Psychol 27:2291–2304. https://doi.org/10.1177/13591053211027631

34. Thomas MA, Smith AP (2005) Primary healthcare provision and Chronic Fatigue Syndrome: A survey of patients' and General Practitioners' beliefs. BMC Fam Pract 6. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1325235/

35. Hng KN, Geraghty K, Pheby DFH (2021) An audit of uk hospital doctors' knowledge and experience of myalgic encephalomyelitis. Medicina (Lithuania) 57. https://doi.org/10.3390/medicina57090885

36. Hossenbaccus Z, White PD (2013) Views on the nature of chronic fatigue syndrome: content analysis. JRSM Short Rep 4:1–6. https://doi.org/10.1258/shorts.2012.012051

37. Pheby DFH, Araja D, Berkis U, et al (2021) A literature review of gp knowledge and understanding of me/cfs: A report from the socioeconomic working group of the european network on me/cfs (euromene). Medicina (Lithuania) 57:1–17. https://doi.org/10.3390/medicina57010007

38. McManimen SL, McClellan D, Stoothoff J, Jason LA (2018) Effects of unsupportive social interactions, stigma, and symptoms on patients with myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome. J Community Psychol 46:959–971. https://doi.org/10.1002/jcop.21984

39. Roberts E, Wessely S, Chalder T, et al (2016) Mortality of people with chronic fatigue syndrome: A retrospective cohort study in England and Wales from the South London and Maudsley NHS Foundation Trust Biomedical Research Centre (SLaM BRC) Clinical Record Interactive Search (CRIS) Register. The Lancet 387:1638–1643. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01223-4

40. Jason LA, Benton MC, Valentine L, et al (2008) The Economic impact of ME/CFS: Individual and societal costs. Dynamic Medicine 7:1–8. https://doi.org/10.1186/1476-5918-7-6

41. Jason LA, Mirin AA (2021) Updating the National Academy of Medicine ME/CFS prevalence and economic impact figures to account for population growth and inflation. Fatigue 9:9–13. https://doi.org/10.1080/21641846.2021.1878716 **(Volltext im Anhang anbei)**

42. Close S, Marshall-Gradisnik S, Byrnes J, et al (2020) The Economic Impacts of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome in an Australian Cohort. Front Public Health 8:. https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00420

43. IMF International Monetary Fund (2020) Per Capita Gross Domestic Product, Current Prices. World Economic Outlook Database September 2000 (imf.org)

44. Ärztezeitung (2016) Multiple Sklerose Eine Krankheit mit hohen Folgekosten. https://www.aerztezeitung.de/Politik/Eine-Krankheit-mit-hohen-Folgekosten-294477.html

45. Mirin AA, DImmock ME, Jason LA (2020) Research update: The relation between ME/CFS disease burden and research funding in the USA. Work 66:277–282. https://doi.org/10.3233/WOR-203173

46. Friedmann KJ, Murovska M, Pheby DFH, Zalewski P (2021) Our evolving understanding of ME/CFS. Medicina (Lithuania) 57:1–5. Our Evolving Understanding of ME/CFS - PMC (nih.gov)

47. NIH National Institute of Health (2022) Estimates of funding for various research, condition, and disease categories (RCDC). https://report.nih.gov/funding/categorical-spending#/

48. BMBF Bundeministerium für Bildung und Forschung (2021) 6,5 Millionen Euro zur Erforschung von Long-COVID. Berlin. https://www.bmbf.de/bmbf/shareddocs/kurzmeldungen/de/2021/09/long-covid-forschung.html#:~:text=6%2C5%20Millionen%20Euro%20zur%20Erforschung%20von%20Long%2DCOVID%2023.09,gef%C3%B6rdert%2C%20die%20unterschiedliche%20Forschungsans%C3%A4tze%20verfolgen.

49. Subbaraman N (2021) US health agency will invest $1 billion to investigate 'long COVID. Nature 591. https://doi.org/https://doi.org/10.1038/d41586-021-00586-y

50. UKRI UK Research and Innovation (2022) Tackling the Impact of COVID-19. Swinden. https://www.ukri.org/news-and-events/tackling-the-impact-of-covid-19/

51. Shepherd CB (2017) PACE trial claims for recovery in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome - True or false? It's time for an independent review of the methodology and results. J Health Psychol 22:1187–1191. https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1359105317703786?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed

52. Scott MJ, Crawford JS, Geraghty KJ, Marks DF (2022) The 'medically unexplained symptoms' syndrome concept and the cognitive-behavioural treatment model. J Health Psychol 27:3–8. https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/13591053211038042?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed

53. Wilshire C, Kindlon T, Matthees A, McGrath S (2017) Can patients with chronic fatigue syndrome really recover after graded exercise or cognitive behavioural therapy? A critical commentary and preliminary re-analysis of the PACE trial. Fatigue 5:43–56. https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/21641846.2017.1259724?needAccess=true

54. Edwards J (2017) PACE team response shows a disregard for the principles of science. J Health Psychol 22:1155–1158. https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/1359105317700886

55. White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, et al (2011) Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. Lancet 377:823–859. https://doi.org/10.1016/S0140

56. Burgess M, Chalder T (2004) PACE Manual for Participants COGNITIVE BEHAVIOUR THERAPY for CFS/ME. Microsoft Word - final participants CBT manual MREC 2.doc (me-pedia.org)

57. Bavinton J, Darbishire L, White PD (2004) PACE Manual For Therapists GRADED EXERCISE THERAPY FOR CFS/ME, Final Trial Version. https://me-pedia.org/images/8/89/PACE-get-therapist-manual.pdf

58. Vink M (2016) The PACE Trial Invalidates the Use of Cognitive Behavioral and Graded Exercise Therapy in Myalgic Encephalomyelitis/ Chronic Fatigue Syndrome: A Review. J Neurol Neurobiol 2. https://doi.org/10.16966/2379-7150.124

59. Vink M, Vink-Niese A (2022) The draft updated NICE guidance for ME/CFS highlights the unreliability of subjective outcome measures in non-blinded trials. J Health Psychol 27:9–12. https://doi.org/10.1177/1359105321990810

60. Friedberg F, Sunnquist M, Nacul L (2020) Rethinking the Standard of Care for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. J Gen Intern Med 35:906–909. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7080939/

61. White PD, Sharpe MC, Chalder T, et al (2007) 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 7. https://doi.org/10.1186/1471-2377-7-6

62. Kewley JA (2011) The PACE trial in chronic fatigue syndrome. https://doi.org/10.1016/S0140

63. Cairns R, Hotopf M (2005) A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome. Occup Med (Chic Ill) 55:20–31. https://academic.oup.com/occmed/article/55/1/20/1392403?login=false

64. Kirke KD (2018) Graded exercise self-help for chronic fatigue syndrome in GETSET. The Lancet 391:1159–1160. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S002239992100129X?via%3Dihub

65. Anghel LA, Farcas AM, Oprean RN (2019) An overview of the common methods used to measure treatment adherence. Med Pharm Rep 92:117–122. https://doi.org/10.15386/mpr-1201

66. Velligan DI, Wang M, Diamond P, et al (2007) Relationships Among Subjective and Objective Measures of Adherence to Oral Antipsychotic Medications. Psychiatric Services 58:1187–92. https://ps.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/ps.2007.58.9.1187

67. Lam WY, Fresco P (2015) Medication Adherence Measures: An Overview. Biomed Res Int 2015. https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-019-1014-8

68. Clauw DJ (2017) Guided graded exercise self-help as a treatment of fatigue in chronic fatigue syndrome. The Lancet 390:335–336. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S002239992100129X?via%3Dihub

69. Wood A (2018) Letter to the Editor. The Lancet 391. https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(18)30673-1.pdf

70. Clark L v., McCrone P, Pesola F, et al (2021) Guided graded exercise self-help for chronic fatigue syndrome: Long term follow up and cost-effectiveness following the GETSET trial. J Psychosom Res 146. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110484

71. Rasa S, Nora-Krukle Z, Henning N, et al (2018) Chronic viral infections in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). J Transl Med 16:1–25. https://doi.org/10.1186/s12967-018-1644-y

72. Toogood PL, Clauw DJ, Phadke S HD (2021) Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): Where will the drugs come from? Pharmacol Res 165:105465. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661821000487?via%3Dihub

73. Paul BD, Lemle MD, Komaroff AL, Snyder SH (2021) Redox imbalance links COVID-19 and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A 118:1–10. https://doi.org/10.1073/pnas.2024358118

74. Komaroff AL, Lipkin WI (2021) Insights from myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome may help unravel the pathogenesis of postacute COVID-19 syndrome. Trends Mol Med 27:895–906. https://doi.org/10.1016/j.molmed.2021.06.002

75. Noor N, Urits I, Degueure A, et al (2021) A comprehensive update of the current understanding of chronic fatigue syndrome. Anesth Pain Med 11. https://doi.org/10.5812/A-APM.113629

76. Sotzny F, Blanco J, Capelli E, et al (2018) Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome – Evidence for an autoimmune disease. Autoimmun Rev 17:601–609. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.01.009

77. Choutka J, Jansari V, Hornig M, Iwasaki A (2022) Unexplained post-acute infection syndromes. Nat Med 28:911–923. https://www.nature.com/articles/s41591-022-01810-6

78. The ME Association (2015) ME/CFS Illness Management Survey Results "No decisions about me without me". https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fwww.meassociation.org.uk%2Fwp-content%2Fuploads%2FNO-DECISIONS-WITHOUT-ME-report.docx&wdOrigin=BROWSELINK

79. Vink M, Vink-Niese F (2022) Is It Useful to Question the Recovery Behaviour of Patients with ME/CFS or Long COVID? Healthcare (Switzerland) 10. https://doi.org/10.3390/healthcare10020392

A.2.17 Heiner, Gerhard

Autorinnen und Autoren

- Heiner, Gerhard
- Thoma, Beate
- Thoma, Frederik

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Gerhard Heiner
Beate Thoma
Frederik Thoma
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:** ☒ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

ME/CFS Freiburg

Initiative zur Anerkennung, sozialen Sicherung, Behandlung und Erforschung

Initiative ME/CFS Freiburg c/o Gerhard Heiner Belfortstraße 42 79098 Freiburg

Initiative ME/CFS Freiburg

c/o Gerhard Heiner

[redacted]

An das
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen (IQWiG)
Im Mediapark 8

50670 Köln

Datum 26.11.2022

Stellungnahme zum Vorbericht „Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)“

Sehr geehrte Mitarbeitende des IQWiG,

Die Initiative ME/CFS Freiburg wurde von Betroffenen, deren Angehörigen und Freunden im Herbst vergangenen Jahres ins Leben gerufen. Gemeinsam teilen wir die Erfahrung, dass wir diese Erkrankung vorher nicht kannten und wir in der Regel erst nach Jahren ihres ersten Auftretens mehr oder weniger zufällig von ME/CFS und seinem typischen Krankheitsbild erfuhren.
Bis dahin war wertvolle Zeit verstrichen, in der einerseits durch ärztliche Unkenntnis und Fehl-diagnosen und andererseits durch das Ankämpfen der Erkrankten gegen ihre Leistungseinschränkung und Entkräftung immer wieder neue Crashs ausgelöst wurden, was zu fortschreitender Chronifizierung und dauerhafter Verschlechterung des Gesundheitszustandes bis hin zur Pflegebedürftigkeit und Schwerbehinderung führte.

Diese Erfahrungen sind bitter, da viel Leid und Krankheitsverschlimmerung durch richtige Informationen und sachkundige Ärzte vermeidbar gewesen wäre. Durch die Untätigkeit der Verantwortlichen wiederholt sich dieses Geschehen leider tausendfach in unverminderter Weise.
Statt von ihren Ärzten richtig diagnostiziert und vor weiterer Zustandsverschlimmerung bewahrt zu werden, versuchen daher umgekehrt die Betroffenen, nachdem sie ihre Krankheit schließlich selbst herausgefunden haben, ihren Ärzten ihre Symptome und ihre Krankheit zu erklären, um eine Behandlung ihrer komplexen Symptome zu erhalten. Dies führt leider regelmäßig nicht zu befriedigenden Behandlungsverläufen dieser schweren multisystemischen Erkrankung und hat eine komplett fehlende ärztliche Versorgung und Betreuung der Erkrankten zur Folge.

Wir möchten im Folgenden gerne zu Ihrem Vorabbericht zum aktuellen Kenntnisstand zur Myalgischen Enzephalomyelitis / dem Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS) Stellung nehmen.

<u>Aufklärungskampagnen</u>

Sie berichten zwar von der Unkenntnis der Ärzte und ihrem falschen Umgang mit den Betroffenen, also dem Abtun von Beschwerden als eingebildet und rein psychisch, doch ziehen Sie in Ihrem

Vorbericht daraus nicht die notwendige Konsequenz zur Forderung einer Informations- und Fortbildungskampagne für Ärzte und darüber hinaus insgesamt für medizinisches Personal und die breite Öffentlichkeit, damit ME/CFS endlich erkannt und weiteren Zustandsverschlechterungen vorgebeugt wird sowie laufende Fehlbehandlungen unterbrochen werden.

Wichtige Themen

Positiv ist festzustellen, dass Ihr Vorabbericht auf wichtige Themen von ME/CFS eingeht, besonders hervorheben möchten wir:

- die Erklärung der Myalgischen Enzephalomyelitis als eine körperliche Krankheit und damit der Ausschluss einer psychischen Verursachung,
- das Beschreiben der postexertionellen Malaise (PEM),
- die vermuteten Ursachen, insbesondere der häufige Beginn nach viraler Infektion (postviral) und
- Pacing.

Doch leider werden von ihnen zwei zentrale Themen falsch und in gefährdender Weise dargestellt:

- die Angaben zur Prävalenz von ME/CFS und
- die Empfehlung von GET und KVT

Prävalenz von ME/CFS

Aufgrund der ausschließlichen Ermittlung der Prävalenz durch die Nutzung medizinischer Datenbanken, also auf der Basis diagnostizierter Fälle, wird die hohe Zahl nicht diagnostizierter Betroffener, die nach Studienlage zwischen 84-91% liegt, nicht erfasst[1], sodass Sie eine geschätzte Zahl von nur 70.000 betroffenen Personen angeben. Nach internationalen Angaben und zahlreichen Studien, kann in Deutschland von mindestens ca. 250 - 300.000 Betroffenen verschiedener Schweregrade ausgegangen werden. Diese Zahl beruht auf einer Berechnung anhand einer eher konservativ eingeschätzten Prävalenz von 0,3%.[2] Vertreten sind alle Altersstufen und sozioökonomischen Gruppen. Diese Zahl wird sich durch einen hohen Anteil von ME/CFS-Erkrankten unter den Long-/Post-Covid-Patienten in den nächsten Jahren sehr wahrscheinlich verdoppeln wird.[3] Wir bitten Sie daher, diese Angaben anzupassen.

Empfehlung von GET und KVT/CBT

Mit großem Bedauern stellen wir fest, dass die beim Runden Tisch 2020 zugesagte und in der aktuellen Drucksache 20/1796 erneut vom BMG geforderte Einbindung der vier Patienten-organisationen in den Prozess des IQWIG nicht erfolgte. Eine solche Beteiligung hätte gerade in Bezug auf GET und CBT zu anderen Resultaten geführt.

Die aktivierenden Therapien (GET und kurative CBT) beinhalten unter anderem, dass die

Aktivität der Erkrankten schrittweise erhöht werden soll, um einen Kreislauf aus Dekonditionierung und Angst vor Bewegung zu durchbrechen. Die unbelegte These dahinter ist, dass die Erkrankten angeblich an realitätsfremden Denkmustern bzw. an einer falschen Krankheitsüberzeugung und Symptomfixierung leiden würden.[4]

Gesteigerte Aktivierungstherapie (GET) und aktivierende kognitive Verhaltenstherapie (CBT) werden allerdings inzwischen weltweit von großen Gesundheitsbehörden[5] für ME/CFS aufgrund mangelnder Evidenz[6] und erheblichem Schadenspotential[7] für Erkrankte abgelehnt. Wir schließen uns daher dem offenen Brief der weltweit führenden Wissenschaftler*innen zu ME/CFS aus Europa, Großbritannien, Nordamerika, Australien und Neuseeland an, von denen viele schon seit Jahrzehnten die Krankheit erforschen und die bereits hunderte Studien zu ME/CFS veröffentlicht haben[8]:

„Die vorläufigen Empfehlungen des IQWiG stehen im Widerspruch zum internationalen Konsens des NICE (Großbritannien), der Centers for Disease Control and Prevention (USA) und des European Network on ME/CFS (EUROMENE), die alle nicht nur einen Mangel an Evidenz für GET und (kurative) CBT feststellen, sondern sich auch zu deren möglichen Gesundheitsrisiken geäußert haben.
Alle drei Gremien haben diese Therapien aus ihren Empfehlungen gestrichen. In der Versorgungs-realität in Großbritannien, wo über Jahre CBT und GET in spezialisierten Zentren für ME/CFS von medizinischen Fachkräften durchgeführt wurde, zeigte sich, dass viele Patienten mit ME/CFS nach GET/physischer Aktivierung und CBT eine Verschlechterung oder keine Verbesserung berichten.“[9,10]

Ihre Ausführungen zu körperlicher Aktivierung erachten wir daher als nicht haltbar. Auch wenn Sie Ihre Empfehlung auf Menschen mit leichter und mittelschwerer ME/CFS beschränken, werden diese Menschen durch wiederholte Aktivierungsmaßnahmen immer wieder Crashs erleiden und es werden in Folge schließlich dauerhafte Zustandsverschlechterungen eintreten.

Durch die Re-Analyse der Daten des PACE-Trials wurde, entgegen der zunächst veröffentlichten „Ergebnisse“, dieser Zusammenhang anhand der Rohdaten und des originalen Protokolls eindeutig festgestellt. Es zeigte sich in diesem prominenten Fall einer manipulierten Studie, dass es entgegen früherer Behauptungen der Autoren keine signifikanten Effekte zugunsten von GET und CBT gibt, aber vielfach Krankheitsverschlimmerungen eintraten.[11]

Ihre Aussage zu gut erforschten Vor- und Nachteilen körperlicher Aktivierung, die Sie fortsetzen mit der vagen Vermutung, dass Studien darauf hindeuten, „dass einige Menschen aus dieser Gruppe davon profitieren können“, ist unhaltbar und gefährlich, da sie nicht vom Pfad der schädlichen Aktivierungsstrategien abweicht und nicht den notwendigen Wechsel zu einem adäquaten Energiemanagement, also dem Pacing, vollzieht. Damit nährt diese Aussage bei Erkrankten die Hoffnung auf eine Verbesserung durch Aktivierung und macht sie dafür empfänglich anstatt sie genau davor zu warnen.

Den von Ihnen postulierten „signifikanten, aber sehr kleinen Vorteilen gegen über der Standarttherapie“ steht aber die gesicherte Erkenntnis eines erschreckenden Potentials zur Krankheitsverschlimmerung gegenüber. Diese Folge der Aktivierung leugnen Sie, wenn Sie in Ihrer PM v. 13.10.22 schreiben, dass „längerfristig weder ein Vor- noch ein Nachteil zu erkennen ist“.
Wir kennen nicht die Studien, denen Sie das entnehmen, aber von den Nachteilen der Aktivierung berichten alle ME/CFS-Betroffenen, insbesondere die Schwer- und Schwerst-Erkrankten.

Eine Empfehlung von GET und aktivierender CBT wird daher von uns abgelehnt.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
Wir befürchten, dass unsere Warnungen und Argumente leider Ihrem Bild einer „Selbsthilfeszene“ entsprechen, in der „gerade die GET (…) einen miserablen Ruf hat“ und hoffen, dass Sie unabhängig von dieser klischeehaften Äußerung unsere Stellungnahme differenziert prüfen, den vorgebrachten Argumenten nachgehen und entsprechende Anpassungen Ihres Berichtes vornehmen. Freundliche Grüße [redacted] Gerhard Heiner

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
z. B. 3.4 (S.16)	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

---

[1] https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-9-91

[2] https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/415556

[3] https://link.springer.com/article/10.1007/s00108-022-01369-x

[4] https://www.mecfs.de/wie-zucker-zur-behandlung-von-diabetes-zu-empfehlen/

[5] https://www.mecfs.de/nice-leitlinie/

[6] https://www.mecfs.de/me-cfs-news-update-10-2018/#VortraegePACE

[7] https://www.mecfs.de/aktivierung-bei-mecfs/

[8] https://www.mecfs.de/offener-brief-an-das-iqwig/

[9] #MEAction United Kingdom (2019). Survey report. Your experience of ME services [online]. URL: https://y9ukb3xpraw1vtswp2e7ia6u- wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2019/10/Your-experience-of-ME- services-Survey-report-by-MEAction-UK.pdf, accessed 10/16/2022.

[10] Geraghty et al. (2019). 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. Journal of health psychology, 24(10), 1318–1333. https://doi.org/10.1177/1359105317726152.

[11] Katharina Voss, *ME - Myalgische Enzephalomyelitis vs. Chronic Fatigue Syndrom - Fakten, Hintergründe, Forschung*, tredition GmbH Hamburg 2017, ISBN: 978-3743924949, S. 44 ff

A.2.18 Huber, Rita

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Rita Huber; Dipl. Math
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:** ☒ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
GET als Behandlungstherapie für ME/CFS-Patienten schließt die reine Logik aus, da sich ME/CFS über eine Belastungsintoleranz (PEM) definiert. Mehr muss man dazu eigentlich nicht sagen. „Moderat“ Betroffene können keine Übungen mehr absolvieren.
David Tuller et al. haben schwere Fehler der PACE-Studie aufgedeckt, die daher nicht verwendet werden sollte. Siehe dazu (7, 8)
ME/CFS ist eine schwere somatische Erkrankung, die nicht durch CBT heilbar ist.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
4.2.2.5 (S. 24)	Anmerkung: Sie schreiben „…lassen sich die Ergebnisse der Studie auf Deutschland gut übertragen“. Die alleinige Verwendung der Studie, die als Ergebnis die niedrigste Prävalenz hat, ist wissenschaftlich nicht haltbar. Die ME/CFS-Experten (bspw. Prof. Scheibenbogen/Charité oder EMEC) leiten aus den vorhandenen Studien zur Prävalenz eine Anzahl von ca. 250.000 ME/CFS-Patienten (präpandemisch) ab. Davon sind etwa 40.000 Kinder in Deutschland betroffen. Weltweit sind es ca. 17 Millionen Menschen (vor Pandemie). Prof. Scheibenbogen hat im Rahmen einer Studie gezeigt, dass LongCovid-Patienten ME/CFS entwickeln können (1). Die Anzahl an LongCovid-Patienten wird nach Literaturangaben zwischen 5%–40% aller mit SARS-CoV-2 Infizierten geschätzt. Bezogen auf die Anzahl der LongCovid-Patienten wird der Anteil der ME/CFS-Patienten auf 43-59% geschätzt (2 - 6). Vorgeschlagene Änderung: Aufgrund der Studien zur Prävalenz konnte eine Anzahl von ca. 250.000 Patientinnen und Patienten mit ME/CFS in Deutschland vor Pandemie geschätzt werden (inkl. 40.000 Kinder).

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Mehrere Studien deuten darauf hin, dass nach einem halben Jahr Erkrankungsdauer circa die Hälfte der LongCovid-Betroffenen die Diagnosekriterien für ME/CFS erfüllt (2 - 6). Damit ist in Deutschland in 2022 bei konservativer Schätzung von einer Anzahl von weit über 1 Mio. ME/CFS-Erkrankten auszugehen, Tendenz steigend.
4.2.2.5 S. 23	Anmerkung: Sie schreiben „Möglicherweise führt die Fremdeinschätzung durch Ärztinnen und Ärzte aufgrund einer noch lückenhaften Kenntnis der Erkrankung ME/CFS zu leichten Unterschätzungen der Prävalenz.“ Diese Aussage ist völlig unrealistisch und kann nicht evidenzbasiert sein. In der Realität ist es so, dass Ärzte und Fachärzte die Erkrankung **i.d.R. nicht** kennen. Die wenigen Ärzte, die ME/CFS zumindest kennen, müssen sich die Patienten über die Betroffenennetzwerke mühsam suchen, nachdem sie ihre eigene Erkrankung selbst herausgefunden haben Vorgeschlagene Änderung: Mit Sicherheit führt die Fremdeinschätzung durch Ärztinnen und Ärzte aufgrund einer äußerst lückenhaften Kenntnis der Erkrankung ME/CFS zu sehr schweren Unterschätzungen der Prävalenz.
4.2.2.5 S. 24	Anmerkung: Sie schreiben „Diese Ergebnisse sind allerdings nicht zuverlässig: …“ Da es ME/CFS auch unter Kindern und Jugendlichen gibt, ist es keine Lösung, hier überhaupt keine Anzahl zu schätzen. Das suggeriert, dass es ME/CFS unter Kindern/Jugendlichen nicht gibt. Vorgeschlagene Änderung: Aufgrund der Studien zur Prävalenz konnte eine Anzahl von ca. 250.000 Patientinnen und Patienten mit ME/CFS in Deutschland vor Pandemie geschätzt werden (inkl. 40.000 Kinder).
4.2.2.5 S. 26	Anmerkung: Sie schreiben „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.“ Das suggeriert, dass alle bayerischen Kinder und Jugendlichen mit einer ME/CFS-Erkrankung dort untersucht und behandelt werden. Das stimmt so

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	nicht, da die Mehrzahl der Patienten aus Kapazitätsgründen abgewiesen wird. Die Spezialambulanz der Kinderklinik Schwabing schreibt (nach drei Monaten), sie sehe sich „als Spezialambulanz für akute Problematiken zu weit entfernt." <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> „In Bayern werden wenige Kinder, Jugendliche und Erwachsene bis zu einem Alter von 18 Jahren im Chronische Fatigue Centrum (TUM) untersucht, eine Vielzahl von Patienten wird jedoch aus Kapazitätsgründen abgewiesen."
4.2.3 S. 28	<u>Anmerkung</u>: Sie schreiben „Auf den deutschen Versorgungskontext übertragen würde diese Prävalenz einer Häufigkeit von 70 000 an ME/CFS erkrankten erwachsenen Patientinnen und Patienten entsprechen." Sie haben die Kinder und Jugendlichen und auch die Pandemie in der Zusammenfassung vergessen! <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Aufgrund der Studien zur Prävalenz konnte eine Anzahl von ca. 250.000 Patientinnen und Patienten mit ME/CFS in Deutschland vor Pandemie geschätzt werden (inkl. 40.000 Kinder). Durch die Pandemie ist in Deutschland in 2022 bei konservativer Schätzung von einer Anzahl von weit über 1 Mio. ME/CFS-Erkrankten auszugehen, Tendenz steigend. Diese Angaben sind ebenfalls in der Kernaussage auf S. iv und im Fazit, Kap. 7 S. 159 zu ändern.
4.2.3 S. 28	<u>Anmerkung</u>: Sie schreiben „Schätzungen zufolge können bis zu 25 % der Patientinnen und Patienten ihre Wohnung kaum noch verlassen oder sind sogar bettlägerig und vollständig auf Pflege angewiesen." „Bis zu" suggeriert eine Anzahl unter 25%. „Kaum noch verlassen" und „sogar bettlägerig" verharmlosen die Aussage. <u>Vorgeschlagene Änderung</u>: 25% der Betroffenen sind an Haus oder Bett gebunden. Über 60% sind arbeitsunfähig.
4.2.3 S. 29	<u>Anmerkung</u>: Sie schreiben „Forschungsprojekte zur Verbesserung der Versorgung sind in Deutschland bereits gestartet." <u>Vorgeschlagene Änderung</u>: Eine ärztliche Versorgung von ME/CFS-Patienten ist in Deutschland Stand heute (11/2022) nicht gegeben.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1 Scheibenbogen et al. 2022 https://www.nature.com/articles/s41467-022-32507-6

2 Haffke et al. 2022 https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-022-03346-2

3 Mancini et al. 2022 https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213177921004807

4 Kedor et al. 2021 https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.06.21249256v1

5 Twomey et al. 2022 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35079817/

6 Bonilla et al. 2022 https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.08.03.22278363v1

7 David Tuller 2022 https://www.virology.ws/2022/10/29/trial-by-error-the-seventh-anniversary-of-my-initial-effort-to-debunk-the-fraudulent-pace-trial/

8 me-pedia.org https://me-pedia.org/wiki/PACE_trial#Scientists.27_open_letter_to_The_Lancet_and_Psychological_Medicine

A.2.19 Kindlon, Tom

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Kindlon Tom
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:** ☒ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
6 (S.157)	Textstelle: Argument: „fehlende Berücksichtigung von Patientenbefragungen“ „Zudem lassen sich aus der Publikation des irischen ME/CFS-Betroffenenverbands [132] auch andere Interpretationen ableiten, als die von Friedberg et al., wie die nachfolgenden Ergebnisse demonstrieren. In den zitierten Patientenbefragungen zur GET gaben zwischen 28,1 % und 82,0 % der Befragten an, dass sich ihr Zustand nach einer GET verschlechtert hat, aber auch zwischen 13,1 % und 60,8 % der Befragten (eigene Berechnung) an, dass sich ihr Zustand verbessert hat. In den Patientenbefragungen zur CBT gaben zwischen 7,1 % und 38,0 % der Befragten an, dass sich ihr Zustand nach der CBT verschlechtert hat und zwischen 7,0 % und 56,9 % der Befragten (eigene Berechnung) an, dass sich ihr Zustand verbessert hat.“ Anmerkung: Ich habe jetzt die Mittelwerte für die Auswahl von Umfragen berechnet. Ich denke, es wäre nützlich, wenn diese Daten hinzugefügt würden. Vorgeschlagene Änderung: Der Autor kontaktierte uns, um uns die Mittelwerte mitzuteilen, die er für die Daten aus den von ihm untersuchten Patientenumfragen berechnet hat. Im Durchschnitt gaben 51,2 % der Patienten an, dass sich ihr Zustand nach der GET verschlechterte, während 32,2 bis 32,9 %* berichteten, dass sich ihr Zustand verbesserte. Im Durchschnitt gaben 19,9 % an, dass sich ihr Zustand nach der CBT verschlechterte, während 28,6 % berichteten, dass sich ihr Zustand verbesserte.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	* Der Autor gab an, dass die Daten aufgrund einer einzigen Quelle keine genauere Schätzung zulassen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

132. Kindlon T. Reporting of Harms Associated with Graded Exercise Therapy and Cognitive Behavioural Therapy in Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome [online]

Kindlon 2011 (updated Table 2)

	Pooled Data			
Therapy	**Sample Size**	**Harms[a] (N)**	**Mean rate of harms (%)**	**Range**
Graded Exercise Therapy (GET) (or similar terms)[b]	4338	2223	**51.24%**	28.1 - 82%
Cognitive Behavioural Therapy (CBT)[c]	1808	360	**19.91%**	7.1 - 38%
Pacing (or similar terms)[d]	5894	152	**2.58%**	0.2-9.3%
Therapy	**Sample Size**	**No difference (N)**	**Mean: No difference (%)**	**Range**
Graded Exercise Therapy (GET) (or similar terms)[b]	4338	676 to 707	**15.58-16.30%**	8.2 - 23.9%
Cognitive Behavioural Therapy (CBT)[c]	1808	917	**50.72%**	30 - 67%
Pacing (or similar terms)[d]	5894	806	**13.65%**	2.1 - 33.7%
Therapy	**Sample Size**	**Improved/similar (N)**	**Mean: Improved/similar (%)**	**Range**
Graded Exercise Therapy (GET) (or similar terms)[b]	4338	1397 to 1428	**32.20-32.92%**	13.1 - 70.8%
Cognitive Behavioural Therapy (CBT)[c]	1808	517	**28.60%**	7 - 56.9%
Pacing (or similar terms)[d]	5894	4925	**83.42%**	57 - 96.6%

A.2.20 Kohl, Matthias

Stellungnahme zum Vorbericht

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Kohl, Matthias; Prof. Dr. rer. nat.
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:** ☒ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Nutzenbewertung von CBT und GET (Abschnitt 5)

Die drei Studien (Janse 2018, PACE, GETSET), die in Abschnitt des Vorberichts zur Nutzenbewertung von CBT und GET herangezogen wurden, beinhalten ein hohes Risiko für eine Verzerrung, wie auch in Tabelle 23 des Vorberichtes festgehalten wird. Es gibt sogar noch eine Vielzahl weiterer methodischer Einwände, die gegen diese Studien vorgebracht werden können und auch bereits vorgebracht wurden (vgl. etwa [1,2]). Insgesamt kann man diesen Studien daher nur eine schlechte methodische Qualität zusprechen und muss nicht nur von einem hohen Risiko für eine Verzerrung an sich ausgehen, sondern, dass diese zudem recht groß sein könnte [3].

Wie auch die Beschreibung in Abschnitt A2.3.3.3 des Vorberichtes deutlich macht, muss bei einer Metaanalyse mit nur wenigen Studien mit großer Vorsicht vorgegangen werden. Insbesondere im Fall von nur zwei Studien legt die Beschreibung dar, dass es nur schwer, wenn überhaupt möglich ist, ein verlässliches Konfidenzintervall für den geschätzten Effekt anzugeben. So werden etwa Konfidenzintervalle des bevorzugten Verfahrens von Knapp und Hartung „im Fall von 2 Studien im Regelfall nicht dargestellt“ (p. 178). Diese Aussage trifft generell zu, also auch dann, wenn die beiden zugrundeliegenden Studien von hoher methodischer Qualität wären. Im vorliegenden Fall kommt jedoch erschwerend hinzu, dass die drei Studien, die jeweils in Paaren (Jane 2018 und PACE bzw. GETSET und PACE) verglichen werden, von schlechter methodischer Qualität sind.

Man muss sich daher im vorliegenden Fall die viel grundlegendere Frage stellen, ob man diese Metaanalysen, die nur auf zwei Studien von schlechter methodischer Qualität basieren, überhaupt hätte durchführen sollen. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von „garbage in, garbage out“, ein lange bekanntes Problem im Rahmen von Metaanalysen [4]. Egger et al. schreiben hierzu: „if the ‘raw material’ is flawed, the findings of reviews of this material may also be compromised“ [5]. Die Ergebnisse einer Metaanalyse können immer nur so verlässlich sein, wie die Studien, auf denen diese basiert [6]. Eine systematische Verzerrung in den einzelnen Studien kann durch eine Metaanalyse nicht ausgeglichen werden. Allgemein sollte man nie davon ausgehen, dass statistische Verfahren aus inadäquaten Daten adäquate Ergebnisse erzeugen. Es besteht im Gegenteil sogar die Gefahr, dass statistische Analysen den schlechten Daten einen objektiven Eindruck verleihen und damit zu falschen Schlussfolgerungen verleiten [7]. Diese Aussagen treffen nicht nur auf die genannten Metaanalysen zu, sondern auch auf die Sensitivitätsanalysen, die in Abschnitt 5.6.15 des Vorberichts beschrieben sind. Außerdem stellt sich die Frage, warum bei den dort dargestellten Szenarien weder eine hoch wahrscheinliche

Überschätzung des Effekts noch eine Relevanzschwelle bei den Berechnungen berücksichtigt wurden. Dies würde die Ergebnisse relevant verändern und würde dazu führen, dass die notwendigen Effekte in der Teilpopulation ohne PEM weit weniger extrem ausfallen müssten.

Zusammenfassend kann ich dem IQWiG nur nachdrücklich empfehlen, die Ergebnisse dieser Meta- und Sensitivitätsanalysen als unzuverlässig zu verwerfen. Keinesfalls sollte das IQWiG weder im aktuellen Fall noch in Zukunft aus mit hoher Wahrscheinlichkeit verzerrten Ergebnissen Empfehlungen ableiten.

Literaturverzeichnis

[1] Wilshire CE, Kindlon T, Courtney R, Matthees A, Tuller D, Geraghty K, Levin B. Rethinking the treatment of chronic fatigue syndrome-a reanalysis and evaluation of findings from a recent major trial of graded exercise and CBT. BMC Psychol. 2018 Mar 22;6(1):6. doi: 10.1186/s40359-018-0218-3. PMID: 29562932; PMCID: PMC5863477.

[2] Vink M, Vink-Niese A. Graded exercise therapy for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome is not effective and unsafe. Re-analysis of a Cochrane review. Health Psychol Open. 2018 Oct 8;5(2):2055102918805187. doi: 10.1177/2055102918805187. PMID: 30305916; PMCID: PMC6176540.

[3] Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. JAMA. 1995 Feb 1;273(5):408-12. doi: 10.1001/jama.273.5.408. PMID: 7823387.

[4] Sharpe D. Of apples and oranges, file drawers and garbage: why validity issues in meta-analysis will not go away. Clin Psychol Rev. 1997 Dec;17(8):881-901. doi: 10.1016/s0272-7358(97)00056-1. PMID: 9439872.

[5] Egger M, Smith GD, Sterne JA. Uses and abuses of meta-analysis. Clin Med (Lond). 2001 Nov-Dec;1(6):478-84. doi: 10.7861/clinmedicine.1-6-478. PMID: 11792089; PMCID: PMC4953876.

[6] Nelson LD, Simmons J, Simonsohn U. Psychology's Renaissance. Annu Rev Psychol. 2018 Jan 4;69:511-534. doi: 10.1146/annurev-psych-122216-011836. Epub 2017 Oct 25. PMID: 29068778.

[7] Weinmann S. Metaanalysen zur Psychopharmakotherapie: Garbage in – Garbage out? Psychiat Prax 2009; 36: 255-257.

A.2.21 Landmesser, Bettina

Autorinnen und Autoren

- Bette-Koch, Daniela
- Bonsack, Janine
- Halbig, Heidi
- Huber, Kilian
- Huschke, Klaus
- Huschke, Ulrike
- Landmesser, Bettina
- Leonhardt, Petra
- Manschwetis, Tanja
- Seitz, Sandra
- Wissinger, Dirk
- Zimmermann, Marika

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Landmesser, Bettina, Dipl. Kauffrau
Daniela Bette-Koch
Sandra Seitz
Heidi Halbig
Petra Leonhardt
Kilian Huber
Janine Bonsack
Marika Zimmermann
Dirk Wissinger
Tanja Manschwetis
Ulrike Huschke
Klaus Huschke
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) □ **im Namen folgender Institution / Organisation:** **x** **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
Ich werde als Privatperson [redacted] meine Stellungnahme nicht mit wissenschaftlichen Zitaten anreichern. Ich recherchiere eine ganze Menge [redacted] Grundlage meiner Stellungnahme sind auch meine/unsere eigenen Erfahrungen [redacted] Wissenschaftlich fundierte Antworten überlasse ich den Fachgesellschaften.
Mich hat Ihr Bericht beim Lesen erschüttert. Vermutlich ist Ihr Bericht nicht das Ergebnis böswilliger Motive. Vielleicht haben Sie einfach händeringend nach einer möglichen Behandlung gesucht und aus den „Angeboten am Medizinmarkt“ das Ihnen am sinnvollsten erscheinende Modell ausgewählt. Unglücklicherweise gibt es keine regelhafte erfolgreiche Behandlung, da in der Vergangenheit kaum geforscht wurde. Es muss in der Zukunft auch nach Medikamenten geforscht werden. Das Medikament BC007 in der Zusammensetzung vom Sommer 2021 von Berlin Cures war schon im Juni/Juli 2021 hoch erfolgreich in 5! Behandlungsversuchen bei Betroffenen von Long Covid/MECFS. Einer der Behandelten war ausschließlich MECFS Betroffener, der sich im Laufe des folgenden Jahres sehr gut erholte. In der Medikamentenentwicklung könnte man in Zukunft ansetzen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
4.2.2.3 (S.10)	Anmerkung: **Auf Seite 10 beschreiben Sie im Bereich Diagnostik, es gäbe bis zum heutigen Tagen keinerlei Biomarker in Form von Labortests oder bildgebenden Verfahren.** Dies ist so nicht wahr. Richtig ist, dass es keinerlei von der Fachwelt AKZEPTIERTEN Biomarker gibt. Erkrankte Ingenieure, EDV-Spezialisten, Lehrer, Diplomkaufleute und Kindergärtnerinnen brauchen nicht lange, um sich selber Biomarker im Internet zu recherchieren. Sie machen einen Handkrafttest, einen Schellongtest, sie lassen ihre Augen mit OCT-Angiographie untersuchen, sie lassen ihr Blut auf Autoantikörper gegen spezielle g-protein gekoppelte Rezeptoren untersuchen. Sie lassen ihr Blut im Bereich Entzündung, Immunität, Mitochondrienfunktion, Mastzellaktivierung, Viren-Aktivierung und einiges mehr untersuchen und bekommen fast immer bestätigende Ergebnisse. So ist es auch bei meinem Sohn. Es lässt sich sehr wohl VIEL finden. Aber die messbaren Nachweise für MECFS/Long Covid werden vom Gesundheitssystem nicht akzeptiert und die Beschaffung der Nachweise, die später nicht akzeptiert werden, wird zudem vom Gesundheitssystem nicht finanziert. Die Betroffenen müssen die Diagnostik aus der eigenen Tasche finanzieren. Diese Situation erinnert mich an das Beweisverbot im juristischen Bereich. Das Beweisverbot im Strafrecht beinhaltet ein Verbot von gewissen Beweisen, das in der Regel aus ethischen Gründen zum Tragen kommt. So kann es im Einzelfall passieren, dass ein Mörder den Gerichtssaal als freier Mann verlässt, obwohl jedermann weiss, er ist der Mörder. Etwa Aussagen, in Hypnose oder Folter herausgepresst, dürfen nicht verwertet werden. In manchen Fällen mag das im Bereich der Juristerei sinnvoll sein, aber insbesondere in Diktaturen kommt es durch Anwendung solcher Verbote häufig zu Schauprozessen. Da geht es allerdings darum, einen unschuldigen Beklagten schuldig zu sprechen, ohne dass Beweise für seine Unschuld akzeptiert werden. [redacted] Irgendjemand zieht im Hintergrund die unsichtbaren Fäden, die dazu führen, dass all die längst vorhandenen Biomarker nicht akzeptiert werden, dass Studien dazu nicht durchgeführt werden, und wenn doch, zu keinen positiven Ergebnissen führen. Fachgesellschaften, Fachärzteverbände und Lobbyisten aller Colour scheinen dahinter zu stecken. Vorgeschlagene Änderung:

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
4.2.2.5 (ab Seite 24)	**Auf Seite 24 benennen Sie die Zahl der Erkrankten.** Es handele sich nach Ihren Angaben, die durch Corona hingekommenen Fälle nicht eingeschlossen, um ca 70.000 Personen im gesamten Bundesgebiet. Diese Zahl haben Sie willkürlich (mit Scheinargumentation versehen) aus den Ergebnissen verschiedener Studien herausgepickt. Die Studien gaben Zahlen von 0.1 % bis zu ca 4 % an. Sie haben sich die niedrigste Zahl herausgesucht. Ich komme auf andere Zahlen. Aus der Antwort der Hamburger Bürgerschaft auf eine kleine Anfrage des Abgeordneten Herrn Celik im Sommer 2022 bezüglich der Zahl der MECFS-Erkrankten kann man nachlesen, es seien nach der Statistik für Hamburg ca 1.000 Fälle anzunehmen. Aber wie ist diese Statistik entstanden? Die Nachfrage Herrn Celiks bezüglich Behandlung wurde von der Bürgerschaft wie folgt beantwortet: „es gäbe in Hamburg keinerlei Fachärzte, keinerlei Spezialambulanzen, kurzum keinerlei Behandlung im kassenärztlichen System.“ Ich persönlich schließe aus den Antworten folgendes: es existiert keine funktionierende Diagnostik im kassenärztlichen System. Wo keine sinnvolle Diagnostik vorhanden ist, da können die Statistiken nicht stimmen. Die Anzahl der Erkrankten muss zu gering angegeben sein. Wenn man in der Presse liest, dass der typische Erkrankte ca 7! Jahre Kampf benötigt, bis er sich endlich offiziell als MECFS erkrankt bezeichnen darf, dann weiss man, dass man die von Ihnen beschriebene Anzahl Erkrankter um den Faktor 3-5 multiplizieren darf(Long Covid nicht eingeschlossen). Wenn Sie **(auf Seite 25**) die Zahl des von EUROMENE geschätzten volkswirtschaftlichen Schadens von MECFS in Europa auf Deutschland herunterbrechen, kommen Sie in Ihrem Bericht auf über 114.000 EUR Schaden pro Person und Jahr - bei 70.000 Erkrankten. Das ist keine realistische Zahl. Entweder stimmt der vermutete Schaden nicht und ist zu hoch angesetzt, oder aber die Zahl der Erkrankten ist sehr viel höher.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
4.3.2 (ab Seite 29)	**Ab Seite 29** beschreiben Sie ausführlich, wie Sie auf die entscheidenden **Behandlungsoptionen** und die für Sie wichtige **Auswahl der Studien** kommen. Mich erinnern diese formal zumindest scheinbar richtige Vorgehensweise, die zu einem völlig falschen Ergebnis kommt, an eine gewisse Form von Dialektik. Diese wird um Kant zu zitieren, zur reinen „Logik des Scheins (KrV B 86/88). Genau auf diese Art und Weise betreiben Sie wissenschaftliches Arbeiten bei der Erstellung Ihres Berichtes. Die von Ihnen für Ihren Bericht ausgesuchten und für Ihre Empfehlungen zugrunde gelegten Studien scheinen wissenschaftlich angreifbar, um es noch höflich auszudrücken. Die Studien sind wohl zielgeleitet entstanden. Die Studie, auf die sich fast der ganze Bericht bezüglich Behandlungsoptionen bezieht **(PACE)** wurde von drei Psychiatern geleitet. Das zeigt die Einseitigkeit der Studie, die einseitige Sichtweise. Schon diese Tatsache an sich stellt die Studie in Frage. Die PACE-Studie von vor ca 11 Jahren ist wissenschaftlich umstritten von Anbeginn an. Im Laufe der Entstehung der Studie wurden die Kriterien für die Heilung geändert. Objektive Messungen zu Gesundheitsparametern zu Beginn der Studie wurden später durch Selbsteinschätzungen ersetzt. Drei Mitarbeiter der Studie waren auch tätig für globale Versicherungen. 42 Wissenschaftler haben deshalb aus Protest einen „Open letter to the lancet“ geschrieben. Weitere Nachweise: www.me-pedia.org/wiki/PACE_trial Auch die **GETSET-Studie** scheint wissenschaftlich sehr fragwürdig. Hier beziehe ich mich auf www.me-pedia.org/wiki/GETSET_trial Die **Konzentration auf einige wenige Studien** angesichts der Vielzahl möglicher Studien ist mir unverständlich. Es sind nur vier Studien, dann zwei speziell, und nur 2 Behandlungsfelder wirklich in den Mittelpunkt gerückt. Die **Konzentration der Behandlungvorschläge** auf Kognitive Verhaltenstherapie GBT und Aktivierungstherapie GET ist mir völlig unverständlich. Hierzu brauchen Sie sich nur die vielfältigen Vorträge im Long Covid Kongress 2022 in Jena noch einmal anschauen. Keine der beiden Therapien werden von den Wissenschaftlern dort befürwortet. Ganz im Gegenteil wurde vor diesen Therapien gewarnt.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
4.3.2.1.1 (ab Seite 39, insbesondere Seite 44-45)	**Ab Seite 39, insbesondere Seite 44 - 44 werden unter anderem in Tabellenform Nebenwirkungen der Kognitiven Verhaltenstherapie und Aktivierungstherapie näher beleuchtet** Ich habe als Privatperson den Bereich „Nebenwirkungen“ innerhalb Ihres Vorberichts näher in Augenschein genommen. Die Aussage des Vorberichts und der darin enthaltenen Studien ist, dass weder GBT noch GET statistisch nachweisbar mit irgendwelchen negativen Nebenwirkungen in Verbindung gebracht werden kann. Da ich von unzähligen Betroffenen in Facebookgruppen Berichte zum Ergebnis von Aktivierungstherapien in REHAS gelesen habe (und auch mit einigen dieser Betroffenen persönlich gesprochen habe), kann ich definitiv sagen: diese Aktivierungstherapien schaden vielen Betroffenen. Viele Betroffene sind mit beiden Beinen in die Reha hineingegangen und kamen mit dem Rollstuhl wieder heraus. Wenn sich diese von den Betroffenen erlebten Dinge nicht in den Studien widerspiegeln, dann sind die Studien in diesem Bereich falsch, vermutlich zielgeleitet gewesen. Die Betroffenen wissen es besser. **Man kann vom Einzelnen aufs Ganze schließen**: Wo die Ergebnisse in diesem einen Bereich des Berichts in Studien falsch, gefälscht, zielgeleitet zu sein scheinen, da wird es im Ganzen nicht besser sein. Das heisst, auch die Aussagen zum Erfolg der verschiedenen Behandlungsstrategien können in Zweifel gezogen werden. Dies ist längst auch nachgewiesen siehe den Ausführungen zu Seite 29. Kurzum: an die Aussagen der PACE-Studie und der Aussage der GETSET-Studie glaube ich nicht, da ich im Teilbereich ganz andere Erfahrungen Betroffener mitbekommen habe. Deshalb glaube ich auch nicht an die Lösungen, die der Vorbericht vorschlägt. Der Vorbericht stützt sich in seinen Aussagen nämlich fast ausschließlich auf zwei wissenschaftlich sehr fragwürdigen Studien. Die Ergebnisse dieses Berichts wären für die Betroffenen katastrophal, würden Sie doch von Ärzten unter Hinweis auf diesen Bericht in vielen Fällen in eine mögliche Schwerbehinderung hineinbehandelt.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

Zum Bereich ab Seite 24 - Anzahl der Erkrankten

MECFS Hamburger Bürgerschaft

MECFS Celik kleine Anfrage MECFS

A.2.22 Langer, Susanne

Version 1.0, Stand 23.04.2019 II

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01
Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]" auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Langer, Susanne

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

- ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:**
- ☒ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
Aktivierung bei ME/CFS ist der völlig falsche Weg!!
Ich leide selber unter Belastungsintoleranz/PEM seit meiner Long-Covid Erkrankung und mir geht es danach schlechter, wenn ich kein Pacing betreibe!!

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden.*

(Seite) im Dokument	*Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
z. B. 3.4 (S.16)	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

BERICHTE@IQWIG.DE

A.2.23 Lauber, Dejan

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Lauber, Dejan;
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:** ☒ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Guten Tag IQWiG

SRF hat eine äusserst empfehlenswerte Reportage über Myalgische Enzephalomyelitis (ME/CFS) gemacht. Der Bericht wurde unter Einbezug der Schweizerischen Gesellschaft für ME und CFS (sgme.ch), wie auch von Fachspezialisten begleitet. Ich bin einer der Interviewten Patienten und habe bei einer Anwendung von GET und CBT eine starke Gesundheitliche Verschlechterung erlebt.

Ich schreibe ihnen weil sie im Vorbericht eine Kontroverse Aktivierungstherapie (engl. GET) empfehlen.

Es würde mich wahnsinnig freuen wenn so viele Ärzte:innen wie möglich Zeit finden den Bericht anzusehen.
Der SRF Reporter ist online abspielbar auf
https://www.srf.ch/play/tv/reporter/video/mecfs---die-heimtueckische-krankheit?urn=urn:srf:video:e0b93a13-30eb-48cd-b0e4-178e9abafa57
oder
https://youtube.com/watch?v=srEO0cDEtKk

Gerne füge ich ihnen weitere Informationen bei:

„[…], showed that CBT and GET do not improve employment and illness benefit status. As a matter of fact, both deteriorated. After treatment, more patients were unable to work and more were receiving illness benefits."
„Another strength of this review is that 38 CBT and/or GET studies that reported on work status were reviewed."
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6963831/

Gemäss einer Brookes Oxford Universität Studie aus 2019 erleben 9.6% von ME/CFS Patienten eine Verbesserung nach Absolvierung des Angepassten Ausdauertraining „GET" in Kombination mit Kognitiver Verhaltenstherapie „CBT", während 75% eine Verschlechterung erleben.
PDF: https://www.meresearch.org.uk/wp-content/uploads/2019/04/Amended-Final-Consolidated-Report.pdf
Summary: https://meassociation.org.uk/2019/04/forward-me-and-oxford-brookes-university-announce-results-of-patient-survey-on-cbt-and-get-in-me-cfs-03-april-2019/

Auch bei Long-Covid ist dies nicht anders zu erwarten:
„[…], showed that CBT did not lead to objective improvements in heterogeneous groups of ME/CFS patients, nor did it restore the ability to work."
„It seems therefore unlikely that CBT will reduce disability or lead to objective improvement in long COVID or in post-COVID-19 fatigue syndrome."
https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33322316/

Bei einem stationären Aufenthalt bin ich veralteten und kontroversen Therapeutischen Massnahmen begegnet, welche - wie sich in den letzten 5-10 Jahren herausgestellt hat -

nicht nur nicht hilfreich, sondern bei ME/CFS sich gar als schädlich erwiesen hat und von Patienten als Kunstfehler bezeichnet werden kann.

Meines Erachtens sollten alle Fachkräfte die ME/CFS Patienten begegnen dringendstens und mit hoher Priorität auf den aktuellen Wissenschaftlichen Stand gebracht werden.

Dass das lesen eines ME/CFS Primers durch die Mehrheit der Fachkraft nicht realistisch ist, ist mir bewusst. Vielleicht bietet daher das angehängte Dokument eine willkommene Lösung? Es beinhaltet eine kurze und präzise Erklärung des Kernsymptoms PENE/PEM, den bescheidenen wichtigsten Aspekt von ME/CFS überhaupt.
Siehe Anhang [1] oder Link „Literatur zu PENE und Pacing.pdf“ https://sgme.ch/wp-content/uploads/2022/05/Literatur-zu-PENE-und-Pacing.pdf der Schweizerischen Gesellschaft für ME und CFS, sgme.ch

Mit der aktuellen Evidenzbasierten Wissenschaftlichen Lage, die in der letzten Dekade stattgefunden hat, kann ein Empfehlen und/oder Durchführen von (Multimodularen) Bewegung-/Aktivierungstherapien bei ME/CFS durch Einrichtungen und Spitäler nicht länger medizinisch Verteidigt werden.

Die vom Englischen Gesundheitsamt NICE publizierten Richtlinien von 2021 zb schonen sich nicht in der Wortwahl:
"1.11.14 Do not offer people with ME/CFS:

- any therapy based on physical activity or exercise as a cure for ME/CFS"

"Based on criticisms in the qualitative evidence of cognitive behavioural therapy (CBT) being described as a 'treatment' (cure) for ME/CFS, the committee considered it was important to highlight that CBT is not a cure for ME/CFS and should not be offered as such." (sehe rationale box)
Stattdessen soll Pacing angewandt werden:
"1.11.2 Discuss with people with ME/CFS the principles of energy management, the potential benefits and risks and what they should expect."
https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/chapter/Recommendations

Pädiatrischer Primer zu ME/CFS: (Schon etwas älter: 2017)
"Serious deterioration can occur in young patients with ME/CFS who are misdiagnosed as having somatoform disorder and given psychiatric treatment that includes rigidly enforced exercise."
https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2017.00121/full

Online Primer von ME-Pedia:
"People with ME/CFS should approach exercise with caution, as there is much potential for harm.
Anaerobic threshold, use of heart rate monitors for activity and pacing. Analeptic, not aerobic. Energy envelope/pacing - people do better if stay within their envelope than to push to increase activity"
https://me-pedia.org/wiki/Primer_for_doctors_and_researchers

Ganz Herzlichen Dank für ihr Engagement, die Wissenschaftlichen Erkenntnisse sind seit Jahren vorhanden, jetzt liegt es an uns Allen was wir damit machen.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
Freundliche Grüsse

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Anmerkung: Empfehlung von GET Vorgeschlagene Änderung: GET sollte definitiv nicht empfohlen werden.
	Anmerkung: Empfehlung von CBT Vorgeschlagene Änderung: CBT sollte nicht als Heilung empfohlen werden.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

[1] „Literatur zu PENE und Pacing.pdf“ der Schweizerischen Gesellschaft für ME und CFS, sgme.ch

A.2.24 Lierck, Elena

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Lierck, Elena
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:** x **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

[redacted]

[redacted] habe ich mich sehr intensiv mit der Erkrankung MECFS auseinandergesetzt, Studien gelesen, Berichte, Veröffentlichungen auch oder hauptsächlich internationaler Ärzte, Vereine, Institutionen, etc., habe recherchiert, Dinge, Aussagen hinterfragt und angezweifelt. Die Bücher stapeln sich in meinem Schrank.

Die Versorgungslage in Deutschland, was MECFS betrifft ist eine Katastrophe und mehr als unzureichend. Unwissenheit und fehlende Grundlagenausbildung bei den Ärzten als auch mangelndes Interesse sind stark ausgeprägt. Das führt zu Falsch - / Fehldiagnosen mit teilweise fatalen Folgen für die Betroffenen. Sie werden stigmatisiert, traumatisiert und in eine Zustandsverschlechterung gebracht.

Durch falsche Physiotherapie, zu viel an Mobilisation, anstatt Ruhe, Durchbewegen, auf die Bedürfnisse, Beschwerden der Betroffenen einzugehen. Es wird oft verkannt, dass man an MECFS Erkrankte immer bremsen, zurückhalten muss, damit sie ihre eigene individuelle Tagesform abhängige Belastungsgrenze nicht überschreiten, damit sie nicht in eine teilweise sofortige Zustandsverschlechterung geraten, die auch Stunden / Tage / Wochen andauern kann. Es kommt auch immer wieder vor, dass der Zustand immer schlechter wird, da die Erkrankung so komplex ist.

Daher ist es wichtig bspw. VOR einer Reha / Aktivierungstherapie abzuklären mit bspw. Fragebögen und einer guten Anamnese und Begleitung der Krankengeschichte ob und in welchem Ausmaß PEM – Post Exertional Malaise vorliegt oder nicht. Tut sie das , ist es einfach nicht verantwortbar, diese Betroffenen in eine REHA zu geben.

Die meisten Betroffenen merken ja erst in der Reha dass es zu viel war, dass sie in einen Crash geraten.

Es ist unabwendbar, dass Sie sich an die Erfahrungen der Patienten, Angehörigen und Selbsthilfegruppen, Betroffenenverbänden, Ärzten halten sollten.

Pacing ist das Zauberwort, auf seine eigene Belastungsintoleranzgrenze achten und diese NICHT überschreiten. Belastungsintoleranz muss als das Kernelement zu MECFS

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
festgelegt werden. Gerade auch bei leicht bis moderat betroffenen, denn diese können teilweise noch vor einer Chronifizierung bewahrt werden. Daher schließe ich mich der bereits eingereichten Stellungnahmen der Initiative ME/CFS Freiburg (1) und des fatigatio e.V. (2) sowie dem offenen Brief der führenden internationalen Wissenschaftler/innen (3) an.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
4.2.2.5 (S.24)	Im Hinblick auf die Prävalenz der Erkrankung MECFS schließe ich mich der Stellungnahme der Initiative ME CFS FrAnpeiburg (1) und des fatigtio e.v. (2) an Vorschlag: Anpassung der Angaben der Prävalenz

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
4.3.2. ab S 29	Bzgl GET und KVT /CBT schließe ich mich fatigatio und Initiative ME/CFS an und ich verweise auf die Stellungnhme der Wissenschaftler.

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

(1) Stellungnahme der Initiative fatigatio vom 26.11.22 liegt dem IQWiG vor
(2) Stellungnahme des Fatigatio e.V. liegt dem IQWiG vor
(3) Offener Brief führender Wissenschaftler http.www.mecfs.de/offener-broef-an-das-iqwig/

A.2.25 Mailänder, Lennard

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Mailänder, Lennard
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:** ☒ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Es erscheint widersprüchlich, dass das IQWiG eine Übererfassung von PEM in PACE anerkennt (vgl. S. 139), die Erhebung aber als zuverlässig genug akzeptiert, um die Studie in den Bericht einzuschließen (vgl. S. 151).

Aus meiner Sicht wurden die festgestellten und weitere Mängel bei der PEM-Erfassung der berücksichtigten Studien nicht ausreichend gewürdigt. Das möchte ich für die drei RCTs nacheinander begründen.

PACE

Nach White 2011 wurden zwei Kriterienkataloge abgefragt, die PEM erfassen können: Fukuda 1994 mit Aktualisierung von Reeves 2003 und die Londoner Kriterien.

Es ist davon auszugehen, dass die Fukuda Kriterien für die Bestimmung des Anteils der Personen mit PEM in PACE genutzt wurden. Nur diese Kriterien wurden im Ergebniskapitel bezüglich PEM referenziert. Im Studienprotokoll finden sich keine weiteren Angaben.

Tatsächlich sind die Autoren bei der Änderung der PEM-Abfrage von „post-exertional malaise lasting more than 24 hours“ (Fukuda 1994) zu „feeling ill after exertion“ (PACE) in drei Punkten von Fukuda 1994 und Reeves 2003 abgewichen:

1. Retrospektive Erfassung
2. Mindestdauer
3. Spezifizierung der PEM

1. Retrospektive Erfassung

Durch Anpassung der Fukuda-Kriterien wurde nicht geprüft, ob die Patienten generell an PEM leiden, sondern ob sie "in der letzten Woche eines der folgenden Symptome hatten". Durch eine Anfrage nach dem Informationsfreiheitsgesetz ist bekannt, dass das Ankreuzen von "häufiger als nicht" oder häufiger dazu führte, dass ein Symptom als vorhanden gezählt wurde. [1]

2. Mindestdauer

Die Voraussetzung des PEM-Kriteriums von Fukuda (1994) "lasting more than 24 hours" wurde gestrichen.

3. Spezifizierung der PEM

In Reeves 2003 heißt es in Bezug auf PEM: "this requirement should be interpreted as referring to exhaustion unrelated to an excessively demanding schedule **that would induce fatigue in an otherwise healthy adult**."

Der letzte Teil ist zentral, um PEM von normalen Belastungsreaktionen abgrenzen zu können, wurde aber nicht aufgenommen. Durch das Entfernen einer Mindestdauer wurde die Unterscheidung stattdessen erschwert.

Konsequenzen auf die PEM-Bewertung

Das Erleben einer vagen Form eines „Krankheitsgefühls nach Belastung“ von unbestimmter Dauer in der letzten Woche "häufiger als nicht" als PEM zu zählen, erscheint nicht adäquat.

Es ist anzunehmen, dass einige Menschen mit ME/CFS dieses PEM-Item nicht angekreuzt haben, da sie in der letzten Woche keine/wenige PEM-Ereignisse hatten. Da ME/CFS unter Menschen mit Fatigue selten ist, kann man andererseits davon ausgehen, dass das Risiko einer Übererfassung durch die Verwendung zu weit gefasster PEM-Kriterien deutlich höher ist.

Es erscheint plausibel, dass auch die bei Anstrengung auftretende Konfrontation mit der eigenen Schwäche und körperlichen Grenzen ein „Krankheitsgefühl nach Belastung“ begründen kann, ohne dass sich physiologisch irgendetwas verändert hätte. Es würde dennoch als PEM erfasst werden können.

Offenlegung der vorgenommenen Änderungen

Die PACE-Autoren haben diese Änderungen weder in der Hauptpublikation noch im veröffentlichten Protokoll offengelegt. Sie sind nur bekannt, weil die verwendeten Fragebögen in einer früheren Version ("PACE final protocol vers. 5") auf s4me.info veröffentlicht wurden. [2]

Die Änderungen sind besonders irritierend, da Prof. White Hauptautor von PACE und Mitautor von Reeves 2003 und GETSET ist.

Selbstbeurteilung oder Fremdbeurteilung

Es ist unklar, in welchem Setting der (angepasste Fukuda-) CDC-Fragebogen und die Londoner Kriterien abgefragt wurden. Angesichts der vagen und undifferenzierten Sichtweise der Autoren auf PEM besteht die Unsicherheit bei der Erfassung auch bei Abfrage durch eine Forschungsschwester fort.

GETSET

Patienten wurden eingeschlossen, wenn sie die NICE-Kriterien von 2007 für ME/CFS erfüllen. In diesen heißt es zu PEM: "characterised by post-exertional malaise and/or fatigue (typically delayed, for example by at least 24 hours, **with slow recovery over several days**)". In Clark 2017 und Clark 2016 erwähnen die Autoren jedoch nur, dass sie zwingend durch "postexertional fatigue or malaise" gekennzeichnet sein müssen.

Die Beschreibung in den Klammern der NICE 2007-Kriterien ist äußerst relevant, um zwischen PEM und z.B. einem ein paar Minuten andauernden Erschöpfungsgefühl zu unterscheiden. Es nicht bekannt, welche Frage gestellt wurde.
Da das Team um Prof. White in der Vergangenheit bereits bei der PACE-Studie die Voraussetzung einer Mindestdauer ohne Erwähnung gestrichen hat, gibt es Grund zur Annahme, dass das Kriterium erneut undokumentiert erweitert worden sein könnte.

JANSE 2018

Aktualisierte (Reeves 2003) Fukuda 1994 Kriterien wurden verwendet.
Reeves 2003 definiert keine spezifische Frage zur Bewertung der PEM. Es ist nicht angegeben, welche Formulierung in den Fragebögen verwendet wurden.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
Fazit Die Auswirkungen einer zu weit gefassten PEM-Definition lassen sich vielleicht am besten mithilfe eines Beispiels verdeutlichen: Eine sehr inaktive und stark dekonditionierte Person ohne ME/CFS ist nach dem Treppensteigen regelmäßig sehr außer Atem, verspürt leichte Übelkeit und Erschöpfung für 3 Minuten. Nach 10 Minuten fühlt sich die Person wieder wohl. Die Person würde nicht den PEM-Kriterien entsprechen von Fukuda 1994, NICE 2007, CCC, ICC, IoM 2015 oder NICE 2021. Dennoch erfüllt die Person: • alle in PACE verwendeten PEM-Kriterien • das PEM-Kriterium wie zusammengefasst in GETSET • nicht das PEM-Kriterium wie referenziert in GETSET • bei Anpassung wie in PACE: das Fukuda-Reeves-PEM-Kriterium in Janse 2018 Das verdeutlicht: Es ist notwendig, die tatsächlichen Fragen zu kennen, die zur Erfassung von PEM in GETSET und Janse 2018 verwendet wurden, um die Repräsentanz der Studienpopulation zuverlässig zu bewerten. Ohne detaillierte Informationen darüber, wie PEM erfasst wurde, können keine Schlussfolgerungen über mögliche Vorteile von Therapien für Menschen mit ME/CFS gezogen werden. Generell steht das Fehlen einer Mindestdauer in den PEM-Kriterien von PACE in Kontrast zu allen modernen Definitionen (NICE 2007, CCC, ICC, IoM 2015, NICE 2021), sowie den älteren Fukuda Kriterien. Durch eine Mindestdauer grenzen sie sich alle klar ab zu normalen Belastungsreaktionen - nur die PACE-CDC- und London-Kriterien tun dies nicht. Selbst 5 Minuten Unwohlsein konnten in der PACE Studie – und unter Umständen in GETSET und Janse 2018 - als PEM erfasst werden. Es ist irritierend, dass die Forschungsdefinitionen weniger exakt sind als klinische und Änderungen an der zitierten Fassung teils nicht angegeben wurden. Um als "adäquat" selektiv zu gelten, sollten PEM-Kriterien Spezifikationen enthalten, die zwischen PEM und üblichen, zu erwartenden Belastungsreaktionen unterscheiden. Zentral dafür ist eine Mindestdauer der PEM, wie sich als breiter Konsens in Form o.g. Definitionen zeigt. Konkrete Formulierungen und der Hinweis auf das typischerweise verzögerte Auftreten der PEM (etwa um 24 oder 12-48 Stunden, s. NICE 2007, IoM 2015, NICE 2021) können die Zuverlässigkeit weiter stärken.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
6/ S.151 Diskussion / Einordnung des Arbeitsergebnisses und 5.6.11/ S.139 Ergebnisse zur Post-exertional Malaise	<u>Anmerkung</u>: Die festgestellten Defizite bei der PEM-Erfassung werden in ihrer Konsequenz nicht ausreichend berücksichtigt. <u>Bezüglich PACE</u>**:** Es erscheint widersprüchlich, dass das IQWiG eine Übererfassung von PEM in PACE anerkennt (s.u.), die Erhebung aber als zuverlässig genug akzeptiert, um die Studie einzuschließen. Zitat aus ihrem Berichtsentwurf (5.6.11, S.139, Ergebnisse zur PEM; meine Hervorhebung): *„Bedingt durch die unspezifische Fragestellung […] ist davon auszugehen, dass diese Ergebnisse nicht nur tatsächliche PEM-Ereignisse […] umfassen. Vielmehr ist davon auszugehen, dass darin jegliche Überlastungsereignisse nach Aktivität beinhaltet sind, unabhängig von der Schwere und Dauer des aktivitätsbedingten Krankheitsgefühls. […]* ***Daher ist davon auszugehen, dass die Frage von den Patientinnen und Patienten wesentlich breiter aufgefasst wurde****.“* Ich möchte hinzufügen, dass auch die bei Anstrengung auftretende Konfrontation mit der eigenen Schwäche und körperlichen Grenzen ein „Krankheitsgefühl nach Belastung“ begründen kann, ohne dass sich physiologisch irgendetwas verändert hätte. Das würde dennoch als PEM gewertet. Es würde ausreichen, wenn in der Studienpopulation 5% weniger als berichtet tatsächlich PEM im Sinne aktueller Kriterien hatten, um die Bedingungen für den Einschluss der Studie in den IQWiG Bericht nicht weiter zu erfüllen. Das sollte – aus meiner Sicht – zu einem Ausschluss der Studie aus dem Bericht führen. Mindestens erscheint eine erweiterte Zurückhaltung bei der Interpretation der Ergebnisse und den daraus abgeleiteten Therapieempfehlungen angemessen. Es wäre zu erwägen, ob die Unsicherheit auch bei der durchgeführten Sensitivitätsanalyse berücksichtigt werden kann/ muss. Falls die Studie nicht ausgeschlossen wird, wäre eine Erläuterung hilfreich, wie trotz der Einschränkungen bei der PEM-Erfassung sichergestellt wurde, dass bei mindestens 80 % der Population tatsächlich eine als ME/CFS zu klassifizierende Erkrankung vorlag.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Bezüglich GETSET & Janse 2018: Die in den allgemeinen Anmerkungen begründeten Zweifel an der PEM-Erfassung der RCTs können nur durch Kenntnis der jeweils verwendeten PEM-Definition ausgeräumt werden. Ich möchte anregen, diese Information einzuholen. Vorgeschlagene Änderung: „wurde die initiale PEM-Erhebung in den Studien trotz der Unsicherheiten im vorliegenden Bericht als“ **nicht** **„**adäquat akzeptiert.“

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

[1] 2011, Academic Registry and Council Secretariat QMUL, FOI request 2011/63, abgerufen unter https://me-pedia.org/images/0/01/FOI_PACE_trial_data_by_the_ME_Association.pdf am 2.11.22

[2] White, P, 2016, PACE final protocol vers. 5, abgerufen unter https://www.s4me.info/docs/PACEProtocolSearchable.pdf am 1.11.22

A.2.26 Manegold, Manuel

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Manegold, Manuel; M.Sc.
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:** ☒ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

In dem Bericht ist grundsätzlich zu bemängeln, dass die zitierten Studien ausschließlich erkrankte Menschen betrachten. Versäumt wurde es, eine Recherche durchzuführen, um zu eruieren, was Menschen getan haben, deren Zustand sich signifikant gebessert hat bzw. die nach überstandener Erkrankung ihre Gesundheit zurückerlangt haben.

Aus einer umfassenden Recherche ergibt sich, dass weltweit einige tausend Menschen zu dieser Gruppe gehören müssen.
Diese Genesungen oder Remissionen sind kein Zufall, sondern können auf ganz konkrete Therapiebausteine zurückgeführt werden, woraus sich wertvolle Erkenntnisse und „gemeinsame Nenner“ ergeben.

Mir sind persönlich mindestens 15 Personen bekannt, die mittels sogenannten Mind-Body & Gehirn Retraining Techniken ihren Zustand signifikant verbessern konnten und sich nicht mehr als krank bezeichnen.
Weiterhin sind mir persönlich 3 Personen bekannt, die durch eine psychoanalytische Therapie ihren Zustand signifikant verbessern konnten, bis hin zur vollständigen Widerherstellung ihrer Gesundheit (keine PEM, voll Arbeitsfähig).
All diese Personen erfüllten die Diagnosekriterien, hatten zuvor das Leitsymptom PEM und waren moderat bis schwer von Fatigue betroffen. Die überwiegende Mehrheit der Personen war vor Auftreten des ME/CFS nicht psychisch Erkrankt bzw. diagnostiziert.

Aus der Recherche ergibt sich, das insbesondere Selbsthilfeprogramme zur Genesung von ME/CFS als hilfreich erlebt wurden. Diese werden als „Gehirn Retraining“, „limbic Retraining“ oder „Neuroplastizitäts“ Programme bezeichnet. Im deutschsprachigen Raum ist vor allem das „Gupta Gehirn Retraining Programm“ verbreitet (1).
Der im Bericht auf S.48 erwähnte Lightning Prozess gehört ebenfalls zu dieser Art von Programmen, wenn auch es inhaltlich große Unterschiede gibt.
Diese Programme beinhalten Methoden auf Basis der Neuroplastizität, um mit Mind-Body Techniken innere Stressmuster umzutrainieren und modulierend auf das Nervensystem einzuwirken. Zugrunde liegt die Hypothese, dass ME/CFS durch eine Fehlfunktion von Gehirnstrukturen im limbischen System hervorgerufen wird.

Weiterhin werden psychodynamische Therapien als Hilfreich erlebt, hierbei vor allem die Psychoanalyse. Es wird berichtet, dass Patienten im Laufe der Therapie ihre Symptomatik auf unterbewusste Konflikte und feststeckende Emotionen zurückführen konnten und sich die Symptome, das Fatigue und die PEM infolgedessen zurückbildeten. Diese Patienten mussten zuvor mit viel Verständnis, Empathie und guten Argumenten zu dieser Therapie bewegt werden.

Narzisstische Persönlichkeitsstörungen eines Elternteils sowie Kindheitstraumata haben sich als besonderer Risikofaktor für das Auftreten von ME/CFS herausgestellt. Daher sollte insbesondere jungen Betroffenen, die bei den Eltern leben, ein längerer stationärer Klinikaufenthalt nahegelegt werden.
In dem Bericht ist zu bemängeln, dass eine psychoanalytische Sichtweise keine Berücksichtigung findet.

Auch wenn in dem Vorbericht keine Hypothesen zur Ätiologie diskutiert werden, soll nicht unerwähnt bleiben, dass der Erfolg der genannten Methoden und Therapien darauf hinweist, dass es sich bei ME/CFS um eine Konversionsstörung bzw. dissoziative Störung handeln könnte. Im Unterschied zu bereits bekannten Formen der Konversionsstörung,

handelt es sich demnach um eine Konversionsstörung, die meist durch ein körperlich belastendes Ereignis ausgelöst wird, unbehandelt chronisch verläuft und neben einer Stressreaktion auch eine Immunreaktion umfasst.

Sämtliche Diagnosekataloge sollen das Vorhandensein einer psychischen bzw. somatoformen Störung ausschließen. Hierzu ist anzumerken, dass diese Form der Konversionsstörung nicht mit einem üblichen Fragebogen, der vom Patienten ausgefüllt wird, zu erfassen ist, da es krankheitsimmanent ist, dass der Patient vorwiegend seine körperlichen Symptome sieht, die dahintersteckenden unterbewussten Belastungen ihm aber verborgen sind. Anstelle von Fragebögen müssen vielmehr eingehende Gespräche mit einer tiefenpsychologisch geschulten Fachperson erfolgen.

Daraus ergibt sich die Forderung, dass auch die vielfache und plausible anekdotische Evidenz in Bezug auf Mind-Body/Retraining Techniken und in Bezug auf psychoanalytische Therapie im Bericht Einzug erhält.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
4.3.2.1.4 (S.48)	<u>Anmerkung</u>: Es werden in Bezug auf das Lebensberatungsprogramm „Lightning Process“ positive Ergebnisse aufgeführt. Dazu sei angemerkt, dass weitere Programme dieser Art mit sehr ähnlichen Ansätzen und Inhalten existieren. Im deutschsprachigen Raum ist vor allem das „Gupta Gehirn Retraining Programm“ verbreitet. Positive anekdotische Berichte von Betroffenen können auf der Website (1) abgerufen werden. Das Gupta Programm hat den Ansatz, dass der Zustand durch eine Fehlfunktion im limbischen System des Gehirns verursacht wird, wodurch eine posttraumatische Stress- und Immunreaktion mit einer Dysregulation des autonomen Nervensystems hervorgerufen wird. Mithilfe bestimmter Techniken aus dem Bereich Achtsamkeit, Kognition, Linguistik und Haltung sollen diese Reaktionen wieder normalisiert werden. Im Jahr 2020 wurde eine randomisierte kontrollierte Studie veröffentlicht, in der die Wirkung des Gupta Gehirn Retraining Programms an Patienten mit Fibromyalgie mit positivem Ausgang untersucht wurde (2). Es ist bekannt, dass die Fibromyalgie und ME/CFS aus demselben Syndromspektrum stammen. Teilweise gibt es Überschneidungen zwischen den Krankheitsbildern (3). Insofern hat die durchgeführte Studie auch eine Aussagekraft für das Krankheitsbild ME/CFS. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Unter dem Punkt 4.3.2.1 sollte das Gupta Gehirn Retraining Programm und die erwähnte Studie aufgeführt werden.
4.3.2.1	<u>Anmerkung</u>: Bei den nichtmedikamentösen Therapieoptionen kommt die Psychoanalyse nicht vor. Mir sind mehrere Personen bekannt, die mithilfe der Psychoanalyse vollständig von ME/CFS genesen sind. Alle erfüllten vorher die Diagnosekriterien, litten unter Fatigue und PEM Ereignissen. Diese Personen waren vorher nicht mit einer psychischen Erkrankung diagnostiziert.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
4.3.2.1.2	Vorgeschlagene Änderung: In dem Bericht sollte unbedingt die psychoanalytische Sichtweise Einzug erhalten. Anmerkung: Mir sind persönlich mindestens 5 Personen bekannt, die nach einer GET starke PEM entwickelt haben und deren Zustand sich dadurch langfristig erheblich verschlechtert hat. Die Entscheidung eine Belastung einzugehen, sollte einzig vom Patienten selbst getroffen werden. GET geht nicht die Ursache der Erkrankung an, sondern triggert vielmehr unterbewusste Stressmuster und die dadurch ausgelösten körperlichen Reaktionen. Eine Retraumatisierung durch GET ist unbedingt zu vermeiden und GET als Therapieform bei ME/CFS unbedingt abzulehnen. Vorgeschlagene Änderung: Auch wenn GET für bestimmte Patientenpopulationen hilfreich sein kann, sollte aufgrund es aufgrund des erheblichen Risikos für andere Patienten nicht als Therapieempfehlung ausgesprochen werden.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

(1) https://www.guptaprogram.com/de/success-stories/ (abgerufen am 27.11.2022)

(2) Mindfulness-Based Program Plus Amygdala and Insula Retraining (MAIR) for the Treatment of Women with Fibromyalgia: A Pilot Randomized Controlled Trial

(3) Carmen Scheibenbogen, Videovortrag vom 24.09.2020: „ME/CFS Pathomechanismus und immunmodularische Therapieansätze, Minute 26:55, https://www.youtube.com/watch?v=7irxZcNjlpU&t=71s

(2) Mindfulness-Based Program Plus Amygdala and Insula Retraining (MAIR) for the Treatment of Women with Fibromyalgia: A Pilot Randomized Controlled Trial

A.2.27 Mebus, Jannik

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Mebus, Jannik
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:** X **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Ich bitte Sie beim Lesen der folgenden Stellungnahme zu beachten, dass viele Betroffene seit Jahrzehnten an dieser Krankheit leiden, das Leben an ihnen vorbeizog und vorbeizieht und sie erlebt haben, wie Rückschritte in der Medizin/Forschung/Versorgung/Anerkennung bei dieser Krankheit geschehen sind.

Der Bericht an das BMG muss so verfasst sein, dass die nötige Forschungsfinanzierung der Schwere und Prävalenz entsprechend erfolgt, sprich hunderte Millionen Euro. (Bei Milliarden Euro Schaden durch die Arbeitsunfähigkeit jährlich ist das mehr als nötig und angemessen)

Wenn das Geld aber nur in Folgenforschung investiert wird, dann wird uns Betroffenen das nicht helfen. Es braucht Suche nach Viren, humanen Gammaretroviren und Enteroviren im Gewebe und wir brauchen dringend Therapiestudien mit antiviral/antiretroviralen Substanzen:

- BC007 (gegen GPCR-AAK bzw. logischerweise auch gegen Viren mit passendem env-Protein)
- Ampligen: ist schon alt und man weiß schon lange, dass es bei ME hilft, wohlhabende Betroffene aus den USA bekommen es, leider ist es in der EU gar nicht erhältlich.
- Antiretrovirale Medikamente, wie Viread, Isentress, Biktarvy, Prezista, Norvir, ...: Wir wissen, dass Viread/Isentress manchen ME-Patienten hilft, es gibt zig weitere HIV-Medikamente, die auch bei ME helfen könnten, aber welche sind in welcher Kombination sinnvoll? Ohne Studien geht das nicht, das kann niemand einfach zuhause probieren!
- IVIG: sofort nach Ausbruch der ME gegeben, würde das evtl. zur Remission verhelfen, aber dank der fehlenden Ausbildung zu ME und inakkuraten Diagnosekriterien kommt die Diagnose viel zu spät, HIV oder Krebs-Patienten wären da schon tot!
- Anti-Herpes-Medikamente: wie Valganciclovir, Valaciclovir, ...
- andere antiretrovirale/antivirale Substanzen

Das wird aber nur passieren, wenn der Bericht von Ihnen hier einen Bedarf aufzeigt!

Aber selbst bei HIV wollte das Gesundheitswesen damals ja nichts machen, erst als große Demos organisiert wurden, haben die Verantwortlichen eingelenkt.

Außerdem muss die Bevölkerung wahrheitsgemäß, und nicht bagatellisierend, über diese verheerende Krankheit informiert werden. Die derzeitige Gesundheitsinformation ist katastrophal und gehört anhand der Information aus der ME IC Leitlinie komplett neu verfasst.[1] Mit Aktivierung und KVT wurden schon viele in die Pflegebedürftigkeit therapiert, daher hat diese schädliche „Therapie“ in der Gesundheitsinformation nichts verloren.
Hausärzte sind bei der Komplexität der Erkrankung leider nicht die richtigen Ansprechpartner, denn hier lässt das Gesundheitssystem nicht die nötige Zeit zu.
Die von Ihnen viel zu niedrig angenommene Prävalenz wird dann jedoch zu zu wenigen Anlaufstellen führen.

ME Patienten sterben nicht, sie verrecken, unter unvorstellbaren Qualen. Entschuldigen Sie die Wortwahl. Aber es ist leider wirklich so!

ME-Experten sind:
HIV-Forscher/Ärzte, wie Prof. Mark Loveless, Dr. Nancy Klimas
Es wäre also wünschenswert, wenn Immunologen und Virologen den IQWiG Bericht verfassen würden.

Worin liegt die Expertise der Autoren des IQWiG Vorberichts?

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Ist Ihnen bewusst, welche Folgen die nachweisbaren pathologischen immunologischen Befunde bei ME-Patienten haben?
Rnase-L-Enzymdefekt, Th2-Shift, zu geringe Zytotoxizität der NK-Zellen, erhöhte pro-inflammatorische Zytokine, verminderte anti-inflammatorische Zytokine, verminderte Perforine/Granzyme etc.[1]
Kann bei solchen Befunden davon ausgegangen werden, dass Infektionen korrekt eliminiert werden können?
Wundert es da, wenn IgM nicht nachweisbar ist und dann normale Ärzte davon ausgehen, dass es keine „aktive“ Infektion ist?

Zitat von Prof. Mark Loveless:
„[ME/CFS-Patienten] fühlen sich praktisch jeden Tag so, wie sich ein AIDS-Patient zwei Monate vor dem Tod fühlt; der einzige Unterschied ist, dass die Symptome unendlich lange andauern können.“[2]

Screenshots aus der ME IC Leitlinie:[1]

Beeinträchtigungen des Immunsystems

Neuropathische Viren können das Gehirn, die Ganglien und die Immunzellen infizieren und schädigen. Die Erstinfektion kann zu einer tiefgreifenden Dysregulierung des Immunsystems führen, die wiederum zu einer persistierenden Infektion oder anomalen Immunreaktion führen kann.[35] Aktivierte Immunkomplexe, einschließlich erhöhte Spiegel verschiedener Zytokine, verursachen eine chronische Entzündung vor dem Hintergrund einer Immunsuppresion, wodurch der Körper anfälliger wird für opportunistische Krankheitserreger. Ferner können diese eine Rolle spielen beim Aufflackern von Symptomen und grippeähnlichen Symptomen nach Belastung.[35, 39, 98, 99]

Beeinträchtigungen des Immunsystems
Chronische Immunaktivierung: [7, 9, 35, 100-104] ↑ **erhöhte inflammatorische Zytokine**[35] • pro-inflammatorische Allele • Chemokine • T-Lymphozyten • CD26-Expression ↑ indirekter Nachweis von **B-Zellaktivierung** (Rituximab-Arzneimittelstudie - Depletion von B-Zellen mit CD20-Markern – 2/3 Besserung) [105] ↑ **bioaktiver Transformierender Wachstumsfaktor Beta** (TGF-beta) [106] ↑ **Anteil aktiver HHV-6-, HHV-7- und B19-Infektion**/Koinfektion bei gleichzeitiger Erhöhung des Plasmaspiegels proinflammatorischer Zytokine und charakteristische Arten von klinischen Symptomen können auf ME-Subtypen hindeuten [107] **Funktionsmängel des Immunsystems:** [98, 102, 108 - 115] → **Verschiebung von Th1 zu Th2** dominante Immunreaktion[110] • Patientenselbsttest für Th2-Verschiebung [108] ↑ **verminderte natürliche Killer-(NK)-Zell**signalisierung, -funktion und Zytotoxizität[102, 108] • neutrophile Atmungsstöße[98]

↓ verminderte Perforine und Granzyme[104] • anomale Wachstumsfaktorprofile[111] • Makrophagenanomalien [95] **Dysregulation des RNase L-Pfads** (antivirale-Ribonuklease-L): ↑ Verhältnis von Rnase-L 37kDa (gespalten) zu 80 KDa (normal) [112, 113] • IL 8, 23, 6 sowie IL-1a, IL-2 und IFN-gamma assoziiert mit Th17-Funktion können den Unterschied ausmachen zu ME nach Mononukleose-Infektion [116]
Gastrointestinaltrakt [26, 117-119] • **chronische Enterovirusinfektion** des Magens[26] • **Darmdysbiose:** Störung des Gleichgewichts zwischen "schützenden" und "schädlichen"' Bakterien bei erhöhter Anzahl der D-Milchsäure produzierenden Bakterien [117] ↑ **hyperpermeabler Darm** kann eine unterschwellige systemische Entzündung und Alkoholintoleranz auslösen[117]
Unverträglichkeiten: ↑ neue Unverträglichkeiten von Reizeinströmungen, Lebensmitteln, Arzneimitteln, Alkohol oder Chemikalien[118]

Die folgenden Wörter kommen im Vorbericht nicht vor. Dadurch wird das Wesentliche, das die Krankheit Myalgische Enzephalomyelitis ausmacht, nicht betrachtet. Dadurch fehlen wichtige Informationen sowie Fakten zur Geschichte und möglichen Ursachen und der Auswertung von Studien zu möglicherweise hilfreichen Therapien.

Entzündung (Gehirn-)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
inflammati rückenmark (Rückenmarkentzündung) opportun (opportunistische Infektionen) persist (persistierende Infektionen) latent (latente Infektionen) clusterau (Clusterausbrüche der ME) outbreak (Outbreak der ME) Retrovi (Retroviren) Affen/monkey neuron (Neuronen, feuern zu früh, dadurch Licht zu hell/Geräusche zu laut etc.) geschmack (Geschmacksempfindlichkeit) geruch (Geruchsempfindlichkeit) Warum fehlen essentielle und einschränkende Symptome und Informationen über die Geschichte der ME? ME trat früher in Clusterausbrüchen auf, das bedeutet, dass es ein Pathogen sein **muss**. Warum wurden die Studien, die die extrem erhöhten Entzündungswerte zeigen, völlig ausgelassen? Studien zum Immunsystem sind hier gelistet: http://www.margaretwilliams.me/2012/immunological-basis-of-me.pdf Dann müsste man die Frage stellen, wie denn CBT oder GET diese Entzündungswerte senken soll? Auch der Rnase-L-Enzymdefekt, Th2-Shift, zu geringe Zytotoxizität der NK-Zellen – das alles ist ja objektiv nachweisbar – wie soll das durch CBT oder GET besser werden?
ME steht für: My: Muskel algie: Schmerz Enzephalo: Gehirn Myel: Rückenmark itis: Entzündung Frage: kann die Entzündung des Gehirn/Rückenmarks durch GET/CBT verbessert werden? Wichtig: ME-Patienten haben Entzündung des Gehirns, nachweisbar mit SPECT/MRT/PET. Bei ME/CFS-Patienten muss keine solche Entzündung nachweisbar sein.
In der heutigen Gesellschaft wurde das bio-psycho-soziale Modell schon gut indoktriniert. Psychologen, Allgemeinmediziner etc. verwenden es, sobald der Patient nicht in eine Schublade passt. Und es dient dazu, die Kosten zu senken. Der aktuelle, katastrophale Zustand, die Psychopathologisierung, auch mit Fatigue, einer rein körperlichen Erkrankung, wird mit dem aktuellen Vorbericht zementiert, es wurden keinerlei logische Schlüsse gezogen, ja sogar der Kern der Krankheit Myalgische Enzephalomyelitis ignoriert und auch alle entsprechenden Studien. Es steht zwar, dass es keine psychische Krankheit sei, aber als Therapien wird dann KVT und GET angepriesen. „Letztlich beruhen die geschilderten Missstände einer Psychiatrisierung von organischen

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
und umweltbedingten Krankheiten auf dem grundsätzlichen Interesse des Gesundheitswesens, Krankheiten zu individualisieren, also die Schuld auf die Patienten zu übertragen“[3] „Der Patient ist aufgefordert, psychische Fehleinstellungen zu korrigieren und „Psychohygiene“ zu betreiben und so letztlich seine Krankheit selbst zu behandeln. Das spart Kosten im Gesundheitswesen.“[3] „Zudem erspart ein Wechsel der Klassifikation vormals organischer in psychische Krankheiten der Industrie, dem Gesundheitswesen und den Kranken-, Renten- und Berufsversicherungen Millionen.“[3]
Ist der Vorbericht wirklich einer verheerenden Krankheit angemessen, bei der Schwerstbetroffene folgendes durchleben und viele gestorben sind und auch weiterhin sterben? „Ich kann nicht gewaschen werden, ich kann meinen Kopf nicht heben, ich kann niemanden bei mir haben, ich kann nicht aus dem Bett gehoben werden, kann nicht aus dem Fenster schauen, kann nicht berührt werden, kann weder fernsehen noch Musik hören – die Liste ist lang. ME hat meinen Körper zu einem quälenden Gefängnis gemacht. Emily Rose Collingridge (1981-2012)“ **In Gedenken an:** Nov. 2022 Sandra https://twitter.com/Michael_B_75/status/1596380914787180545 Aug. 2022 Silja Viermann twitter.com/schreinerorg/status/1565052203974463489 14.02.2005 - 02.08.2022 Bastian, wurde nur 17 Jahre alt twitter.com/SabineHermisson/status/1558450137919197186 22.02.2022 Sandra twitter.com/VanGrothesque/status/1519304719465959424 14.02.2022 Benny, 21 Jahre alt Wir haben unseren lieben Freund Benny verloren. ... Benny, wir lieben und vermissen Dich!!! … https://twitter.com/KremzowM/status/1494636150752952323 03. Oktober 2021 Maeve, 27 Jahre alt, Tochter von Sean O'Neill Senior Writer, The Times. https://twitter.com/TimesONeill/status/1461636868571815937 04. August 2021 Michaela Lex twitter.com/MillionsMissgFr/status/1423556944808263685 Traueranzeige Michaela Lex: https://trauer.pnp.de/traueranzeige/Michaela-Lex/163890 20. Juli 2020 Eva Karl 30. Juni 2020 René Mebus The ME Global Chronicle 22.09.2020

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
20. August 2019 Simon Ilka www.youtube.com/watch?v=um3KKrhgTCA 08. August 2019 Sandra Schacherl web.archive.org/web/20201126234458/https://www.cfs-ladestation.de/blog/me-cfs-medien-beitraege/ Nov. 2018 Mark Lutring www.romseyadvertiser.co.uk/news/andover/17790626.man-took-overdose-years-fighting-chronic-fatigue-syndrome 07. Februar 2018 Rebecca www.starclouds.jimdo.com/rebecca/ (Seite leider inzwischen gelöscht) 23. Januar 2018 Nicola nicolaschmid.wordpress.com/23-01-2018/ Traueranzeige Nicola Schmid 23. Mai 2017 Merryn Crofts (krank seit 2011) www.meassociation.org.uk/2018/05/inquest-ruling-young-drama-student-merryn-crofts-killed-by-m-e-18-may-2018/ November 2005 Sophia Mirza Sophia & ME - Her Story
Ich halte es für dringend nötig einen Schlussstrich zu ziehen unter die direkte Psychiatrisierung und indirekte Psychiatrisierung durch Behauptung, dass GET und/oder CBT hilfreich sei. Schon 1955 hat man Blut von ME-Patienten auf Affen übertragen, die dann erkrankt sind.[4] Jeder der behauptet, dass bei ME die „Therapie“ GET und/oder CBT helfen soll, darf sich gerne selbst Blut übertragen und dann selbst therapieren. Und wenn ME keine (aktive, persistierende, latente) Virus-Infektion sein soll, dann sollte derjenige, der das behauptet, auch keine Angst vor Bluttransfusionen von schwerstkranken ME-Patienten haben. Diejenigen die Angst vor einer Infektion durch Bluttransfusion haben, sollten bitte auch entsprechend angemessen über diese Krankheit berichten/schreiben. Ausbruch der Krankheit nach wenigen Tagen bis 1 Woche nach Bluttransfusion bei 34 von 752 CFS-Patienten, also 4,5% (Vrije Universiteit Brussel).[5]
Der Elefant im Raum ist, dass es sich bei ME um eine Infektionskrankheit handelt. Das „nach einer Infektion“, sowie postviral/postinfektion etc. passt nicht zur Geschichte der ME mit Clusterausbrüchen. (z. B. 1955 Royal Free Hospital London: 292 Mitarbeiter, aber nur 12 Patienten erkrankten[6] oder 1934 im Los Angeles County General Hospital[7], damals wurden die Betroffenen dann finanziell entschädigt!) Wenn das weiterhin ignoriert wird dann kann man noch Jahrhunderte um den heißen Brei forschen und wird weder eine Ursachentherapie finden noch die Ausbreitung der Krankheit stoppen.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
Interessant ist, dass zahlreiche Forscher Retroviren bzw. Hinweise auf diese bei ME-Patienten gefunden haben: 1986 Holmes[8 9 10] 1989 Grossberg[11 12] 1990 DeFreitas (Virus in den Mitochondrien!)[13 14] 2009 Mikovits[15] 2010 Alter[16] 2011 Hanson[17] 2012 Bieger 2013 Lipkin [Lipkin sagte, er wettet (!), dass diese Retroviren keine Rolle bei ME spielen – seit wann wetten Forscher?!][18] Wissenschaftler, die bei solcher Forschung beteiligt waren, und selbst an ME litten, haben daraufhin antiretrovirale Medikamente ausprobiert – mit Erfolg. Aber ja, derzeit nur Anekdoten, gilt daher ja nicht: Aber mit Forschungsfinanzierung könnte man relativ schnell vielleicht 30+% der ME-Patienten mit günstigem TDF/TAF-Generika (~30 €/monatlich) helfen! Diese Forschungsrichtung wird aber leider ignoriert, sofern nicht beachtet wird, dass die ME auslösende Infektion noch im Körper ist.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Anmerkung: Sie sehen bei GET & CBT Indizien für Nutzen. Vorgeschlagene Änderung: GET/CBT kann bei ME-Patienten prinzipiell nicht helfen, aufgrund des Kern-Symptoms PENE. Aber nicht einmal bei CFS, sprich Menschen mit unerklärlicher Fatigue, so wie es in der PACE trial getestet wurde, half es. Zu Beginn durften die Probanden zuerst max. 60 Punkte auf der SF-36 Skala haben, das wurde geändert auf 65, damit mehr mitmachen konnten. „11 months after the trial began, this requirement was changed from a score of 60 to a score of 65 to increase recruitment.“[19] Das ursprüngliche Ziel der PACE trial waren 75 SF-36 Punkte, da die Therapien aber nicht funktionierten, wurde das nachträglich auf 60 abgesenkt. „We will count a score of 75 (out of a maximum of 100) or more, or a 50% increase from baseline in SF-36 sub-scale score as a positive outcome.“[20] „In another post-hoc analysis, we compared the proportions of participants who had scores of both primary outcomes within the normal range at 52

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	weeks. This range was defined as less than the mean plus 1 SD scores of adult attendees to UK general practice of 14·2 (+4·6) for fatigue (score of 18 or less) and equal to or above the mean minus 1 SD scores of the UK working age population of 84 (−24) for physical function (score of 60 or more)“[19] D. h. das was als geheilt galt wurde unter das Zugangsniveau gesenkt! Manche Probanden hatten schon am Anfang mehr Punkte als das, was später als „geheilt“ galt, diese höhere Punktzahl wurde aber dennoch der „Therapie“ zugeschrieben. Die 60 Punkte entsprechen der Leistungsfähigkeit eines schwer Herzkranken! Tut mir leid, aber so eine Studie, bei der nachträglich solche Änderungen vorgenommen wurden, und damit Menschen durch die „Therapie“ als geheilt gezählt wurden, weil sie schlicht schon zu Beginn die nötigen Punkte erreichten, das ist einfach unseriös. Die PACE trial ist ein Geschenk an die, die dank der Ergebnisse die Leistung verweigern und die organische Krankheit ME psychiatrisieren sowie billige Verhaltenstherapie als einzige Hilfe anbieten. Siehe auch die Interessenskonflikte der PACE Autoren. GET & CBT kann bei ME nicht helfen, die Fokussierung auf diese Beiden verhindert jedoch richtige biomedizinische Viren- und Therapieforschung. Wir reden bei ME real über eine Prävalenz von mind. 0,3%, d. h. 240.000 Betroffene. Wenn man unzureichende Umfragen/Kriterien verwendet, dann kommt man ggf. auf eine niedrigere/höhere Prävalenz. Hinzu kommen noch hunderttausende die durch COVID19 an ME/“CFS“ erkranken und dank der Fakestudien keine richtige Therapie erhalten, daher krank bleiben und als Arbeitskräfte fehlen. Das Leid ist unvorstellbar, die Qualen die die ME verursacht sprengen die Vorstellungskraft von Familien und Ärzten. Wir können es uns außerdem nicht leisten, diese Menschen mit Staatsgeldern durchfüttern zu müssen, weil echte Forschung/Therapiestudien nicht finanziert werden, wegen der (indirekten) Psychopathologisierung mit GET/CBT.
7 (S. 26)	<u>Anmerkung</u>: „Schlafprobleme“ Bei vielen ME-Patienten liegt ein Melatoninmangel vor. Wie soll man schlafen können, wenn das Schlafhormon Melatonin viel zu wenig vorhanden ist? Ist das Schlafproblem bei Melatoninmangel mit CBT behebbar? Ist nach CBT mehr Melatonin vorhanden? „das Gefühl, nach dem Aufwachen genauso müde zu sein wie vor dem

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Zubettgehen.“ Was passiert beim Schlaf, dass man morgens wieder erholt ist? Bei ME fehlen Schlafstadien: „Verminderte oder fehlende Schlafstadien 3 und 4.“[21] Die Regeneration funktioniert bei ME nicht. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Auf Melatoninmangel sowie die fehlenden Schlafstadien eingehen.
4.2.2.3 Diagnostik (S. 30)	<u>Anmerkung</u>: „Einen Biomarker, der die Diagnose unterstützt bzw. objektiviert wie z. B. Labortests oder Bildgebungsbefunde, gibt es bislang nicht“ In der ME IC Leitlinie[1] sind zahlreiche Labortests und bildgebende Verfahren gelistet, die bei ME pathologisch sind. Einfach einige davon kombinieren - und schwupps hat man einen Biomarker. Diese Tests könnten auch bei der Wirkung von Therapien verwendet werden, die Ergebnisse müssten sich bessern. Daher ist es bewusst so, dass behauptet wird, es gäbe keinen Biomarker, denn dann würde weder CBT noch GET weiter verbreitet werden können. „Bildgebungsbefunde“ Gab es bereits in den 80er Jahren. Zitat Dr .Cheny: 1996, Primetime Live TV Show - Sick and Tired - Incline Village Outbreak *We took a stack of them [brain MRIs] to a neuroradiologist and show them to him and he said 'very interesting, let me show you these' and I said 'yeah, that's looks just like mine' and I said 'who are these' and he said 'these are AIDS patients'* Siehe auch ME IC Leitinie, Screenhots: **Neurologische strukturelle und funktionelle Anomalien** Minderdurchblutung [80 - 84] (Neuro-SPECT, Arterial Spin Labeling) ↓ **regionaler Blutfluss** (rCBF), ↓ **absoluter kortikaler Blutfluss** [46, 85] ↓ **Minderdurchblutung im Hirnstamm** unterscheidet ME von einer Depression[83] ↓ **weitere Verringerung des zerebralen Blutflusses nach Belastung** Stärkere Hirnbeteiligung korreliert mit höherem Schweregrad[46]

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Internationale Konsensleitlinie für Ärzte **Neurologische strukturelle und funktionelle Anomalien** **Punktförmige Läsionen – Hyperintensität der weißen Substanz (MRT)** ↑ **Plaque oder Hyperintensität** in der weißen Substanz und in den Bahnen entspricht Demyelinisierung oder Entzündung und erhöhtem Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse [86, 87] • **Hirnstammverletzung** und Verlust der Homöostase [76] **Verminderte Hirnsubstanz – (MRT)** ↓ **Regional verringertes Volumen der grauen und weißen Substanz** entspricht Beeinträchtigung des Gedächtnisses und der Verarbeitung visueller Reize. [88] ↓ **allgemein verringertes Volumen** der grauen Masse [54, 89] ↓ Volumen d. grauen Masse i. Mittelhirn u. Pulsdruck sprechen für Beeinträchtigung d. zerebrovaskulären Selbstregulation [76] ↓ Volumen der weißen Substanz im Mittelhirn nimmt mit zunehmender Dauer der Erschöpfung ab [76] ↓ **Hypometabolismus - (PET)** ↓ Glukosestoffwechsel im Gehirn, [36] ↓ Stoffwechsel im Hirnstamm unterscheidet ME von einer Depression [46, 83] **Neurokognitiv - (fMRI, qEEG & SPECT)** ↑ **Größere Anstrengung ist erforderlich** - erhöhter Ausgangsstrom und mehr Regionen des Gehirns kommen bei kognitiver Aktivität und ermüdenden Aufgaben zum Einsatz: schlechte Verarbeitung von akustischen und räumlichen Informationen, schlechtes Arbeitsgedächtnis. [73, 77, 78] ↓ **Langsamere Ausführung von bildhafter Vorstellung und motorischen Aufgaben -** ventraler anteriorer cingulärer Kortex war aktiv, wenn Kontrollgruppen einen Fehler machten, jedoch nicht bei Patienten. [54] ↓ **verminderter Blutfluss in Temporallappen** kann zu Gedächtnisstörungen, kognitiver Beeinträchtigung und Erschöpfung beitragen [80, 81] **Schmerz und Erschöpfung - mRNA-Analysen** ↑ **Erhöhte Signalübertragung** wird vom Gehirn als Schmerz und Erschöpfung wahrgenommen [11, 57, 90] **Bewegungsapparat - (Oberflächen-EEG Kopfhaut)** **ZNS-Signale werden bei der Steuerung willkürlicher Muskelaktivitäten verändert,** insbesondere, wenn diese ermüdend sind.[90] ↓ **schwache und verlangsamte motorische Leistung** [90] und anomale räumliche und zeitliche Gangsymmetrie [91] **Schlaf - (EEG)** ↑ **verlängerte Einschlaflatenz** [79] ↓ **Unterbrechung des REM-Schlafs und verkürzte Dauer ununterbrochenen Schlafs** [92, 93] ↑ **verstärkte Alpha-Intrusionen im Tiefschlaf** [79] **Gehirn- und Rückenmarksflüssigkeit - (Lumbalpunktion)** *erhöhter Öffnungsdruck bei Lumbalpunktion* **Proteome** unterscheiden ME vom Post-Lyme-Syndrom und Kontrollgruppen. [94] ↑ **erhöhte Lymphozyten** [95] und Proteine[94, 95] • **IL-10 erhöht** mit Suppression des Granulozyten-Makrophagen-Koloniestimulierenden Faktors (GM-CSF) [95] ↑ **erhöhter Laktatwert** entspricht vermindertem kortikalem Blutfluss, mitochondrialer Dysfunktion und oxidativem Stress Lateral ventrikulär: 297 % vergl. m. Angststörungen und 348 % vergl. m. Kontrollgruppen [96] **Rückenmark und Ganglien - (Autopsie)** ↑ **Neuroinflammation in Spinalganglien,** (Modulatoren peripherer sensorischer Informationen, die ins Gehirn gelangen)[97] <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Auswertung der zahlreichen in der ME IC Leitlinie gelisteten Studien zu Bildgebung. Hinterfragen, ob diese path. Befunde durch GET/CBT behebbar sind.
4.2.2.3 (S. 33)	<u>Anmerkung</u>: „Eine Besonderheit der ME-ICC ist die fehlende Vorgabe einer Mindestsymptomdauer.“ <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Würde irgendjemand bei HIV oder Krebs auf die Idee kommen, dass man x-Monate krank sein muss bis man Diagnose erhalten darf? Und dann auch erst nach x-Monaten eine Therapie erhält, denn ohne Diagnose gibt es ja keine Therapie!? Nein, aber warum bei ME? Weil angeblich keine schwere Krankheit? Daher ist eine frühe Diagnose essentiell.
5.6.11 (S. 139)	<u>Anmerkung</u>: “Ergebnisse zur Post-exertional Malaise bzw. Krankheitsgefühl nach

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Anstrengung“ Vorgeschlagene Änderung: PENE ist objektivierbar und nicht nur ein „Krankheitsgefühl nach Anstrengung“.[22] Das „...gefühl“ dient der Verharmlosung dieses totalen Zusammenbruchs nach geringster Aktivität. Bei ME-Patienten kommt es zu Störungen bei grundlegende Körperfunktionen nach körperlicher Aktivierung. Zitat aus ICC: „Numerous papers document abnormal biological responses to exertion, such as loss of the invigorating effects of exercise [20], decreased pain threshold [47–49], decreased cerebral oxygen and blood volume/flow [50–53], decreased maximum heart rate [54], impaired oxygen delivery to muscles [55], elevated levels of nitric oxide metabolites [56] and worsening of other symptoms [57]. Patients reach the anaerobic threshold and maximal exercise at a much lower oxygen consumption level [58]. Reported prolonged effects of exertion include elevated sensory signalling to the brain [59] that is interpreted as pain and fatigue [29], elevated cytokine activity [60], delay in symptom activation [61] and a recovery period of at least 48 h [57]. When an exercise test was given on two consecutive days, some patients experienced up to a 50% drop in their ability to produce energy on the second evaluation [62]. Both submaximal and self-paced physiologically limited exercise resulted in postexertional malaise [48].“[22]
7 Fazit (S. 179)	Anmerkung: „Die bestehende diagnostische Unschärfe und damit schwierige Abgrenzung von anderen Erkrankungen“ Bei welcher anderen Krankheit gibt es denn das Symptom PENE? PEM gibts auch bei HIV, MS, … Aber PENE ist einzigartig für die ME. Daher nur schwierige Abgrenzung aufgrund des Unwissens der Mediziner sowie der Verbreitung von Falschinformation über die ME mit falschem Fokus auf Fatigue und CFS oder ME/CFS in der medizinischen Literatur. Vorgeschlagene Änderung:
7 Fazit (S. 180)	Anmerkung: „Voraussetzung für erfolgversprechende Forschung ist die Festlegung und internationale Konsentierung der Diagnosekriterien mit möglichst klaren diagnostischen Parametern.“ Vorgeschlagene Änderung: „Voraussetzung für erfolgversprechende Forschung ist die Festlegung und internationale Konsentierung der Diagnosekriterien anhand der ICC, mit den auch in der ME IC Leitlinie gelisteten zahlreichen Tests zur Diagnose.“ Man sollte nicht darauf warten, bis man EINEN Bluttest findet, der nur bei ME pathologisch ist. Man könnte sofort verschiedene bei ME path. Tests

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	kombinieren und dann müssen davon x positiv/negativ sein für die Diagnose. Zahlreiche mögliche Tests zur Kombination als Biomarker sind in der Quelle gelistet.[21]
A4 (S. 225)	Anmerkung: „wiesen die Erythrozyten der untersuchten ME/CFS-Patientinnen und -Patienten eine statistisch signifikant verminderte Verformbarkeit auf [170]“ Kann das durch CBT oder GET behoben werden? Nein, denn wenn der Sauerstoff nicht überall hinkommt, weil die Zellen nicht mehr in das feine Gewebe kommen, wie soll man dann mit GET die Leistung steigern können?
4.2.3 S. 292	Anmerkung: „Viele Betroffene sorgen sich deshalb, dass eine Rehabilitation ihnen gar nicht helfen, sondern ihre Beschwerden sogar noch verstärken könnte. Umso wichtiger ist es, sich bei Ärztinnen und Ärzten oder der Krankenkasse über geeignete Angebote zu informieren.“ Würde jemand bei Krebs oder HIV zu Reha raten, aber ohne Chemo, ohne HIV-Medikamente? Nein? Warum dann bei ME? Vorgeschlagene Änderung: Aufgrund des Kernsymptoms PENE kann eine Rehabilitation erst erfolgen, nachdem die Ursache therapiert wurde. Erst dann kann die Leistungsfähigkeit erhöht werden.
S. 275ff	Anmerkung: IQWiG Gesundheitsinformation Vorgeschlagene Änderung: Diese Gesundheitsinformation gehört m. E. nochmal komplett neu geschrieben, da weiß ich gar nicht, wo ich mit Anmerkungen anfangen soll...
S. 282	Anmerkung: IQWiG Gesundheitsinformation „In welche Schweregrade wird ME/CFS eingeteilt?“ Vorgeschlagene Änderung: Einführung eines weiteren Schweregrads: „extrem schwer“: Die extrem schweren Fälle, „unvorstellbar schweren Fälle“, die **vollständig** bettlägerig sind, gar nicht mehr aufrecht sein können, bewegungsunfähig sind, zu keinerlei körperlicher Aktivität mehr in der Lage sind und sogar berichten, dass sie nichts mehr denken können, da das bereits den Zustand verschlechtert, die extreme Nervenschmerzen haben, Schmerzen bei Geräuschen/Licht/Berührung/Gerüchen/Geschmack, bei denen auch die Bell-Skala nicht ausreicht um den Schweregrad zu beziffern, die sind noch schwerer krank als „sehr schwer“. Darstellung/Einstufung bspw. anhand der „3-teiligen HFME-Skala für die Fähigkeit und den Schweregrad von ME“[23]

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
S. 283 (Gesundheitsinformation S. 3)	Abschnitt IQWiG Gesundheitsinformation „Wann wird ME/CFS diagnostiziert?“ <u>Anmerkung</u>: „Die Beschwerden bestehen länger als 3 bis 6 Monate.“ <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine Mindestsymptomdauer angeben, je früher die Diagnose, desto besser die Heilungschancen, das gilt bei allen Krankheiten und auch bei ME.
S. 287	<u>Anmerkung</u>: IQWiG Gesundheitsinformation „Was soll eine kognitive Verhaltenstherapie bewirken?“ <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Diesen gesamten Abschnitt löschen.
S. 288	<u>Anmerkung</u>: IQWiG Gesundheitsinformation „Wann kommen Medikamente infrage?“ <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es ist ein Armutszeugnis für das gesamte Gesundheitswesen, ja unsere „Zivilisation“, wenn kranke Menschen selbst Wissen sammeln und eine „A Roadmap for Testing and Treatment“ veröffentlichen müssen: https://mecfsroadmap.altervista.org An dieser Seite kann man erkennen, wie extrem komplex bereits die Diagnostik ist und auch, dass das kein Kassenarzt macht und die Krankenkasse nicht bezahlt. Und helfen muss es natürlich trotzdem nicht, wenn es irgendein Retrovirus ist.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

Literaturverzeichnis

1: B M Carruthers et. al, ME Internationale Konsensleitlinie für Ärzte, 2012, https://www.me-aktuell.de/files/ME_IC_Leitlinie.pdf#page=11

2: misc, Quotes, misc, https://thoughtsaboutme.com/quotes/

3: Dr. Hans-Ulrich Hill, Die Psychiatrisierung von Patienten mit chronischen Multisystemkrankheiten am Beispiel ME/CFS – Folgen und Hintergründe, ca. 2015,

http://www.me-aktuell.de/files/Psychiatrisierung%20von%20Patienten%20mit%20ME%20nach%20Katharina%20Voss.pdf

4: R. A. A. Pellew,J. A. R. Miles, FURTHER INVESTIGATIONS ON A DISEASE RESEMBLING POLIOMYELITIS SEEN IN ADELAIDE, 1955, https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1955.tb48805.x

5: K. De Meirleir, P. De Becker, I. Campine, Blood Transfusion and Chronic Fatigue Syndrome, , http://web.archive.org/web/20160309042951/http://sdnl.nl/syndrome.htm#Blood

6: The Medical Staff Of The Royal Free Hospital, An Outbreak of Encephalomyelitis in the Royal Free Hospital Group, London, in 1955, 1957, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1962472/

7: J. GORDON PARISH, Early outbreaks of 'epidemic neuromyasthenia', 1978, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2425322/pdf/postmedj00263-0008.pdf

8: Byron Hyde, The search for a Retrovirus in M.E./C.F.S., A Review, , http://web.archive.org/web/20160423180122/https://consil.co.uk/downloads/The-Search-for-A-Retrovirus-in-ME-CFS-A-Review.pdf

9: Holmes, A Retrovirus Aetiology for CFS?, , https://web.archive.org/web/20160423181626/http://www.me-ireland.com/Retrovirus3.pdf

10: Holmes et. al, Electron microscopic immunocytological profiles in chronic fatigue syndrome, 1997, https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022395696000489

11: Grossberg et. al, Partial molecular cloning of the JHK retrovirus using gammaretrovirus consensus PCR primers, 2013, https://www.futuremedicine.com/doi/abs/10.2217/fvl.13.25

12: Grossberg et. al, Patent Grossberg, 1998, https://web.archive.org/web/20160422114706/http://www.ncf-net.org/patents/pdf/GrossPat.pdf

13: DeFreitas, Method and compositions for diagnosing and treating chronic fatigue immunodysfunction syndrome, 1990, https://patentimages.storage.googleapis.com/aa/d3/9f/d2be073ff6c2ae/WO1992005760A1.pdf

14: DeFreitas et. al, Retroviral sequences related to human T-lymphotropic virus type II in patients with chronic fatigue immune dysfunction syndrome, 1990, https://web.archive.org/web/20160422115042/http://www.me-ireland.com/retrovirus.pdf

15: Mikovits et .al, Xenotropic Murine Leukemia Virus-related Virus-associated Chronic Fatigue Syndrome Reveals a Distinct Inflammatory Signature, 2011, https://iv.iiarjournals.org/content/invivo/25/3/307.full.pdf

16: Alter et. al, Detection of MLV-related virus gene sequences inblood of patients with chronic fatigue syndromeand healthy blood donors, 2010, https://www.pnas.org/doi/epdf/10.1073/pnas.1006901107

17: Hanson et. al, Detection of MLV-like gag sequences in blood samples from a New York state CFS cohort, 2011, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3112714/

18: Voss, Ian Lipkin – Der große Virusjäger stapelt Backsteine, , https://meversuscfs.blogspot.com/search/label/Ian%20Lipkin%20-%20Der%20große%20Virusjäger%20stapelt%20Backsteine

19: Prof PD White, MD KA Goldsmith, MPH AL Johnson, PhD L Potts, MSc R Walwyn, MSc JC DeCesare, BSc 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, 2011, https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2811%2960096-2/fulltext

20: Peter D White,corresponding author1 Michael C Sharpe,2 Trudie Chalder,3 Julia C DeCesare,4 Rebecca Walwyn,5 and the PACE trial group4, 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, 2007, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2147058/

21: North Carolina/Ohio ME & FM Support Group, MYALGIC ENCEPHALOMYELITIS POSSIBLE BIOMARKERS, 2022, https://drive.google.com/file/d/1PnP_wInEKvd7MZfEtavhzi-w0aCG1tn1/view

22: B M Carruthers et. al, Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria, 2011, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3427890/

23: Jodi Bassett, The HFME 3 Part M.E. ability & severity scale, 2010, https://www.hfme.org/themeabilityscale.htm

A.2.28 Mix, Kati

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01
Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Mix, Kati
Die Empfehlung zur Aktivierung hat bei mir nur das Gegenteil bewirkt. Mich hat es wieder zurück geworfen. Aktivierung sollte nur mit großer Vorsicht und individuell genutzt werden
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:** ☒ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme <u>kann</u> beliebig <u>durch eigene Anlagen ergänzt</u> oder <u>ersetzt</u> werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
z. B. 3.4 (S.16)	<u>Anmerkung</u>:

	Vorgeschlagene Änderung:
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

A.2.29 Renz-Polster, Herbert

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Renz-Polster, Herbert, Dr. med.
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:** ☒ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Ich bin mit dem Thema ME/CFS dreifach verbunden, zum einen als Patient (vor 6 Jahren erkrankt, post Influenza), zum zweiten als Wissenschaftler (1) und zum dritten als Publizist und langjähriger Herausgeber bekannter studentischen Lehrbücher. Finanzielle Interessenskonflikte bestehen keine.

Ich finde den Vorbericht insgesamt ausgewogen, mit einer schwer wiegenden Ausnahme, nämlich der Evidenzbewertung zu GET/CBT. Zu GET hier nur ein kurzer Kommentar (Details im speziellen Kommentarteil): bei den PACE-Studien kommen viele Probleme zusammen, die deren Aussagekraft in Frage stellen, darunter eine nach heutigen Kriterien nicht mehr akzeptable Patientenauswahl, vielfältige Beeinflussung der Probanden durch die Studienleitung während laufender Studie sowie nachträgliche Manipulation(en) des Studienprotokolls.(2–7) Diese Geschichte ist gut dokumentiert und aufgearbeitet (z.B. durch David Tuller: https://www.virology.ws/2015/10/21/trial-by-error-i/). Sie geht so weit, dass die PACE trials von namhaften Wissenschaftlern als Beissiel verwendet werden wie klinische Studien NICHT gemacht werden dürfen (siehe der Beitrag des bekannten Biostatistikers Prof. Bruce Levin von der Columbia University: https://youtu.be/PRCQ-kIxQyY). Es gibt meines Erachtens keinen wissenschaftlich begründbaren Hinweis, warum das IQWIG diese Studien als Bewertungsgrundlage akzeptieren dürfte, insbesondere um damit weit reichende Therapieempfehlungen (nämlich die Aufnahme von GET in die Therapiematrix bei ME/CFS) zu begründen.

Das IQWIG hat diese positive Bewertung – mit der es sich auch in einen klaren Widerspruch zu den Bewertungen von NICE und CDC stellt – unter anderem dadurch ermöglicht, dass der eigene Bewertungsmaßstab für die Studienqualität gegenüber z.B. den NICE-Standards abgesenkt wurde (Studien zu ME/CFS gelten für das IQWIG auch dann als bewertbar, wenn der Anteil der Probanden mit PEM nur bei 80% liegt). Diese Absenkung der Qualitätsansprüche für Inklusionskriterien wird in dem Vorbericht nicht begründet und erscheint willkürlich („Da für alle Studiengruppen ein PEM-Anteil von ≥ 80 % berichtet wurde, konnte die Studie für die vorliegende Bewertung herangezogen werden.“ Vorbericht Seite 80). Eine statistische Berechnung, ob die Aussagekraft von Studien mit einem ME/CFS-Anteil von nur 80% überhaupt valide Aussagen bezüglich ME/CFS erlauben, ist in dem Vorbericht nicht enthalten. Zweifel sind mit Blick auf die Analyse anderer Studien zu ME/CFS angebracht.(8)(preprint) Zudem unterblieb gerade bei der Empfehlung für aktivierende Therapien der Rekurs auf die inzwischen vorliegenden pathobiologischen Befunde, nach denen ME/CFS Patienten, anders als gesunde Probanden, bei wiederholter Belastung Leistung schlechter abrufen können (9,10) und nach Belastung eine inflammatorische Immunantwort aufweisen.(11)(preprint)

Gleichzeitig bedient das IQWIG bei der Vorstellung des Vorberichts ein in vielen ärztlichen Augen zumindest fragwürdiges Narrativ: Es sei zu erwarten, dass die betroffenen Patienten mit der avisierten positiven Bewertung von GET durch das IQWIG nicht einverstanden sein werden. Dies sei im Hinblick auf die im Raum stehenden möglichen Schädigungen durch aktivierende Therapien verständlich. Die Sorge **sei aber unberechtigt, da die Patienten ja die Freiheit hätten die Therapie abzulehnen.** (Prof. Windeler, via account @IQWIG, Twitter, account inzwischen geschlossen):

Diese Argumentation ist aus ärztlicher und medizinethischer Sicht hoch problematisch. Es kann bei durch das Evidenzvotum des IQWIG abgesicherte Empfehlungen nicht damit gerechnet werden, dass mögliche schwer wiegende Nebenwirkungen einer

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
empfohlenen Therapie dadurch verhindert werden, dass die Patienten der Therapieempfehlung ihres Arztes oder Ärztin widersprechen. Zum einen ist ein solcher Widerspruch auf gut informierte und gleichzeitig ausreichend durchsetzungsfähige und zudem durch ihre Krankheit nicht nennenswert eingeschränkte PatientInnen beschränkt. Zum zweiten handeln sich Patienten durch die Ablehnung eines Therapieangebots sehr häufig greifbare und teils schwer wiegende Versorgungsnachteile ein – von einer schlechteren oder gar abgebrochenen Arzt-Patienten-Beziehung bis zum Ausschluss von Versorgungsleistung etwa im Rentensystem. Diese Tatsachen müssten dem IQWIG in Gänze bekannt sein. Dieses Begleit-Narrativ ist deshalb zutiefst verstörend. Die überraschende und durch die ad-hoc Festsetzungen niedriger Inklusionsstandards formal ermöglichte Bewertung wissenschaftlich hochstrittiger Studien wirft Fragen auf. Hat das IQWIG mit seiner Aufweichung der Bewertungskriterien und seiner Akzeptanz von im Grunde obsoleten Studien einem wie auch immer gearteten Druck nachgegeben? Ist es Koinzidenz, dass führende deutsche Psychosomatiker sich in eigenen Veröffentlichungen dafür loben, dass sie die psychosomatische Sichtweise auch beim IQWIG unterbringen konnten? (https://www.dgpm.de/de/aktuelles/nachrichten/nachricht/long-covid-wo-bleibt-die-psychosomatik/) Ist es möglich, dass hier auf nicht evidenzbasierte Meinungen Rücksicht genommen wurde, die ME/CFS als psychosomatische Erkrankung verstehen? Und das entgegen der in dem IQWIG-Bericht zusammengefassten Evidenz, nach der ME/CFS eben KEINE psychische Erkrankung ist? Und wie genau entand dieses jeder ärztlich-ethischen Haltung widersprechende Begleit-Narrativ, nach dem es in der Hand der Patienten läge die eigene Schädigung durch GET zu verhindern? Können sich bei Bewertungen von Behandlungsindikationen durch das IQWIG bei anderen Krankheiten nun etwa Medikamentenhersteller darauf berufen, es stünde den PatientInnen ja frei, Medikamente mit schwer wiegenden Nebenwirkungen abzulehnen? Das IQWIG untersucht „den Nutzen und Schaden medizinischer Maßnahmen für Patientinnen und Patienten.“ Es empfiehlt hier eine Therapie, deren mögliches schädigendes Potenzial in dem Vorbericht klar beschrieben wird. Diese Therapieempfehlung macht das IQWIG dadurch möglich, dass es wissenschaftlich hochstrittige Studien als qualitativ ausreichend klassifiziert und hierfür auffällig niedrige Qualitätsstandards akzeptiert, ohne deren erwartbare Auswirkungen auf die Validität der behaupteten Ergebnisse zu diskutieren. Fazit: diese Vorbericht enthät schwer wiegende Mängel in Bezug auf die Bewertung von GET und CPET, diese müssen dringend beseitigt werden um Patienten vor iatrogener Schädigung zu schützen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
Fazit (S.- v -)	Anmerkung: Der Satz … „Den vielfach geäußerten Vorbehalten von seiten vieler Patientinnen und Patienten vor einer undifferenzierten Anwendung insbesondere einer GET … … ist faktisch inkorrekt. Patienten kritisieren nicht die „undifferenzierte“ Anwendung von GET, sondern deren Anwendung schlechthin Vorgeschlagene Änderung: „Den vielfach geäußerten Vorbehalten von seiten vieler Patientinnen und Patienten gegenüber insbesondere der GET …
Fazit (S.- v -)	Anmerkung: Angesichts der unsicheren Evidenz für GET (2-7)) und der ernstzunehmenden Hinweise für eine Schädigung mancher Patienten durch GET (12) müssen hier die möglichen Auswirkungen auf die Patienten ergänzt werden. Vorgeschlagene Änderung: Angesichts von Hinweisen auf möglicherweise permanenten Verschlechterungen des Krankheitsverlaufs durch aktivierende Therapien sind die Patienten darauf hinzuweisen, dass die Therapie nicht immer sicher ist und teilweise permanente Verschlimmerungen auftreten können.
4.2.2.5 – S. 23	Anmerkung: Bei der Aussage: „Möglicherweise führt die Fremdeinschätzung durch Ärztinnen und Ärzte aufgrund einer noch lückenhaften Kenntnis der Erkrankung ME/CFS zu leichten Unterschätzungen der Prävalenz…“ Hier stellt sich die Frage, weshalb von einer „leichten“ Unterschätzung gesprochen wird. Angesichts der doch recht großen Lücken in der Kenntnis der Ärzteschaft über ME/CFS wären durchaus auch große Unterschätzungen der Prävalenz denkbar. Vorgeschlagene Änderung: Möglicherweise führt die Fremdeinschätzung durch Ärztinnen und Ärzte aufgrund einer noch lückenhaften Kenntnis der Erkrankung ME/CFS zu einer Unterschätzungen der Prävalenz…“

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
4.3.2 – S. 29	Anmerkung: „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“ Es müsste hier begründet werden, warum ein PEM-Anteil von nur 80 % als ausreichend für eine valide Aussage bezüglich ME/CFS betrachtet wird. Es wäre bei den doch recht geringen Effektstärken in den GET trials durchaus denkbar, dass bei Studien mit einer Zumischung von 15 oder 20% an Nicht-ME/CFS-Patienten die Ergebnisse so weit verzerrt werden, dass sie keine Aussagekraft für ME/CFS mehr besitzen. (8) Vorgeschlagene Änderung: Aufnahme einer statistischen Berechnung, die o.g. Bedenken zerstreut oder aber Aufnahme eines entsprechenden Hinweises, dass die Validität der Ergebnisse bei einer Akzeptanz von 80 % Nicht-PEM-Probanden unsicher ist.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. Renz-Polster H, Tremblay ME, Bienzle D, Fischer JE. The Pathobiology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: The Case for Neuroglial Failure. Frontiers in Cellular Neuroscience [Internet]. 2022 [cited 2022 May 9];16. Available from: https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fncel.2022.888232

2. Wilshire C, Kindlon T, Matthees A, McGrath S. Can patients with chronic fatigue syndrome really recover after graded exercise or cognitive behavioural therapy? A critical commentary and preliminary re-analysis of the PACE trial. Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior. 2017 Jan 2;5(1):43–56.

3. Objective measures found a lack of improvement for CBT & GET in the PACE Trial: subjective improvements may simply represent response biases or placebo effects in this non-blinded trial. 2022 Nov 27 [cited 2022 Nov 27]; Available from: https://www.bmj.com/content/350/bmj.h227/rr-10

4. 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 Feb 1;25(2):240–55.

5. Bias, misleading information and lack of respect for alternative views have distorted perceptions of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and its treatment - Ellen Goudsmit, Sandra Howes, 2017 [Internet]. [cited 2022 Nov 27]. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1359105317707216

6. Wilshire CE, Kindlon T, Courtney R, Matthees A, Tuller D, Geraghty K, et al. Rethinking the treatment of chronic fatigue syndrome—a reanalysis and evaluation of findings from a recent major trial of graded exercise and CBT. BMC Psychology. 2018 Mar 22;6(1):6.

7. Vink M, Vink-Niese A. The Updated NICE Guidance Exposed the Serious Flaws in CBT and Graded Exercise Therapy Trials for ME/CFS. Healthcare (Basel). 2022 May 12;10(5):898.

8. Malato J, Graça L, Sepúlveda N. Impact of imperfect diagnosis in ME/CFS association studies [Internet]. medRxiv; 2022 [cited 2022 Nov 27]. p. 2022.06.08.22276100. Available from: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.06.08.22276100v1

9. van Campen C (Linda) MC, Rowe PC, Visser FC. Two-Day Cardiopulmonary Exercise Testing in Females with a Severe Grade of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Comparison with Patients with Mild and Moderate Disease. Healthcare. 2020 Sep;8(3):192.

10. van Campen CLMC, Visser FC. Comparing Idiopathic Chronic Fatigue and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) in Males: Response to Two-Day Cardiopulmonary Exercise Testing Protocol. Healthcare (Basel). 2021 Jun 5;9(6):683.

11. Ahmed F, Vu LT, Zhu H, Iu DSH, Fogarty EA, Kwak Y, et al. Single-cell transcriptomics of the immune system in ME/CFS at baseline and following symptom provocation [Internet]. bioRxiv; 2022 [cited 2022 Nov 27]. p. 2022.10.13.512091. Available from: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.10.13.512091v1

12. Twisk FNM, Maes M. A review on cognitive behavorial therapy (CBT) and graded exercise therapy (GET) in myalgic encephalomyelitis (ME) / chronic fatigue syndrome (CFS): CBT/GET is not only ineffective and not evidence-based, but also potentially harmful for many patients with ME/CFS. Neuro Endocrinol Lett. 2009;30(3):284–99.

A.2.30 Ritter, Susanne

Autorinnen und Autoren

- Herzog, Barbara
- Ritter, Susanne

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Susanne Ritter
Barbara Herzog
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:** x **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
z. B. 3.4 (S.16)	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

Wie oft muss noch bestätigt werden das die Therapien GET und CBT nicht zielführend und auch teilweise schädlich sind. Es wurde schon von vielen Ärzten und Instituten der letzen Jahrzehnte immer wieder belegt und bestätigt das das keine Behandlung ist die angewandt werden sollte.

Ärzte, Therapeuten und Kliniken haben es schon wahrgenommen um die Folgeschäden die dadurch schon entstanden sind, zu minimieren. Es sollte keine Therapie im Vordergrund stehen die eindeutig den Gesundheitszustand verschlechtert.

Hier geht es um die Unversehrtheit des Patienten die gewährt werden sollte. Um Maßnahmen die machbar sein sollen ohne in einen Crash zu kommen. Die eine Verbesserung zu Tage bringen und keine Verschlechterung auslösen. Umstrittene Behandlungen Die graduierte Bewegungstherapie (GET) und die kognitive Verhaltenstherapie (CBT) sind sowohl umstrittene Behandlungen für Patienten mit myalgischer Enzephalomyelitis/chronischem Erschöpfungssyndrom (ME/CFS). Jahrelang wurden GET und CBT als evidenzbasierte Behandlungen beworben, aber Patientenorganisationen haben sich entschieden dagegen ausgesprochen.

Sie verweisen auf zahlreiche Studien, in denen Patienten GET und CBT als wenig hilfreich oder sogar schädlich bezeichnen. In den letzten Jahren sind die methodischen Schwächen der GET- und CBT-Studien ans Licht gekommen. Dies hat renommierte Institutionen wie die Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in den USA und das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) in Großbritannien veranlasst, ihren Kurs zu ändern und GET oder CBT nicht mehr als wirksame Behandlungen für ME/CFS zu empfehlen.

Healthcare2020

Eine weitere Stufe besteht darin, eine überoptimistische Sicht auf die Wirksamkeit bestimmter Formen der „Behandlung“ zu haben, in der Regel der kognitiven Verhaltenstherapie (CBT) und / oder der abgestuften Bewegungstherapie (GET). Dies führt dazu, dass dem Patienten die Diagnose ME / CFS entzogen wird, wenn er nicht auf diese Managementstrategie reagiert oder wie so oft, wenn sich der Zustand des Patienten verschlechtert. Es ist besonders wahrscheinlich, dass GET zu einer solchen Verschlechterung führt. Anstatt die Schlussfolgerung zu ziehen, dass diese „Therapien“ falsch sind, ändert der Arzt die Diagnose häufig in eine Diagnose mit psychischer Ursache.

Am 10. November 2020 veröffentlichte das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) seinen Entwurf für eine aktualisierte Leitlinie zur Diagnose und Behandlung von myalgischer Enzephalomyelitis (oder Enzephalopathie)/chronischem Müdigkeitssyndrom (ME/CFS). NICE hat seine Empfehlungen aus dem Jahr 2007 zur Anwendung psycho-verhaltensbasierter Behandlungen für ME/CFS aktualisiert und ist zu dem Schluss gekommen, dass die Graded Exercise Therapy (GET) nicht mehr für Patienten angeboten werden sollte und dass die kognitive Verhaltenstherapie (CBT) keine Behandlung oder Heilung für ME/CFS ist. Ärzte bei M.E. (DwME) begrüßen und unterstützen diese Änderung der Behandlungsempfehlungen, und wir warten auf die Veröffentlichung der endgültigen Leitlinie im August 2021.

NICE führte einen umfassenden Evidenz- und Konsultationsprozess durch, an dem eine Vielzahl von Interessenträgern, darunter viele klinische Experten und Patientengruppen, beteiligt waren. DwME unterstützt voll und ganz die Entscheidung von NICE, GET nicht mehr als Behandlung für ME/CFS zu empfehlen. Unstrukturierte Bewegungs- oder Bewegungsprogramme, die für die Rehabilitation von Patienten mit anderen Erkrankungen

entwickelt wurden, werden ebenfalls nicht empfohlen. Es gibt inzwischen zahlreiche Hinweise darauf, dass GET eine ineffektive Behandlung von ME/CFS ist. Darüber hinaus gibt es weitverbreitete Hinweise darauf, dass GET schädlich ist – ME/CFS-Patienten erleiden eine Verschlechterung der Symptome und/oder eine chronische Verschlechterung der Krankheitsschwere nach der Durchführung von GET. Wir sind uns darin alle überein, dass GET und CBT keine Behandlung oder Heilung ist. Dr.

Hans-Ullrich Hill

Üblich ist in psychosomatischen Kliniken ein langsam ansteigendes körperliches Training (Grades Exercise Therapy, GET). Dadurch entsteht bei ME-Kranken das Problem, dass derartige „Therapieverfahren“ kontraindiziert sind, weil sie die Symptomatik wegen des bei diesen Patienten vorhandenen Ausfalls des Energiestoffwechsels (Mitochondrienschädigung) verschlechtern. Dies ist nachweisbar mit Laborwerten wie z.B. die für systemische Entzündung, erhöhte Zytokin-Aktivität, Immunfehlfunktionen, oxidativer und nitrosativer Stress, Fehlfunktion der Stresshormonachse (HHN-Achse), verändertes Genexpressionsprofil.

Diese Verfahren werden dennoch weit verbreitet bei ME/CFSPatienten angewandt (Voss, 2015, S. 149ff., 186). Zusätzlich sollen die Patienten durch kognitive Verhaltenstherapie „lernen, ihre gedanklichen Muster und ihr Verhalten zu ändern“ (Informationen des IQWIG, 2015), oder anders formuliert, ihre falschen Überzeugungen zu ihrer Krankheit zu verlassen. Schon die letzten Jahrzehnte wird immer wieder davon abgeraten.

Von Herr Dr. Rowe, Dr. Ulrich Hill, sowie nun Fr. Prof. Scheibenbogen, Frau Prof. Behrends, Prof. Haas, Frau Dr. Brock, Frau Grande, auch alle Organisationen wie die der Deutschen Gesellschaft für ME/CFS, Der Fatigatio e.V., Lost Voice, Millions Missing … und auch vielen anderen wie der WHO. Eine Therapie dieser beiden ist nicht annehmbar bei einer Belastungsintoleranz wie es bei ME/CFS, Long Covid entsteht. Jede noch so kleine Belastung kann den Zustand verschlechtern und das nicht nur auf Stunden sondern auch auf Tage oder Monate. Deshalb sollte nach dem Menschenrechtsgesetz die unversehrte Gesundheit an erster Stelle stehen.

Susanne Ritter Selbsthilfegruppenleiterin "ME/CFS" Alb-Donau-Kreis / Schwäbische Alb

Deutschlandweite telefonische Hilfestellung f. Erwachsene, Angehörige

Stellungsnahme IQWIG

Hiermit möchte ich, seit 2018 selbst an CFS erkrkankt, Stellung nehmen zu Ihrer Empfehlung der Therapien GET und CET für an ME/CFS und Long Covid-Erkrankte.

Ihre Empfehlung widerspricht den aktuellen wissenschaftlichen Forschungsergebnissen. Sowohl GET, als auch CET gelten als Therapieansätze für ME/CFS, deren Kernsymptomatik eine Belas-tungsintoleranz ist, inzwischen als überholt, da diese für die Betroffenen lebensbedrohliche Auswirkungen haben können. In den NICE guideline, GB 2021, wird ausdrücklich vor GET gewarnt.[1] Prof. Dr. Scheibenbogen von der Charité Berlin erklärt[2]: *„Charakteristisch für CFS ist die Verschlechterung nach einer Anstrenung. Oft tritt diese von Patienten meist eindrucksvoll geschilderte sogenannte postexertionelle Fatigue oder Malaise erst am Abend oder Folgetag auf, kann dann aber tage- und*

[1]https://www.actionforme.org.uk/get-information/managing-your-symptoms/graded-exercise-therapy/
[2]Prof. Dr. Scheibenbogen: „Viele Patienten mit CFS sind nicht mehr arbeitsfähig“

manchmal sogar wochenlang anhalten. … Patienten sollten ihre Kräfte so einteilen, dass sie eine Verschlimmerung vermeiden. Auch Techniken zur Entspannung wie autogenes Training, Meditation oder Yoga können hilfreich sein. Sport hingegen ist nicht zu empfehlen, da er zu einer Zunahme der Beschwerden führt.“

Prof. Dr. Sadre-Chirazi-Stark, neben Prof. Dr.Scheibenbogen einer der in in Deutschland bzgl. der Erforschung und Behandlung von CFS führenden Fachärzte konstatiert: *„Auch in Zukunft sind die üblichen Ressourcen aktivierenden Therapieprogramme, da sie die Belastungsfähigkeit von CFS-Erkrankten überfordern, nicht anwendbar. Im Gegensatz dazu müssen CFS-Erkrankte sehr genau Grenzen der Belastbarkeit ausloten und respektieren lernen, da die CFS-bedingten Beschwerden und Einschränkungen sich nicht durch eine zumutbare Willensanstrengung aus eigener Kraft überwinden lassen und sich der Steuerung durch den Patienten entziehen. … CFS/ME ist eine chronische neuroimmunologische Multisystemerkrankung, die mit schweren körperlichen Einschränkungen einhergeht. Kardinalsymtom ist eine postexertionelle neuroimmune Erschöpfung mit neurologischen Manifestationen und schwerwiegenden kognitiven Störungen. Es besteht ein unverhältnismäßiger Verlust der körperlichen und geistigen Ausdauer sowie rasche muskuläre und kognitive Ermüdbarkeit. Körperliche und geistige Belastungen sowie psychischer Stress führen zu einer Überlastung des neurokognitiven System, zu einerm Verlust der Anpassungs-fähigkeit, einer Verstärkung der Erschöpfung sowie zu einer Verschlimmerung sämtlicher darüber hinaus bestehender Symptome.“*

Eine von der obersten amerikanischen Gesundheitsbehörde (CDC Centers for Disease Control and Prevention) zur Überprüfung der Spezifität von ME/CFAS in Abgrenzung zu psychischen und neurologischen Erkrankungen eingesetzte Kommission kommt zu dem Ergebnis, dass CFS keine originär psychische Störung ist. Der Begriff Myalgic Encephalomyelitis erschien missverständlich, da „Enzephalomyelitis“ eine Hirnhautentzündung nahelege, die aber mit den üblichen Methoden der CCT und MRT-Kopf nicht nachzuweisen sei, und der Begriff Myalgia (Muskelschmerzen) zwar vorhanden, aber nicht das Kernsymptom sei. Vielmehr kommt das Gremium nach Sichtung sämtlicher Forschungsbefunde zu diesem Thema zu dem Schluss, dass die beklagte Kernsymp-tomatik auf ein Versagen der Signalübertragungsstrukturen, ob nerval, hormonell und immuno-logisch, hindeute. Nur so sei auch die massive Einschränkung in der Leistungsfähigkeit und besonders in der Wiederholbarkeit und dauerhaft abrufbarer Leistungsfähigkeit zu erklären. Diese Überlastung des körperlichen „Informationssystems“ physisch, kognitiv und emotional beeinträchtigt erkrankte Personen in allen Organsystemen (eine Grundlage der Diagnose) und in allen Aspekten ihres Lebens. Die Kommission schlägt daher eine neue den derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnissen adäquatere Namensgebung vor: Systemische Belastungsintoleranz-erkrankung (SEID Systemic exertion intolerance disease).

Die Stochastische Resonanztherapie gibt auf Forschungsebene Hinweise auf Wirksamkeit bei der Behandlung der Erkrankung CFS, indem durch sie „festgefrorenen“ Reaktionsmuster des autonomen Nervensystems aufgebrochen und neu justiert werden

können. Dies zeigt sich mess-technisch darin, dass nach ca. 10 Behandlungseinheiten parasympathische Frequenzmuster in der posturalen HRV Messung zu identifizieren sind. Wird diese körperorientierte Therapie fortgesetzt und unterstützt durch weitere Maßnahmen wie zu erlernenden Meditationstechni-ken und Entspannungsverfahren, die dann selbständig weitergeführt werden können, zeigt sich eine kontinuierliche Verbesserung, die mit einem Rückgang der somatischen Beschwerden wie z.B. Schmerzempfindungen und der sensorischen und kognitiven Überlastungsempfindlichkeit einhergehen.
Ein weiterer Forschungsbereich untersucht die mitochondrale Funktion der Zellen zur Bereit-stellung von Energie. Hier zeigen sich nach starker dauerhaften Überlastung mitochondrale Dysfunktionen. Auch Störungen im Sauerstoffverbrauch lassen sich bis in die Mitochondrien, die Kraftwerke der Zellen, verfolgen (Ostojic SM: Exercise-induced mitochondrial dysfunction: a myth or reality? Clinical science (Portland Press 2016); VOL: 130 (16); p. 1407-16)

Aus eigener Erfahrung sowie durch Erfahrungsberichte betroffener Freunde kann ich bestätigen, dass Aktivierungsmaßnahmen zu langen Phasen der Bettlägerigkeit führen. Allein schon Duschen, Haarewaschen und Zähneputzen konnten von mir mangels Kraft über Monate hinweg nur jeweils 1x wöchentlich geleistet werden, und nie am selben Tag. Messbar wird die stark eingeschränkte Belastungsfähigkeit sowie die deutlich reduzierter Erholungsfähigkeit u.a. mittels HRV Test, in dem die Regulations- und Erholungsfähigkeit des Herzens durch den chronotropen Reaktions-Index (ChMR VC-Wert) bewertet wird Für diesen Index gilt, je niedriger der Wert, desto besser der Zustand des Herz-Kreislauf-Systems. Der Durchschnittswert liegt zwischen 0,59 und 0,67. Der bei mir ermittelte ChMR VC- Wert beträgt 0,72, liegt also deutlich über dem gesunden Bereich und bestätigt damit die Überforderung des gesamten autonomen Nervensystems, mit einer stark eingeschränkten Belastungsfähigkeit sowie einer deutlich reduzierten Erholungsfähigkeit

Im Rahmen der HRV-Messung ermittelt der Orthostase-Test zudem die aktuelle Stressbelastung des Organismus durch die Messung der (Para)Sympathikus-Frequenzen und gibt Auskunft über die Erholungsbedürftigkeit und die Erholungsfähigkeit (physiologische Fitness). Bei mir findet sich eine starke Überbetonung des Stresssystems: Sowohl im Liegen als auch im Stehen ist der Sympathikus aktiv und dominiert deutlich das Frequenz-Spektrum, das für Stress, Hektik, Spannung, Tonus, auch Freude etc. steht. Das Herz ist in seiner Regulationsfähigkeit stark eingeschränkt und zeigt eine deutliche Stresssymptomatik. Um nicht wieder – im schlimmsten Fall dann dauerhaft – bettlägerig zu werden, muss ich genau auf meine Belastungsgrenze achten und jegliche Überforderung vermeiden.

Ich weiß nicht, worauf ihre Empfehlung basiert. Sollten allerdings durch ihre Empfehlungen Menschen zu Schaden kommen, wird dies für Sie Konsequenzen haben.

Mit freundlichem Gruß

Barbara Herzog

A.2.31 Rohde, Hanna

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Rohde, Hanna
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:** **X** **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
4.4.4.2 (S.7)	Anmerkung: **Orthostatische Intoleranz** Bei ME/CFS kann eine OI z.B. als POTS vorliegen, muss es aber nicht. Eine OI sollte grundsätzlich als eigenständige Erkrankung gesehen werden, genau wie POTS, dass laut ICD-11[1] einen eigenen Diagnoseschlüssel erhält. Wenn hier die weiterführende Diagnostik fehlt, kann der Therapieerfolg auch nur begrenzt bewertet werden. Wie weiter oben erwähnt, gibt es verschiedene Formen der Orthostatischen Intoleranz (OI). POTS ist die häufigste, aber nicht die Einzige. Die Therapie unterscheidet sich je nach Diagnose. Für POTS ist das Mittel der 1. Wahl je nach Subtyp unterschiedlich und beinhaltet mehr als die aufgezählten Maßnahmen. Glukokortikoide (die beste Datenlage für Fludrocortison) sind vor allem bei hypovolämischem POTS hilfreich, bei einem neuropathischen oder hyperadrenen POTS sind sie nicht unbedingt Mittel der ersten Wahl. Die Wirksamkeit der nichtmedikamentösen und medikamentösen Therapien, mit einer Quelle, grundsätzlich in Fragen zu stellen ist schwierig. Die S1-Leitlinien „Synkopen“ der DGN[2] zählt neben Fludrocortison auch weitere auf: als Propanolol, Midodrin,und Ivabradin sowie weitere Verhaltensweisen (kleine Mahlzeiten, Beinekreuzen und Muskelspannung beim Stehen, etc). Ein weiteres sowohl bei POTS[3] als auch bei ME/CFS eingesetztes ist Mestinon (Wirkstoff: Pyridostigmin)[4]. Vor allem im englischsprachigen Raum hat sich die intravenöse Gabe von Kochsalzinfusionen[5] etabliert. Eine weitere Behandlungsmöglichkeit wäre IVIG[6].

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Vorgeschlagene Änderung: Für Me/CFS ist eine OI ein fakultatives Kriterium. Da die OI eine eigenständige Erkrankung darstellt ist hier eine weiterführende Diagnostik notwendig: - Differenzieren der OI → Kipptisch Bei POTS der Subtyp bestimmt werden (bei ME/CFS am häufigsten): - QST - QSART - Hautbiopsie - Bestimmung von Adrenalin und Noradrenalin im Stehen (nach 5 min) POTS kann grundsätzlich in drei Typen unterteil werden: den neuropathischen (Hinweis: Small-Fiber-Neuropathie), hypovolämisch und hyperadrenem POTS. Dabei kann es auch zu einer Mischung der Typen kommen. Nach dem Versagen der nicht-medikamentösen Verhaltensweisen[2]: - Kompressionsstrümpfe/-strumpfhosen (Klasse 2) - Steigerung der Trinkmenge (min.2,5 L /d) - Steigerung der Salzmenge (5-10 g /d) Kann eine medikamentöse Therapie erfolgen[2] - Glukokortikoide (Fludrocortison) - Betablockern (hier am häufigsten Propanolol) - Ivabradin - Alpha-1-Agonist (Midodrin) - Mestinon[3] (Wirkstoff: Pyridostigmin) Bei der Auswahl des Medikaments ist eine genauere Diagnostik hilfreich. Des Weiteren gibt es Evidenz für die Verabreichung von IVIG[6] und intravenöser Kochsalzlösung[5].
4.4.4.2 (S. 9)	Anmerkung: Grundsätzlich fehlen Komorbilitäten, nur Fibromyalgie ist aufgeführt. Das hypermobile Ehlers-Danlos-Syndrom (EDS) fehlt, dies sollte hier eine Differentialdiagnose darstellen[7],[8]. Das hEDS wiederrum hat eine große Badbreite an weiteren Komorbilitäten wie POTS, MCAS, CCI, AAI, SFN, Mirgäne, GI-Motilitätsstötung, etc. Es gibt durch spontan Rupturen, Klappenprolaps, Aneurysma etc. definitiv schwerere Komplikationen durch EDS als durch Fibromyalgie. Vorgeschlagene Änderungen: Als eigener Unterpunkt **Komorbilitäten** Bei ME/CFS sind Begleiterkrankungen häufig und stehen in einem Zusammenhang mit einem schlechteren Gesundheitszustand, mehr Fatigue sowie einem niedrigeres Funktionsniveau.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Neben Fibromyalgie[9];[10] ist das Ehlers-Danlos Syndrom[7],[8] hier eine wichtige Komorbilität und sollte als wichtige Differentialdiagnose, aufgrund der möglichen Gefäß- und Herzanomalien, mit abzuklären. Vor allem das hypermobile Ehlers-Danlos Syndrom (Diagnosekriterien nach Marfait 2017) ist hier aufzuführen (ehemalig Ehlers-Danlos Syndrom Typ III). Viele der Komorbilitäten des Ehlers-Danlos Syndroms und ME/CFS, wie POTS, SFN, etc. überlappen sich. Die Fatigue hier richtig zu diagnostizieren gestaltet sich äußerst schwierig[8].
4.3 S.29- 48	<u>Anmerkung:</u> Evidenzkartierung von Therapieoptionen Die Festlegung auf 80 % ist nicht nachvollziehbar. Stützen Sie sich nicht auf diskreditierte Studien und schließen Sie qualitativ höherwertige Studien in Ihrer Bewertung ein. **GET** Mit der Empfehlung von GET stellen Sie sich gegen den internationalen Konsens: - CDC (Center for Diseases control and prevention)[11] Empfehlung für Aktivitäts management, das Pacing. Kein GET bei PEM. “To do this, patients need to find their individual limits for mental and physical activity.” “While vigorous aerobic exercise can be beneficial for many chronic illnesses, patients with ME/CFS do not tolerate such exercise routines.” - NICE [12] - NINDS[13] *PACE-Studie* Die PACE-Studie[14] wurde im Lancet im Jahr 2011 veröffentlicht, nach den Kanadisch Konsens Kriterien (2003 und die Überarbeitung aus 2010). Die Studie beruft sich trotzdem auf die Oxford-Kriterien, die weder die Spezifität noch die diagnostische Schärfe besitzen, das Leitsymptom PEM fehlt und die häufigen autonomen und endokrinologischen Symptome wurden ebenfalls nicht berücksichtigt. Damit ist eine eindeutige MECFS Diagnose nicht sicher. Viel mehr deutet es auf eine Patientengruppe hin, die an einer (nicht diagnostizierten) psychiatrischen Erkrankung (z.B. Depression) leiden. Durch die Wahl der Oxford-Kriterien, obwohl auch zu diesem Zeitpunkt schon spezifischere Diagnosekriterien zur Verfügung standen, lässt sich zumindest eine Vermischung der Patienten mit und ohne MECFS nicht ausschließen, viel mehr ist diese wahrscheinlich. Nicht eingeschlossen wurden Patienten, die unfähig waren in das Krankhaus zu kommen, also alle schwer und sehr schwer Erkrankten, die Haus- oder Bettgebunden sind.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Die Studie wurde international diskreditiert und dient oft als Negativbeispiel, eine Berufung darauf ist schon seit einigen Jahren mehr als fragwürdig. In *The BMJ*[15] wurde 2018 der Druck durch den öffentlichen Brief an *The Lancet* mit der Forderung einer unabhängigen Reanalyse deutlich. Auch The Times[16] hatte 2018 einen Artikel zu dem Thema veröffentlicht. **CBT** Welches psychotherapeutische Verfahren ist bei einer PEM, die laut Diagnosekriterien bei ME/CFS zwingend Vorliegend, muss evidenzbasiert hilfreich? VT? SyS? PA? TP? Bei einer kVT ist laut Richtlinien das ziel das Verhalten zu ändern, dass hier jetzt aber die PEM auslöst!? <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Neubewertung der Studienlage unter klammern der PACE-Studie.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

[1] ICD-11 Diagnosekriterien POTS; [Letzter Zugriff Online 25.11.2022] https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1533647472

[2] DGN-Leitlinien Synkopen https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/wpcontent/uploads/2012/11/030072_LL_Synkopen_2020.pdf

[3] Khalil Kanjwal, Beverly Karabin, Mujeeb Sheikh et. al. Pyridostigmine in the treatment of postural orthostatic tachycardia: a single-center experience. Pacing and Electrophysiology 2011; 34 (6) [Letzter Zugriff Online 25.11.2022] https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21410722/

[4] Phillip Joseph, Rosa Pari, Sarah Miller et. al. Neurovascular Dysregulation and Acute Exercise Intolerance in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Randomized, Placebo Controlled Trial of Pyridostigmine. Chest Journal 2022; 162 (5); [Letzter Zugriff Online 25.11.2022] https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35526605/

[5] Mohammed Ruzieh, Aaron Baugh, Osama Dasa et al. Effects of intermittent intravenous saline infusions in patients with medication -refractory postural tachycardia syndrome. Journal of interventional cardiac electrophysiology 2017; 48 (3) [Letzter Zugriff Online 25.11.2022] https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28185102/

[6] Belén Rodriguez, Robert Hoepner, Anke Salmen et. al. Immunomodulatory treatment in postural tachycardia syndrome: A case series; European Journal of Neurology 2021; 28 (5); [Letzter Zugriff: 26.11.2022] https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33382525/

[7] Jessica A Eccles, Beth Thompson, Kristy Themelis et. al. Beyond bones: The relevance of variants of connective tissue (hypermobility) to fibromyalgia, ME/CFS and controversies surrounding diagnostic classification: an observational study. Royal College of Physicans 2021; 21 (1); [Letzter Zugriff Online 25.11.2022] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7850199

[8] Alan Hakim, Inge De Wandele, Chris O'Callaghan et. al. Chronic Fatigue in Ehlers–Danlos Syndrome—Hypermobile Type. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics 2017; 175 (1); [Letzter Zugriff Online 25.11.2022] https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.c.31542

[9] 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

[10] 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

[11] Center of Disease Control and Prevention. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome 2021; [Letzter Zugriff Online 14.10.2022] https://www.cdc.gov/me-cfs/index.html

[12] National Institute for Health and Care Excellence. Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy) / chronic fatigue syndrome: diagnosis and management. 2021; [Letzter Zugriff Online 14.10.2022] https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/resources/myalgic-encephalomyelitis-or-encephalopathychronic-fatigue-syndrome-diagnosis-and-management-pdf-66143718094021

[13] National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NIH): Report of the nands council working group for ME/CFS research; [Letzter Zugriff Online 14.10.2022] https://www.ninds.nih.gov/sites/default/files/migrate-documents/report_of_nands_council_working_group_for_mecfs_research_508c_0.pdf

[14] P D White, K A Goldsmith, A L Johnson 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; [Letzter Zugriff Online 14.10.2022] https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2811%2960096-2

[15] Pressure grows on Lancet to review “flawed” PACE trial; The BMJ 2018; 362 (k3621) [Letzter Zugriff Online 14.10.2022] https://www.bmj.com/content/362/bmj.k3621.full

[16] Ingrid Torjesen. Call for review of ‘flawed’ ME research in Lancet letter; The Times 21.08.18; [Letzter Zugriff Online 14.10.2022] https://www.thetimes.co.uk/article/call-for-review-of-flawed-me-research-in-lancet-letter-l75rvcprh

A.2.32 Schleder, Melanie

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Schleder Melanie, Betroffene
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:** ☑ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
Bitte stellen Sie in Ihrem Bericht ganz klar heraus, dass aktivierende Therapien wirklich nur für leicht Erkrankte in Betracht kommen, ich selber habe von Medikamenten mehr profitiert.
Bevor ich diese erhalten habe, wurde mir von drei Ärzten eine Depression unterstellt. Auch auf diese Fehldiagnostik muss in Ihrem Bericht explizit hingewiesen werden.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
4.2.2.4 Ätiologie / Ursachen	Anmerkung: Schlaganfälle, bes. Subarachnoidalblutungen, fehlen hier als mögliche Ursache. Hätten Neurologen und Neuropsychologen das gewusst, wäre ich sieben Jahre früher zur richtigen Behandlung gekommen und nun evtl. nicht verrentet. Vorgeschlagene Änderung: Schlaganfälle in die Liste der Ursachen aufnehmen und Handlungsempfelung geben, Schlaganfallpatienten auf ME/CFS zu testen.
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

A.2.33 Schubach, Elisabeth

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Schubach, Elisabeth
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:** ☒ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
Ich schreibe als selbst Betroffene (Post Covid nach Omicroninfektion am 25.02.22, Diagnose ME/CFS seit 05.11.22) und möchte Sie ganz dringend bitten, Ihre Empfehlung für GET zu überdenken bzw. aus dem Bericht zu nehmen. Gerade habe ich 3 Wochen Post-Covid-Tagesklinik an der physikalischen und Rehabilitationsmedizin der LMU abgeschlossen. Ich musste am eigenen Körper feststellen, dass GET zu einer kontinuierlichen Verschlechterung aller meiner Symptome und meines Gesamtzustandes geführt hat, und sogar weitere Symptome hervorgerufen hat, mit denen ich vorher keine Probleme hatte. Glauben Sie mir, wenn ich sage, dass ich nichts lieber tun würde als sehr intensiv zu trainieren, wenn es mir damit besser gehen würde. Leider ist das Gegenteil der Fall. Belastungsintoleranz ist das Leitsymptom von ME/CFS. Bitte unterstützen Sie uns Betroffene dabei, Therapieempfehlungen zu erhalten, die uns helfen und nicht schädigen. Vielen Dank!

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
z. B. 3.4 (S.16)	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

A.2.34 Schütz, Sabine

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Schütz, Sabine; Dr.
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:** ☒ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
Kommentar zum Pressebericht (s. Anlage IQWiG Presse Kommentar)
Es stellt sich die Frage, ob die herkömmliche Medizin, die in der Regel einzelne Parameter betrachtet, bei einer solchen komplexen chronischen Erkrankung mit Dysfunktionen verschiedener Systeme das einzige Mittel der Wahl ist. Es gibt durchaus wissenschaftlich fundierte, bewährte alternativmedizinische Therapien zur Immunmodulation, Mitochondrientherapie, Entgiftung und Selbstregulation (ozonisierte Eigenblutbehandlung, Intervall-Hypoxie-Hyperoxie-Training IHHT, Neuraltherapie, u.v.m) incl. verschiedener Nahrungsergänzungsmittel (Vitamin D, Omega-3-Fettsäuren, Glutathion, Antioxidantien, Vitamine für den Energiestoffwechsel, …), bei denen „die Vorteile im Mittel überwiegen“. Diese Therapien wenden seriöse alternativmedizinisch arbeitende Ärzte bei ihren Patienten häufig erfolgreich zur Zustandsverbesserung bei ME/CFS an (s. auch Anmerkung zu A9 Behandlung S. 4). Diese Therapieansätze sind leider nicht Gegenstand der vom IQWiG durchgeführten Untersuchung. Es sollte im Bericht ein Hinweis auf diese Möglichkeit z.B. in Form eines Ausblicks erfolgen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
4.2.3 S. 28	Textstelle: *Auf den deutschen Versorgungskontext übertragen würde diese Prävalenz einer Häufigkeit von 70 000 an ME/CFS erkrankten erwachsenen Patientinnen und Patienten entsprechen.* 1) Anmerkung: Andere Studien ergeben eine drei- bis vierfach höhere zu erwartende Prävalenz (s. Stellungnahmen der Patientenorganisationen mit Literaturverweisen). 2) Vorgeschlagene Ergänzung: Aufgrund mangelnder Kenntnis von ME/CFS in der Ärzteschaft ist mit entsprechend hohen Raten von Unter- und Fehldiagnosen zu rechnen. Daher ist von einer hohen Dunkelziffer auszugehen.
4.3.2.1.3	Textstelle:

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
S. 47	*In den 2 herangezogenen Studien zum Vergleich Selbstmanagement (Pacing) vs. SMC zeigen sich keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede (siehe Tabelle 9).* <u>Anmerkung:</u> Pacing bewährt sich täglich zigtausendfach. Dieser Befund kann nicht einfach durch vermeintliche Studien überschrieben werden. Studien zu Pacing sind aufgrund ethischer Bedenken vermutlich nicht durchführbar. Es ist nicht zu verantworten, ME/CFS-Kranken z.B. in einer Kontrollgruppe Pacing vorzuenthalten, da sie in dieser Zeit mit einer irreversiblen Verschlechterung rechnen müssten.
4.3.2.1.5 S. 49,50	<u>Textstelle:</u> *„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).* <u>Anmerkung:</u> Der in dieser Studie nach 3maliger Gabe von Vitamin D (100.000 I.U. alle 2 Monate) erzielte Blutspiegel an 25-Hydroxyvitamin D lag am Ende mit 68 nmol/ml (zu Beginn 46 +/- 18 nmol/l mit Zunahme um 22 nmol/l) immer noch unter dem Normbereich (75 – 125 nmol/l; s. <u>Pharmazeutische Zeitung (19.04.2020, https://www.pharmazeutische-zeitung.de/kritische-betrachtung-116884/):</u>

<table>
<tr><th>Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><th colspan="2">Vitamin-D-Spiegel</th><th>Klassifizierung</th></tr>
<tr><td>ng/ml</td><td>nmol/l</td><td></td></tr>
<tr><td>< 5</td><td>< 12,5</td><td>schwerer Mangel</td></tr>
<tr><td>5 bis 10</td><td>12,5 bis 25</td><td>ausgeprägter Mangel</td></tr>
<tr><td>10 bis 20</td><td>25 bis 50</td><td>leichter Mangel</td></tr>
<tr><td>30 bis 50</td><td>75 bis 125</td><td>Normbereich</td></tr>
<tr><td>70 bis 150</td><td>175 bis 375</td><td>Überdosierung</td></tr>
<tr><td>> 150</td><td>> 375</td><td>Intoxikation</td></tr>
</table>
Quelle: Pharmazeutische Zeitung

Um die immunmodulatorische Wirkung von Vitamin D zu nutzen, streben erfahrene und seriöse alternativmedizinisch arbeitende Therapeuten deutlich höhere Blutspiegel an. Diese Studie ist daher nicht nur wegen zu geringer Fallzahlen ungeeignet, eine Wirkung nachzuweisen.
</td></tr>
<tr><td>A9 Überblick
S. 4</td><td>
<u>Textstelle:</u>

Möglichkeiten zum Umgang mit der Erkrankung sind unter anderem:

• Energiemanagement: Dabei soll man lernen, Belastungen so zu dosieren, dass sich die Beschwerden möglichst nicht verstärken. Aktivitäten werden angepasst, damit sich die dafür nötige Anstrengung in bestimmten Grenzen hält (sogenanntes „Pacing“, englisch für „Geschwindigkeit anpassen“).
• Aktivierung: Hier liegt der Schwerpunkt darauf, unter ärztlicher und physiotherapeutischer Betreuung die körperlichen Belastungen schrittweise und langsam zu steigern. Dabei ist es wichtig, die Belastungen so anzupassen, dass sich die Beschwerden nicht verschlechtern.

<u>Anmerkung:</u>

Diese beiden Empfehlungen widersprechen sich. Energiemanagement (Pacing) bedeutet, die Belastung an wechselnde, instabile Tagesformen anzupassen. Dies schließt eine zielgerichtete, wenn auch noch so kleine Steigerung von Aktivität aus.
</td></tr>
</table>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
A9 Behandlung S. 2	Textstelle, stellvertretend für viele andere gleichlautende Stellen: **Was ist bei körperlicher Aktivität zu beachten?** … *Eine Aktivierung plant – und beobachtet – man deshalb am besten in Abstimmung mit ärztlichen oder physiotherapeutischen Fachkräften, die sich mit dem Krankheitsbild ME/CFS auskennen. …* *Wichtig ist: Anzeichen für eine Verschlechterung von Beschwerden sollten ernst genommen werden, um rechtzeitig darauf reagieren zu können.* <u>Anmerkung:</u> Lediglich eine subtile Körperwahrnehmung der Patientin und ihre Erfahrung mit bisherigen ähnlichen Belastungssituationen – abgestimmt auf die jeweilige Tagesform - können das zumutbare Maß einer Belastung bestimmen. Die Körperwahrnehmung zum Zeitpunkt der Belastung kann aber auch ganz im Stich lassen. Die Verschlechterung tritt bei PEM verzögert auf. Weder die Patientin noch Ärztin oder Therapeut können daher zum Zeitpunkt der Belastung vorhersagen, welches Maß sicher noch nicht zu einer Zustandsverschlechterung führen wird. Von gezielter Belastungssteigerung („Training“) ist dringend abzuraten.
A9 Behandlung S. 4	<u>Textstelle:</u> ***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* <u>Anmerkung:</u> Im Bereich der Alternativ- und Komplementärmedizin gibt es wissenschaftlich fundierte Therapieansätze, die zu einer Zustandsverbesserung bei ME/CFS führen können (s.o., allgemeiner Kommentar). Seriös arbeitende Alternativ- oder Komplementärmedizin muss von unseriösen Heilsversprechern unterschieden werden. Sollten wissenschaftliche Nachweise für die eine oder andere Therapie noch nicht erbracht sein, ist das nicht gleichbedeutend damit, dass diese Therapie unwirksam sein muss. Bei einer Erkrankung wie ME/CFS, die so viele

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Rätsel aufgibt und für die es in der herkömmlichen Medizin bisher keine Therapie gibt (außer symptomorientierter Therapie) ist Offenheit für Erfahrungen in anderen medizinischen Bereichen notwendig. Es ist jedenfalls unseriös, hier lediglich vor möglichen unerwünschten Wirkungen zu warnen.
A9 Unterstützung im Alltag S. 3	Textstelle: *Je nach Situation stehen neben Hilfsmitteln verschiedene Versorgungsleistungen zur Verfügung: …..* Anmerkung: Mangels Fehlbegutachtung durch ungeeignete Gutachter werden diese zustehenden Hilfsmittel und Versorgungsleistungen häufig nicht gewährt. So müssen Betroffene oftmals gerichtlich klagen und bleiben schlimmstenfalls sich selbst überlassen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

Stellungnahme 27.11.2022

Der IQWiG Vorbericht beschreibt in vielen Punkten zutreffend die katastrophale Situation der ME/CFS-Betroffenen. Für diejenigen, die z.T. in ihren abgedunkelten und abgeschirmten Zimmern verschwunden sind, bedeutet das, dass sie endlich öffentlich wahrgenommen und gesehen werden. Vielen Dank dafür!

Leider wird mit der Empfehlung zu einem *„Nutzen zweier Therapien – für einen Teil der Betroffenen“* dieses Vertrauen sofort wieder verspielt. Der IQWiG-Leiter Jörg Windeler erwähnt in der Pressemitteilung selbst schon die Diskrepanz zwischen der Empfehlung zur Graded Exercise Therapy (GET) und der täglichen Erfahrung der Betroffenen mit *„Berichten über deutliche Zustandsverschlechterungen“*. Mehrere internationale wissenschaftliche Stellungnahmen zur Gefährlichkeit von GET bei ME/CFS-Betroffenen mit Post Exertional Malaise (PEM) wurden bereits publiziert (s. Stellungnahmen der Patientenorganisationen mit Literaturverweisen). Statt diese Diskrepanz anhand dieser Publikationen selbst aus dem Weg zu räumen, überlässt es das IQWiG jetzt jedoch den Betroffenen, wissenschaftlich Stellung zu nehmen.

Beispielhaft wird hier die Pressemitteilung kommentiert. Zu dem Vorbericht schließe ich mich den ausführlichen wissenschaftlichen Stellungnahmen der Patientenorganisationen ausdrücklich und vollumfänglich an. Weitere detaillierte Anmerkungen zum Vorbericht sind im Formular (n21-01_stellungnahme 2022-11-07 SCH) vermerkt.

Pressemitteilung

Die zentrale Aussage der Pressemitteilung müsste lauten, dass Zigtausend schwer kranke Menschen ohne medizinische Hilfe, ohne soziale Versorgung und ohne jegliche soziale Teilhabe sind. Stattdessen wählt der IQWiG-Leiter Jürgen Windeler die – auch nach seiner eigenen Auffassung - umstrittenste Aussage des Vorberichts, die durch den Alltag der Kranken täglich widerlegt wird.

- Windeler spricht von *„Mängeln dieser Studien, etwa vagen Beschreibungen der Intervention oder nicht regelgerecht erhobenen Endpunkten, (und dass) alle Schlussfolgerungen auf dieser Basis unsicher (sind).“*
- *„Uns ist bewusst, dass gerade die GET in weiten Teilen der Selbsthilfeszene einen miserablen Ruf hat. Es gibt Berichte über deutliche Zustandsverschlechterungen …“*

Dennoch wird diese mangelhafte Studie mit unsicheren Schlussfolgerungen über die äußerst schmerzlichen Erfahrungen der Betroffenen gestellt – und sogar in der Pressemitteilung als zentrale Aussage hervorgehoben (s.o.). Die Aussage, dass bei GET *„längerfristig … kein Nachteil zu erkennen“* ist, steht im Widerspruch zu den Berichten über deutliche und irreversible Zustandsverschlechterungen.

- *„Für die Graded Exercise Therapy zeigen sich in mehreren patientenrelevanten Endpunkten statistisch signifikante, aber sehr kleine Vorteile gegenüber der Standardtherapie. … . Insgesamt gibt es sowohl kurz- als auch mittelfristig einen Anhaltspunkt für einen Nutzen der GET im Vergleich zur Standardbehandlung. Längerfristig ist wiederum weder ein Vor- noch ein Nachteil zu erkennen.“*

Hier geschieht genau das, was im Vorbericht sehr deutlich als alltägliche leidvolle Praxis der Betroffenen zu Tage kommt: sie werden mit ihren Erfahrungen nicht ernst genommen und man begegnet ihnen eben nicht auf Augenhöhe. Diese Einstellung wird auch durch die verbale Entgleisung in dem Begriff „Selbsthilfeszene“ belegt. Hier wird massiv das Vertrauen der Betroffenen zerstört, denen der Bericht eigentlich helfen soll.

Weitere Diskrepanzen bzgl. GET allein in der Pressemitteilung finden sich in folgenden Aussagen:

„*Wenn aber jemand eine solche Therapie ablehnt oder wegen einer Zustandsverschlechterung abbrechen möchte, ist das selbstverständlich zu respektieren*.“ Diese Aussage beweist ein großes Unverständnis des Symptoms PEM:

- Die Zustandsverschlechterung tritt bei PEM definitionsgemäß verzögert auf – weder außenstehende Therapeuten noch der Patient selbst können zum Zeitpunkt einer Belastung sicher vorhersehen, wann das Maß überschritten ist.
- Wenn die Zustandsverschlechterung in Kauf genommen wurde und bereits eingetreten ist, kann das eine irreversible Verschlechterung bedeuten. Bei einem notwendigen Abbruch ist der Weg in die Pflegebedürftigkeit vielleicht schon beschritten.

„Daher möchte ich dieses Ergebnis hier weiter einordnen. Erstens haben an den Studien nur leicht bis moderat erkrankte Personen teilgenommen. Inwieweit deren Ergebnisse auf schwer Erkrankte übertragbar sind, ist fraglich. …“

- Wer bei schwer an ME/CFS Erkrankten über eine Aktivierungstherapie nachdenkt und sie ihnen dann zumutet, ist im Begriff schwere Körperverletzung zu begehen.
- Es ist äußerst wichtig – gerade auch zu Beginn der Erkrankung bei vielleicht noch leichter Ausprägung - durch Pacing eine Verschlechterung unbedingt zu vermeiden. GET ist hier kontraindiziert! Pacing und GET schließen sich gegenseitig aus (s. Anmerkung zu Vorbericht A9 Überblick S. 4).

„Bei vielen Therapieformen gilt, dass sie manchen Betroffenen helfen können, anderen aber nicht. … Dennoch kann es sein, dass wir dem Wirkstoff einen Anhaltspunkt für einen Nutzen zusprechen, weil die Vorteile im Mittel überwiegen.“

- *„Statistisch signifikante, aber sehr kleine Vorteile“* anhand einer fehlerhaften Studie sind etwas anderes als *„Vorteile, die im Mittel überwiegen*“. Wenn GET ein Medikament wäre, wäre es längst aus dem Verkehr gezogen. Die Nebenwirkungen sind hier so groß, dass sie keinesfalls in Kauf genommen werden dürfen.

Die Erkrankung ME/CFS sprengt einige Vorstellungen von dem, was man bisher über Erkrankungen gewusst und gedacht hat. Deshalb ist es außerordentlich wichtig, dass Wissenschaftler, die ein Urteil über ME/CFS abgeben, dies nicht nur „theoretisch“ tun, sondern sich auch im persönlichen Kontakt mit Betroffenen selbst ein Bild vom Alltag dieser Erkrankung machen. Erst so werden Objektivität und Neutralität ermöglicht, da die Perspektive der Betroffenen sonst unberücksichtigt bleibt.

Dr. Sabine Schütz

A.2.35 Sell, Silke

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Sell, Silke
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:** ☒ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
Bezüglich der Aussage, dass die Ursache für CFS/ME sowie Long-Covid nicht bekannt sei, widerspreche ich, denn in der Alternativmedizin behandelt man solche Syndrome, die nicht vorwiegend psychisch bedingt sind, bereits viele Jahre kausal-therapeutisch, also orthomolekular.
Diese Symptomatiken sind in den meisten Fällen die Folge sekundärer Mitochondriopatien - "Mt-Schäden, die durch äußere Einflüsse erzeugt wurden." [1] Also vorwiegend durch negative Umwelteinflüsse hervorgerufen, wie Psychostress, Infektionen, Impfungen, Medikamenteneinnahmen oder auch einer ungesunden Lebensweise mit Umweltgiften, Schwermetallen, chronischen Entzündungen, Kohlenhydrat- und Zuckerreiche sowie Vitamin- und Spurenelementarme oder auch vegetarische Kost. Umweltbelastungen zwingen die Mitochondrien in die Knie, sodass die verfügbare Energie nur noch für das Funktionieren lebenswichtiger Organe ausreicht, sodass die betroffenen Personen mehr vegetieren als das sie leben. Infolge verstärkt sich diese Symptomatik noch, weil der Patient durch seine Einschränkung erst recht nicht mehr gesund lebt und der Organismus gerade in dieser Phase aktiv unterstützt werden müsste. Deshalb verstärken sich die Kompenenten; das Defizit an Mikronährstoffen, wie Vitamin C, Zink, Magnesium, Chrom, Selen, B-Vitaminen und Kalium steigt an und kann durch die normale Ernährung nicht mehr abgedeckt werden. Aber auch eine ausreichende Versorgung mit Omega-3-Fettsäuren beschleunigt immens den Genesungsprozess. Ich möchte das Thema gar nicht weiter vertiefen und verweise deshalb an der Stelle auf die unter [1] erwähnte Literatur von Dr. sc. med. Kuklinski, Bodo, Dr. Schemionek, Anja; Mitochondrien-Therapie - die Alternative; AURUM-Verlag, denn hier geht man ab Seite 49 auf die kausale Behandlungsmethode differentierter ein und aus meiner Erfahrung heraus als primärer Betroffener der Mitochondriopatie, der sich dennoch vor einigen Jahren mit der Symptomatik Burnout auseinandersetzen durfte, um wieder zu genesen, teile ich nur mit, dass man mit etwas Durchhaltevermögen wieder topfit werden kann.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
z. B. 3.4 (S.16)	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

A.2.36 Streeck, Jesko

Stellungnahme zum VorberichtVorbericht

Berichtnr: N21-01

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]" auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
JESKO STRECK PHYSIOTHERAPEUT
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:** ☒ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
z. B. 3.4 (S.16)	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

Sehr geehrte Damen und Herren,
mein Name ist Jesko Streeck.
Ich bin Physiotherapeut. Ich arbeite seit 2021 im Bereich von Long COVID.
1
Wie Sie wissen, ist durch Long COVID die Zahl der Fatigue Patienten deutlich gestiegen. Leider unterscheidet sich die Fatigue bei Long COVID deutlich zur klassischen Fatigue bei onkologischen Erkrankung oder MS Erkrankung.

Leider gibt es in Deutschland kein klassisches Screening Verfahren welches dies in dem Bereich der Fatigue berücksichtigt.
Zur Problematik: Long COVID Patienten erleiden sekundären ein Distress Syndrom. 3
Im Unterschied zum Distress Syndrom bei Asthma hat nicht jeder nun COVID Patient Atemnot. D.h. die Betroffenen fallen mit der Sauerstoffsättigung ab. Jedoch ohne Dispnoe. Dadurch fahren Sie im Rahmen einer Fatigue noch schneller in die Erschöpfung. Deswegen gehört eine Sauerstoffsättigungsüberprüfung in die aktuelle Untersuchung und Behandlung von einer Fatigue Behandlung hinzu.
Leider ist es so, dass ähnlich wie beim Distress Syndrom oder bei der klassischen PEM, dass durch Visuelle Reize oder auch körperliche Reize die O2 Sättigung sekundär abfällt. Das hat zur Folge, dass diese Patienten noch schneller in die Fatigue rein rutschen. In der Therapie haben sich Atemtherapie sowie sekundär Sauerstoff als hilfreich erwiesen.

Eine weitere Problematik der Untersuchungen /Therapie dass viele Patienten gar nicht gescreent sind im Rahmen der Fatigue. Dem entsprechend fehlen noch mehr Untersuchungsparameter in die klassische Therapie. Es gibt Leitlinien oder auch Befragungsbögen, die aber ein Distress Syndrom nicht ausschließen. 2
Somit gibt es eine Vermischung von Erschöpfungspatienten die vielleicht gar nicht im Rahmen der Fatigue reinpassen. Hier bedarf es auch Verbesserungsstrategien diese Patienten von den klassischen Fatigue oder chronisch Fatigue Patienten zu differenzieren.
Viele Patienten die bei mir in Behandlung sind, können mit dem Pacing auch nichts anfangen. Hier hat sich ein individuell gestalteter Stundenplan sehr hilfreich erwiesen. Die 4P Regel soweit sie berücksichtigt wird ist ein großer Gewinn.
Stolperstein ist die fehlende Einteilung im Flaggensystem. Das nicht erkennen der schwarzen Flagge reißt die Patienten sehr schnell zu Beginn in die tiefere Problematik. Dementsprechend fehlt es in Deutschland, dass eine Überprüfung über das Flaggensystem stattfindet. 5

Die Folgen: diese Patienten landen häufiger in Rehas In den Krafttraining als Therapieform gewählt wird. 6
Die Patienten stürzt meistens nach der Reha noch mehr ab. Dies könnte man leicht vermeiden wenn eine Einteilung im Flaggensystem stattgefunden hätte. Ich hoffe dass diese Information Ihnen helfen und noch den Weg in die Stellungnahme finden.

Viele liebe Grüße! Jesko Streeck

1
https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/a-1770-3016
2
https://cfc.charite.de/fuer_aerzte/
3
https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/a-1494-3374
4
https://world.physio/sites/default/files/2021-09/WPTD2021-InfoSheet5-BreathingExercises-German-v1.pdf
5
https://eref.thieme.de/ebooks/2077977#/ebook_2077977_SL80032557
6
https://longcoviddeutschland.org/rehabilitation/

A.2.37 Stumpf, Klaus

Autorinnen und Autoren

- Stumpf, Andrea
- Stumpf, Klaus

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Klaus Stumpf
Andrea Stumpf
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:** ☒ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

[redacted]

Aus ersten Stellungnahmen zu dem vorliegenden Vorbericht müssen wir den Schluss ziehen, dass die Expertise von Frau Prof. Scheibenbogen als international renommierter ME/CFS-Expertin keine Berücksichtigung fand. Dies erscheint uns in keinster Weise erklärlich.

In der Sache selbst, nehmen wir ebenfalls Bezug auf erste Ausführungen von Patient:innenorganisationen wie z.B. Deutsche Gesellschaft für ME/CFS. Danach beinhaltet der Vorbericht allem Anschein nach veraltete und wissenschaftlich nicht fundierte Sichtweisen zu Therapiemaßnahmen wie GET und CBT. Auch international tätige Organisationen wie bspw. EMEC weisen auf diesen Umstand hin.

[redacted] Die Erfolge von Frau Prof. Behrends, die sich auf die symptomorientierte Behandlung von an ME/CFS erkrankten Kindern und Jugendlichen spezialisiert hat, sind der beste Beleg für diese Annahme. Gerade zu Beginn der Erkrankung ist das Achten und Einhalten der eigenen Energiereserven der bislang einzige und beste Weg, die Krankheit nicht zu chronifizieren.

[redacted]

Als besonders schädlich hat sich der auf ärztliche Verordnung erfolgte Aufenthalt in einer Reha-Klinik erwiesen. [redacted] Heute müssen wir uns den Vorwurf machen, dem Folge geleistet zu haben. [redacted] Die Erklärung war, dass es nur einiger Zeit bedürfe, bis sich die positiven Wirkungen des Aktivierens zeigen würden.

[redacted]

Vor diesem Hintergrund bitten wir darum, den Vorbericht unter Einbezug der o.g. Medizinerin sowie unter Berücksichtigung des aktuellen Kenntnisstandes zu der Erkrankung zu überarbeiten.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
z. B. 3.4 (S.16)	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

A.2.38 Thoma, Frederik

Stellungnahme zum VorberichtVorbericht

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Thoma, Frederik
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:** ☒ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sehr geehrte Mitarbeitende des IQWIG,

in ihrem „Vorbericht: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)“ kommen Sie leider auf Basis der sehr schlechten Studienlage bei ME/CFS in mehreren Punkten zu Ergebnissen, die nicht nachvollziehbar und in meinen Augen falsch sind.

Das sind insbesondere:

- die Empfehlung von den Therapiemethoden **GET und CBT** sowie
- die geringe **Prävalenz** (70.000 in Deutschland).

Da der Bericht des IQWIG die Behandlung von Patient*innen und die Forschungsförderung in den nächsten 5-10 Jahren entscheidend beeinflussen wird, hängt das Schicksal vieler Menschen davon ab. Mit einer fälschlicherweise zu gering eingeschätzten Prävalenz wird es nicht genug qualifizierte Anlaufstellen für die Patient*innen geben.

Und mit der Empfehlung von GET und CBT können im schlimmsten Fall weiterhin Menschen zu einer schädlichen Behandlung gedrängt oder gezwungen werden. (Die Erwerbsminderungsrente wird erst gestattet, wenn Patient*innen einen Reha-Versuch (ohne Abbruch) unternommen haben. Somit dient die Erwerbsminderungsrente in der Praxis regelmäßig als Druckmittel gegen die Patient*innen. Andere bekannte Druckmittel sind zum Beispiel der Entzug des Sorgerechtes bei Erkrankten Kindern[1]). Ein weiteres Problem ist der Zwang zu Aktivität beispielsweise durch die Schulpflicht.[2]

Vor diesem Hintergrund bitte ich Sie, ihren Vorbericht noch einmal gründlich zu überprüfen und die gegebenen Stellen zu korrigieren.

Mit freundlichen Grüßen
Frederik Thoma

PS: Die Referenzen in diesem Dokument sind per URL frei verfügbar und werden daher nicht angehängt.Die Anforderung, dass der Volltext für Referenzen mitgeliefert werden muss **und** die Rechte zur Veröffentlichung derselben vorliegen müssen ist angesichts der gängigen Publikations-Praxis unrealistisch, widersprüchlich und sehr hinderlich für die Zusammenarbeit mit dem IQWIG.
Eine Respektvoller Umgang mit der Öffentlichkeit und insbesondere Patient*innen sieht anders aus und wäre sehr wünschenswert.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
Kapitel 6, Umgang mit kritischen Anmerkungen zu ME/CFS-Studien (S. 156 f.)	Textstelle im Vorbericht: ***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 Nutzenaussagen des vorliegenden Berichtes zur CBT bzw. GET als Add-on-Therapie zur fachärztlichen Standardversorgung. Bei den Nutzenbewertungen des IQWiG werden zugrunde liegende Hypothesen über Wirkungsmechanismen bei der Bewertung von Nutzen und Schaden regelhaft nicht berücksichtigt. Stellungnahme: Dass das IQWIG nicht die zugrunde liegenden Hypothesen über Wirkungsmechanismen zur Bewertung von Nutzen und Schaden berücksichtigt, ist nicht nachvollziehbar und ein Fehler. Anlässlich der sehr schlechten Studienlage zu den Therapieoptionen bei ME/CFS sollten die gesicherten Erkenntnisse zum Krankheitsmechanismus, insbesondere die Post-exertional Malaise (PEM), berücksichtigt werden, um die Plausibilität der Therapien zu prüfen und eine Risikoabschätzung vorzunehmen. „ 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 „Absturz“ oder „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.“ (Vorbericht IQWIG, S. 6) Bei der Therapiemethode GET soll eine körperliche Aktivierung stattfinden, die mit der Zeit immer weiter gesteigert wird. Hier ist unter Berücksichtigung von PEM und einer niedrigen Überlastungsschwelle davon auszugehen, dass diese Überlastungsschwelle durch die gesteigerte körperliche Aktivierung überschritten wird und es zu „Crashs“ kommt. Die Crashs können nachhaltige Verschlechterungen der Gesundheit nach sich ziehen. Daher birgt diese Therapie ein sehr hohes Schadensrisiko. Bei der Therapiemethode CBT wird Patient*innen beigebracht, die Symptome zu ignorieren oder zu übergehen. So nehmen sie weniger oder keine Rücksicht mehr auf ihre Überlastungsschwelle und daher ist auch hier davon auszugehen, dass es zu einer Überlastung mit folgendem Crash kommt. Auch hier gilt: Die Crashs können nachhaltige Verschlechterungen der Gesundheit nach sich ziehen. Daher birgt diese Therapie ein sehr hohes Schadensrisiko.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	*Sollte diese Argumente aus Sicht des IQWIG nicht ausreichend durch die Literatur gestützt sein, sollte es trotzdem aufgrund der starken Evidenz für PEM und der großen Unterstützung durch Patient*innen-Umfragen und -Organisationen bei der Einschätzung des Risikos von GET und CBT berücksichtigt werden.* In meinen Augen ist es unter Betrachtung des Gesundheitsrisikos, der starken Evidenz für PEM, der schwachen Evidenz für CBT und GET sowie der unsauberen wissenschaftlichen Arbeit der PACE-Studienautor*innen nicht möglich, eine Empfehlung zu GET und CBT auszusprechen. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> ***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. Die fehlende Evidenz zu Verbesserungen der neurologischen, immunologischen, vegetativen und stoffwechselrelevanten Beeinträchtigungen der ME/CFS durch die Therapiemethoden GET un CBT schwächt die Aussagekraft für die Wirksamkeit bzw. den reduzierten Schaden weiter. Unter Berücksichtigung des zentralen Krankheitsmechanismus der PEM ist die Gefahr der Überlastung mit anschließendem Crash, was immer eine dauerhafte Verschlechterung des Krankheitszustands zur Folge haben kann, sehr hoch: • Bei GET sorgt die Therapie durch die gesteigerte körperliche Aktivierung für ein Überschreiten des krankheitsbedingt geringen Überlastungsniveaus. • Bei CBT sorgt die Therapie durch das Ignorieren oder Umdeuten der Symptome und Schmerzen, welche sonst üblicherweise als „Warnsignale" des Körpers dienen, dazu, dass die Patient*innen sich weniger einschränken. So kommt es auch hier zu einem Überschreiten des krankheitsbedingt geringen Überlastungsniveaus. Aufgrund der schlechten Evidenz zu den Therapiemethoden CBT und GET und des erheblichen Gesundheitsrisikos, welches aus dem gut belegten Krankheitsmechanismus PEM ableitbar ist, ist von der Verwendung von GET und CBT bei ME/CFS abzuraten.
Kapitel 6, Fehlende Angaben zu möglichen Schäden wie induzierter PEM (S.151f)	<u>Textstelle im Vorbericht:</u> **Fehlende Angaben 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. Da jedoch die Ergebnisse zu den Endpunkten Fatigue, Schlafqualität, körperliche Funktion und psychischer Status in Richtung eines Vorteils für die beiden Interventionen tendieren, ist nicht davon

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	auszugehen, dass sich mögliche nicht dokumentierte ME/CFS-spezifische Schadensereignisse wesentlich auf diese Endpunkte ausgewirkt haben und die Richtung der beobachteten Ergebnisse damit in Gänze infrage gestellt werden können. Hätten sich ME/CFS-spezifische Schadensereignisse, insbesondere PEM, aufgrund der Intervention gehäuft gezeigt, ist anzunehmen, dass sich dies auch negativ auf die beobachteten Ergebnisse ausgewirkt hätte und sich keine Vorteile bspw. bei dem Endpunkt Fatigue hätten erkennen lassen können." <u>Anmerkung</u>: Hier wird nach Heranziehen von Hinweisen mit sehr schwacher Evidenz angenommmen, dass es keine Schäden aufgrund von PEM nach GET und CBT gab. Diese Aussage steht fundamental im Widerspruch zu den Berichten von Menschen, die starke Schäden aus aktivierenden Therapien davongetragen haben.[3] [4] Da diese Schäden durch den mit starker Evidenz belegten Krankheitsmechanismus PEM erklärt werden können und sogar zu erwarten sind, ist die vom IQWIG getätigte Annahme nicht nachvollziehbar und auch nicht haltbar. Das Ignorieren der Patient*innen-Berichte und des zentralen Krankheitsmechanismus im Bezug auf das Gesundheitsrisiko ist im Fall von nicht vorhandenen expliziten Studien-Daten nicht rechtfertigbar. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> 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. PEM ist ein zentraler Krankheitsmechanismus und wurde trotz der Wichtigkeit des Mechanismus und den Berichten von Patient*innen, die starke Schäden aus aktivierenden Therapien davongetragen haben, nicht festgehalten. Es ist aufgrund des gehäuft schlechten wissenschaftlichen Vorgehens in der PACE-Studie nicht auszuschließen, dass die Nicht-Erfassung von Daten zu PEM bewusst gewählt wurde, um ein positives Studienergebnis herbeizuführen. Ohne die fehlenden Angaben zu Schäden wie induzierter PEM muss daher von den Therapiemethoden CBT und GET abgeraten werden.

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

---

1 Kinder und Jugendliche – ME/CFS Freiburg, URL: https://mecfs-freiburg.de/pages/kinder-und-jugendliche.html, insbesondere der eingerahme Abschnitt „Aus einem Schreiben einer verzweifelten Mutter an einen Politiker".

2 Rowe Peter C., Underhill Rosemary A., Friedman Kenneth J., Gurwitt Alan, Medow Marvin S., Schwartz Malcolm S., Speight Nigel, Stewart Julian M., Vallings Rosamund, Rowe Katherine S. 2017: *Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Diagnosis and Management in Young People: A Primer,* DOI: 10.3389/fped.2017.00121, URL: https://doi.org/10.3389/fped.2017.00121

3 Vgl.: Berichte von Mitgliedern der Deutschen Gesellschaft für ME/CFS, URL: https://www.mecfs.de/aktivierung-bei-mecfs/.

4 Vgl. Betroffenenberichte in der Stellungnahme des Netzwerks ME/CFS Baden-Württemberg.

A.2.39 Vink, Mark

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Mark Vink, Facharzt für Allgemeinmedizin und Versicherungsmedizin, selbständiger Forscher, ME-Experte
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:** ☒ **als Privatperson**

Stellungnahme zur dem Vorbericht der IQWiG über ME/CFS

26. November 2022

Sehr geehrtes IQWiG,

hierbei sende ich Ihnen meine Stellungnahme auf Ihren Vorbericht mit dem Titel „Myalgische Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): aktueller Kenntnisstand“ übermittle, in dem Sie festgestellt haben das “für Patientinnen und Patienten mit leichtem bis moderatem ME/CFS-Schweregrad ließ sich in den Nutzenbewertungen auf Basis von jeweils 2 randomisierten Studien für einen kurz- und mittelfristigen Zeitraum ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) für einen Nutzen sowohl der CBT als auch der GET im Vergleich zur fachärztlichen Standardversorgung (SMC) feststellen.”

In dieser Antwort werde ich zeigen, dass es viele Probleme mit den Studien gibt, die verwendet wurden, um zu dieser Schlussfolgerung zu gelangen. Nach dem Lesen des Vorberichts habe ich jedoch den Eindruck, dass der Vorbericht drei (und nicht zwei) randomisierte kontrollierte Studien verwendet hat, um zu dem Schluss zu kommen. Diese drei Studien waren Janse 2018 (Janse et al., 2018), die PACE-Studie von White et al. (2011) und die GETSET-Studie von Clark et al. (2017).

Ich werde die Probleme mit diesen Studien erörtern, darunter das Verlassen auf subjektive Ergebnisse in nicht verblindeten Studien, Response-Shift-Bias, starke Treue Verzerrung gegenüber den Therapien, schlecht konzipierte und schlecht abgestimmte Kontrollgruppen, fehlende Verbesserung der Lebensqualitäts-Scores, Mangel der objektiven Verbesserung, geringe bis sehr geringe Therapietreue und negative Auswirkungen auf den Berufs- und Arbeitsunfähigkeit Status, ausführlicher in dieser Antwort.

Darüber hinaus sind beide Behandlungen und insbesondere die Aktivierungstherapie (GET oder graded exercise therapy) schädlich und sollten daher nicht angewendet, verschrieben oder empfohlen werden.

Schließlich entsprechen die Definitionen von CBT und GET, wie sie in Ihrem Vorbericht verwendet werden, nicht der Definition von CBT und GET für ME/CFS. Das bedeutet, dass die Studien, die zur Untermauerung der Empfehlung des Vorberichts herangezogen wurden, CBT und GET im Sinne des Vorberichts nicht untersucht haben. Folglich liefern diese Studien keine Beweise zur Unterstützung von CBT und GET, wie sie vom Vorbericht definiert werden.

Inhaltsverzeichnis

1. Analyse der drei Studien und des Vorberichts
1.1 (falsche) Definition von CBT und GET
1.2 Verzerrung (Bias) (Zahlreiche Formen von Verzerrung zuGunsten der Therapien)
1.3 Auswahl von Patienten, die nicht an der untersuchten Krankheit leiden
(Kein PEM oder Post-exertional Malaise)
1.4 Probleme mit Wartelisten und fachärztlichen Kontrollgruppen (Kein adäquate Kontrollgruppen)
1.5 CBT-induzierte Verzerrung (Response-Shift-Bias)
1.6 Probleme mit der Chalder-Müdigkeitsskala (Chalder fatigue scale) (Unzuverlässiges Instrument)
1.7 Analyse der drei Studien
1.7.1 Janse 2018
1.7.2 Die GETSET-Studie
1.7.3 Die PACE-Studie
1.8 Depression (Patienten mit Depression sollten ausgeschlossen würden das aber nicht)
1.9 Patientenrelevante subjektive Ergebnisse
1.10 Lebensqualität und CFS-Symptomzahlwerte (Noch immer schwer behindert nach Therapie mit CBT und GET)
1.11 Objektive Ergebnisse (Keine Objektive Verbesserungen)
1.12 Beschäftigungsstatus (Negativeffekt von CBT und GET auf Beschäftigungs- und Arbeitsunfähigkeit Status)
1.13 Einhaltung der Therapie (Sehr geringe Einhaltung der Therapie)
1.14 Zustandsverschlechterungen wegen GET und CBT bei viele Patienten
1.15 Ausgeschlossen Studie (CBT und GET sind nicht wirksam)
1.16 Die aktualisierten NICE ME/CFS-Richtlinien (CBT noch GET führen zu Genesung und sind nicht effektiv; GET ist schädlich)

2. Abschließend

3. Literaturverzeichnis

1. Analyse der drei Studien und des Vorberichts

1.1 (falsche) Definition von CBT und GET

Der Vorbericht definiert CBT wie folgt.
"CBT (kognitive Verhaltenstherapie)
Die kognitive Verhaltenstherapie (CBT; cognitive behavioral therapy) beschreibt ein Psychotherapieverfahren, 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 Vermeidungsverhalten) und kognitive Umstrukturierung."

Der Vorbericht definiert GET wie folgt.
"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."

Die Behandlung von ME/CFS ist basiert auf dem kognitiven Verhaltensmodell (Surawy et al., 1995). Laut der PACE-Studie, die eine der 3 Studien des Vorberichts ist, geht dieses Modell davon aus, dass nach einer vom Körper ausgeheilten Virusinfektion „das Syndrom durch reversible physiologische Veränderungen der Dekonditionierung und Aktivitätsvermeidung perpetuiert wird. Diese Veränderungen führen dazu, dass die Dekonditionierung aufrechterhalten wird und ein erhöhtes Anstrengungsempfinden entsteht, was zu weiterer Inaktivität führt" (auf Englisch: "the syndrome is perpetuated by reversible physiological changes of deconditioning and avoidance of activity. These changes result in the deconditioning being maintained and an increased perception of effort, leading to further inactivity.").

Dieses Modell „betrachtet das chronische Müdigkeitssyndrom als reversibel und dass kognitive Reaktionen (Angst vor Aktivität) und Verhaltensreaktionen (Vermeidung von Aktivität) miteinander verbunden sind und mit physiologischen Prozessen interagieren, um Müdigkeit aufrechtzuerhalten" (auf Englisch: this model "regards chronic fatigue syndrome as being reversible and that cognitive responses (fear of engaging in activity) and behavioural responses (avoidance of activity) are linked and interact with physiological processes to perpetuate fatigue").
Nach diesem Modell können diese reversiblen Probleme gelöst und Patienten geheilt werden, indem sie mit CBT und GET behandelt werden.

Laut derselben PACE-Studie war „das Ziel der Behandlung [mit CBT], die Verhaltens- und kognitiven Faktoren zu ändern, von denen angenommen wird, dass sie für die Aufrechterhaltung der Symptome und Behinderung des Teilnehmers verantwortlich sind." Und „das Ziel der Behandlung [mit GET] war es, dem Teilnehmer zu helfen, allmählich zu angemessenen körperlichen Aktivitäten zurückzukehren, die Dekonditionierung umzukehren und dadurch Müdigkeit und Behinderung zu reduzieren" (auf Englisch: trial, "the aim of treatment [with CBT] was to change the behavioural and cognitive factors assumed to be responsible for perpetuation of the participant's symptoms and disability." And "the aim of

treatment [with GET] was to help the participant gradually return to appropriate physical activities, reverse the deconditioning, and thereby reduce fatigue and disability.”).

CBT für ME/CFS enthält jedoch ein Element von GET und ein Schlüsselmerkmal von GET ist das Teilnehmer Gezwungen werden um über ihre Grenzen zu gehen. Im GET-Handbuch für Teilnehmer der PACE-Studie wird den Teilnehmern gesagt, dass sie Symptome Schübe als „einen normalen Teil der Genesung von CFS/ME“ und nicht als Verschlechterung der Krankheit interpretieren sollen“ (auf Englisch: participants are told to interpret symptom flares as “a normal part of CFS/ME recovery” and not as a worsening of the disease” (Bavinton et al., 2004).

In der Patientenbroschüre der FINE-Studie (2005), der Schwester Studie der PACE-Studie, wird den Patienten gesagt, dass „Aktivität oder Bewegung Ihnen nicht schaden können“ und dass „medizinische Forschungsergebnisse zeigen: keine zugrunde liegende ernsthafte Erkrankung“. Aber auch, dass „Sie CFS aus eigener Kraft besiegt haben und wieder die Kontrolle über Ihren Körper haben werden.“ In dieser Broschüre heißt es auch: „Sie können keinen Rückfall erleiden, weil Sie jetzt wissen, wie Sie ihn bekämpfen können“ (auf Englisch: patients are told that “activity or exercise cannot harm you” and that “medical research evidence shows: no underlying serious disease.” but also that “you will have conquered CFS by your own effort and you will be back in control of your body again.” That booklet also states that “you cannot relapse because you now know how to combat it.”).

Allerdings, wie der Vorbericht vermerkt, „heute ist das Vorliegen einer PEM ein zentrales diagnostisches Kriterium“ wobei „die Symptome häufig schon nach leichten körperlichen oder geistigen Aktivitäten verschlimmern und dann tage- oder wochenlang anhalten können. Diese Symptomverschlimmerung nach Anstrengung wird Post-exertional Malaise oder PEM genannt.“

Die Konsequenz der oben beschriebenen Anwendung von CBT und GET ist, dass Patienten gezwungen werden ihre Grenzen zu überschreiten, da diese durch eine Dekonditionierung gemäß dem kognitiven Verhaltensmodell und nicht durch eine Grunderkrankung verursacht werden. Doch wenn Patienten dies tun, wie der Vorbericht feststellt, dann bekommen Patienten Symptomverschlimmerungen und Rückfälle. Und je größer diese Exazerbationen und Rückfälle sind, desto unwahrscheinlicher ist es, dass sich die Patienten davon erholen. Aber es ist diese Form von CBT und GET die in vielen Studien erprobt und getestet wurde, einschließlich der Studien, die vom Vorbericht verwendet werden, und nicht die vom Vorbericht beschriebene Form.

Soweit ich weiß, gibt es nur eine Studie, in der eine etwas andere Form von GET verwendet wurde. Bei dieser Studie handelte es sich um eine Analyse eines GET-Programms, das aus täglichem Training bei 50 bis 60 % der VO2max bestand, in der sportmedizinischen Abteilung eines niederländischen Krankenhauses. Die Sportmediziner dieses Krankenhauses haben dazu selbst eine Evaluationsstudie auf Niederländisch veröffentlicht (Van Berkel et al., 2012). Eine Analyse dieser Studie wurde kürzlich in einer englischen medizinischen Fachzeitschrift veröffentlicht (Vink und Vink-Niese, 2022). Van Berkel et al. berichteten über Abbrecherquoten im Laufe von 12 Monaten der Behandlung mit GET in diesem Krankenhaus von 33%, 59% und 72% nach 6, 9 bzw. 12 Monaten. Allerdings wurden 64 Patienten, die die Behandlung vor der dreimonatigen Untersuchung abgebrochen und die Behandlung nicht gerade begonnen hatten, nicht an eine andere Fachrichtung überwiesen wurden oder sich nicht erholt hatten, aus der Analyse ausgeschlossen. Wenn man jedoch die Wirksamkeit einer Behandlung und ihre Verträglichkeit bestimmen möchte, sollte man solche Patienten nicht

ausschließen. Wenn sie einbezogen worden wären, hätte die Abbrecherquote nach 6, 9 und 12 Monaten 55%, 73% bzw. 80% betragen. Zu Studienbeginn arbeiteten oder studierten 66,7% der Patienten in dieser Studie durchschnittlich 28,4 Stunden pro Woche. Dies weist darauf hin, dass viele Patienten in der Studie zu Beginn der Behandlung nur sehr leicht betroffen waren. Folglich erscheint es vernünftig anzunehmen, dass GET bei 50 bis 60% der Belastungskapazität eines Patienten auch für diese sehr leicht betroffene Patienten nicht sehr gut vertragen oder sicher war.

1.2 Verzerrung (Bias)
(Zahlreiche Formen von Verzerrung zuGunsten der Therapien)

Es gibt zahlreiche Faktoren, die eine erhebliche Verzerrung der Resultate in allen drei untersuchten Studien wahrscheinlich erscheinen lassen. Dabei begründen alle diese Faktoren eine Verzerrung zugunsten der Therapie Gruppe. Insbesondere gehört dazu: Kombination fehlender Verblindung und subjektiver Endpunkte.

Die Unzuverlässigkeit subjektiver Ergebnisse in nicht verblindeten Studien wurde ausführlich dokumentiert. Beispielsweise von Lilienfeld et al. (2014), die in ihrem Artikel mit dem Titel *Why Ineffective Psychotherapies Appear to Work: A Taxonomy of Causes of Spurious Therapeutic Effectiveness,* schlussfolgerten
dass sich nicht verblindete Studien nicht auf subjektive primäre Endpunkte stützen sollten, sondern entweder objektive primäre Endpunkte allein oder in Kombination mit subjektiven Endpunkte verwenden sollten als methodische Absicherung gegen irrtümliche Rückschlüsse auf die Wirksamkeit ohne deren Fehlen. Ihre Schlussfolgerung bestätigte die Schlussfolgerung aus dem BRANDO-Projekt (*Bias in Randomised and Observational studies*) (Savović et al., 2012), zu denen unter anderem der Stanford-Professor Ioannidis gehörte. Sie kamen zu dem Schluss, dass „so weit wie möglich klinische und politische Entscheidungen nicht auf Studien basieren sollten, in denen eine Verblindung nicht durchführbar ist und Ergebnismessungen subjektiv bewertet werden“, da eine fehlende Verblindung „mit einer durchschnittlich 13%-igen Übertreibung der Interventionseffekte verbunden ist“. „Deshalb sollten sich Studien, bei denen eine Verblindung nicht möglich ist, so weit wie möglich auf objektiv gemessene Ergebnisse konzentrieren“ (auf Englisch: BRANDO concluded that “as far as possible, clinical and policy decisions should not be based on trials in which blinding is not feasible and outcome measures are subjectively assessed” because lack of blinding is “associated with an average 13% exaggeration of intervention effects”. “Therefore, trials in which blinding is not feasible should focus as far as possible on objectively measured outcomes.”). Alle drei vom IQWiG herangezogenen Studien versäumten dies.

Weitere Verzerrungen wurden in diese Studien eingeführt wegen „einer starken Treue zur Therapie, [und] allem, was die Erwartungen und Hoffnungen der Teilnehmer erhöht … und Kontrollgruppen auf der Warteliste“ (auf Englisch: because of “a strong allegiance towards the therapy, [and] anything that increases expectations and hope in participants…and waiting list control groups”), und Gruppen ohne Behandlung oder eine große Diskrepanz zwischen der Anzahl der Behandlungen zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppen (Cuijpers und Cristea, 2016). Ein Teil des Problems der Treue Verzerrung bei psychologischen Therapien besteht insbesondere darin, dass Maßnahmen oft subjektiv sind und der Arzt den Patienten unbewusst dazu bringen kann, auf seine bevorzugte Therapie anzusprechen oder auf eine Therapie, die er für unwirksam hält, nicht anzusprechen. Beispielsweise ist das Vertrauen eines Therapeuten in die Therapie seiner Wahl für den Patienten mit ziemlicher Sicherheit wahrnehmbar, auch wenn dies nicht offen beworben wird (Dragioti et al., 2015). Im Allgemeinen tendiert in Studien, die mehr als einen Behandlungsansatz untersuchen, die von den Forschern bevorzugte Behandlung dazu, andere Behandlungen zu übertreffen (Luborsky et al., 1999; Luborsky et al., 2002;

Munder et al., 2012). Mehrere Faktoren können zu diesem Effekt beitragen, aber einer ist wahrscheinlich die Art und Weise, in der die nicht begünstigte Vergleichs Behandlung konzipiert und umgesetzt wird. Wenn eine Behandlung als Vergleichsbedingung verwendet wird, kann sie häufig in einer schwächeren Form implementiert werden, als wenn sie klinisch verwendet wird. Forscher glauben oft nicht an die Wirksamkeit der Kontrollbedingung (Wilshire, 2017). Folglich werden Behandlungen den Teilnehmern möglicherweise nicht mit gleicher Wahrscheinlichkeit zu einer Verbesserung geführt. Dies ist besonders wichtig, wenn die primären Endpunkte Selbstvorberichtsmaße sind, die stark von den Erwartungen der Patienten beeinflusst werden können. Schließlich kann die Begeisterung eines Forschers für eine bestimmte Behandlung auch dazu führen, dass er seine Ergebnisse überinterpretiert oder Einschränkungen übersieht (Lubet, 2017).

Bevor sie ihre Forschungen durchführten, waren White (Haupt Forscher der PACE-Studie und der GETSET-Studie) und Bleijenberg, ein Autor von Janse 2018, alle dafür bekannt, dass sie die Herangehensweise an die getestete Krankheit favorisierten. Diese Forscher sind starke Befürworter der „unhilfreichen Kognitionen“-Theorie von ME/CFS, die sie und andere Kollegen entwickelt und / oder aktiv gefördert haben. Wenn ihre Studien keine signifikante Verbesserung und Genesung durch CBT und / oder GET gezeigt hätten, hätte dies genau die Theorien der Reversibilität untergraben, denen die Forscher ihre Karriere gewidmet haben. Folglich war das Risiko einer latenten Verzerrung von Anfang an spürbar (Lubet, 2017).

Eine Studie von Vercoulen et al. (1997), zu dem auch der zuvor erwähnte Professor Bleijenberg gehörte, kam zu dem Schluss, „dass man bei der Verwendung von Selbst Vorbericht-Fragebögen als Maß für das tatsächliche Aktivitätsniveau sehr vorsichtig sein muss: [da] keiner der Selbst Vorbericht-Fragebögen starke Korrelationen mit dem Aktometer aufwies“ (auf Englisch: Vercoulen et al. concluded “that one has to be very careful with using self-reported questionnaires as measures for actual activity level: [as] none of the self-reported questionnaires had strong correlations with the Actometer”). Hinzu kommt eine geringe Korrelation zwischen objektiven und subjektiven Aktivitätsmessungen (Scheeres et al., 2009), nicht nur bei chronisch Kranken, sondern auch bei Gesunden (Van den Berg-Emons et al., 2011).

Wie aus der Reanalyse des geänderten Cochrane Exercise Review (Vink und Vink-Niese, 2020) hervorgeht, bestätigte die Analyse objektiver Ergebnisse aus drei CBT- und GET-Studien für ME/CFS die Unzuverlässigkeit subjektiver Ergebnisse in nicht verblindeten Studien, wie gezeigt durch die folgenden Beispiele:
In Jason et al. (2007) gab es zu Studienbeginn einen wesentlichen Unterschied in den subjektiven Werten der körperlichen Funktionsfähigkeit zwischen der Trainings- und der Kontrollgruppe, objektiv jedoch nicht (Sechs-Minuten-Gehtest oder 6MWT);
In Moss-Morris et al. (2005), verbesserte sich die körperliche Funktionsfähigkeit nach GET subjektiv um 30%, verschlechterte sich jedoch objektiv um 15% (CPET);
In der PACE-Studie zeigten die veröffentlichten individuellen Teilnehmerdaten, dass sich 20% der Teilnehmer, deren körperliche Funktion sich subjektiv verbesserte, objektiv verschlechtert hatten (6MWT) (FOIA-Anfrage an QMUL, 2016a und b; Vink und Vink-Niese, 2020).

Schließlich wurde während der nicht verblindeten PACE-Studie, die sich auf zwei subjektive primäre Endpunkte stützte, die Verzerrung weiter verstärkt, weil den Patienten ein Newsletter zugesandt wurde, in dem betont wurde, dass in den NICE-Richtlinien von 2007 „zu den empfohlenen Therapien kognitive Verhaltenstherapie, Aktivierungstherapie und Aktivität gehören Management“ (auf Englisch: “recommended therapies include Cognitive Behavioural Therapy, Graded Exercise Therapy and Activity Management” (PACE trial participants newsletter, 2008).

1.3 Auswahl von Patienten, die nicht an der untersuchten Krankheit leiden (Kein PEM oder Post-exertional Malaise)

Laut dem Vorbericht, „Heute ist das Vorliegen einer PEM ein zentrales diagnostisches Kriterium“ wobei „die Symptome häufig schon nach leichten körperlichen oder geistigen Aktivitäten verschlimmern und dann tage- oder wochenlang anhalten können. Diese Symptomverschlimmerung nach Anstrengung wird Post-exertional Malaise oder PEM genannt.“

Den Studien zufolge litten jedoch nur 91% (pdCBT) und 86% (odCBT) der Patienten in den Behandlungsgruppen im Janse 2018 an PEM.

Die GETSET-Studie verwendete modifizierte NICE-Kriterien aus dem Jahr 2007 und wählte Patienten aus, die „mindestens 4 Monate lang klinisch untersuchte, unerklärliche, anhaltende oder wiederkehrende Müdigkeit mit einem eindeutigen Beginn hatten, die zu einer erheblichen Verringerung der Aktivität geführt hat, und das heißt gekennzeichnet durch Post-exertional Malaise oder Post-exertional Müdigkeit nach der Belastung oder beides“ (auf Englisch: „at least 4 months of clinically evaluated, unexplained, persistent, or relapsing fatigue with a definite onset that has resulted in a substantial reduction in activity and that is characterised by postexertional malaise or fatigue, or both”). Dennoch ist Müdigkeit nach Belastung kein Merkmal von ME/CFS, sondern einfach eine normale physiologische Reaktion auf körperliche Betätigung. Die Studie verwendete auch die Fukuda-Kriterien (1994) und nur 68% der Patienten in der Behandlungsgruppe hatten gemäß diesen Kriterien ME/CFS. Nach diesen Kriterien ist PEM nur ein optionales Kriterium, sodass der Anteil der Patienten mit der untersuchten Erkrankung in dieser Studie wahrscheinlich weniger als 68% betrug.

In der PACE-Studie hatten 84% (CBT) und 82% (GET) der Teilnehmer PEM.

Folglich ist der Anteil der Teilnehmer, die nicht an der untersuchten Krankheit litten, in den Behandlungsgruppen in den 3 Studien wie folgt:

- 9% (pdCBT) und 14% (odCBT) im Janse 2018,
- 16% (CBT) und 18% (GET) in der PACE-Studie,
- mindestens 32% in der GETSET-Studie.

Warum die Studien diese Teilnehmer nicht ausgeschlossen haben, ist unklar, da Teilnehmer, die nicht an der untersuchten Krankheit leiden, von einer ordnungsgemäß durchgeführten Studie ausgeschlossen werden sollten. Wenn Sie dies nicht tun, erhöht sich das Risiko, falsch positive Ergebnisse zu erhalten und die Wirksamkeit einer Behandlung zu überschätzen, da diese Patienten im Gegensatz zu ME/CFS-Patienten keine Probleme mit körperlicher Betätigung haben.

1.4 Probleme mit Wartelisten und fachärztlichen Kontrollgruppen (Kein adäquate Kontrollgruppen)

Folgendes schreibt das IQWiG zur Kontrollgruppe in Janse 2018.
“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.”

Beide Gruppen sind keine richtig gestalteten Kontrollgruppen, aber es gibt einen grundlegenden Unterschied zwischen einer Wartelisten-Kontrollgruppe und einer SMC-Kontrollgruppe. In einer SMC-Gruppe werden die Patienten im Rahmen der Studie einige Male durch einen Arzt

von der Studie gesehen. In der PACE-Studie erhielten Patienten in den CBT- und GET-Gruppen 17 bzw. 16 Therapiesitzungen, darunter drei Sitzungen mit fachärztlicher Versorgung (SMC), während Patienten in der SMC-Kontrollgruppe nur drei Sitzungen erhielten. In einer Kontrollgruppe auf der Warteliste erhalten Patienten jedoch keine Behandlung aus dieser Studie oder von einem Arzt aus der Studie. Wenn sie ein medizinisches Problem hätten, müssten sie zu ihrem Hausarzt gehen. Folglich ist SMC nicht dasselbe wie eine Warteliste-Kontrollgruppe.

Außerdem haben sich Patienten für eine Studie angemeldet, in der sie erwarten, im Gegenzug für ihre Teilnahme irgendeine Form von Behandlung zu erhalten. In einer Kontrollgruppe ohne Behandlung, SMC oder Warteliste müssen sie jedoch an einer Reihe von Untersuchungen teilnehmen, ohne dass sie einen direkten Nutzen für sich selbst haben. Diese Patienten werden enttäuscht sein, dass ihnen die Behandlung Vorteile verweigert wurden, die sie sich von der Teilnahme an einer Studie erhofft hatten. Die Zuordnung zu dieser Art von Kontrollgruppen kann die Überzeugung der Teilnehmer stärken, dass sie sich nicht verbessern werden, wodurch die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Verbesserung verringert wird. Darüber hinaus können sich Teilnehmer, die für diese Art von Kontrollbedingungen randomisiert wurden, im Vergleich zu Teilnehmern, die nicht an einer Studie teilnehmen, weniger als erwartet verbessern. Folglich kann nicht davon ausgegangen werden, dass subjektive Baseline-Follow-up-Unterschiede der natürliche Verlauf dessen sind, was ohne die Aufnahme von Patienten in die Studie aufgetreten wäre. Daher kann die Verwendung von Wartelisten-, SMC- oder Kontrollbedingungen ohne Behandlung dazu führen, dass die Wirksamkeit einer Behandlung überschätzt wird (Mohr et al., 2009).

Ein Cochrane-Review zu nicht-pharmakologischen Interventionen für funktionelle Syndrome, einschließlich CFS (14 der 21 RCTs verwendeten CBT) (Van Dessel et al., 2014) und eine aktuelle Metaanalyse von 33 RCTs zu mindfulness basierten Interventionen (Dunning et al., 2018), kamen beide nicht nur zu dem Schluss, dass die meisten Vorteile verschwinden, wenn eine aktive Kontrollgruppe anstelle einer Warteliste oder einer Kontrollgruppe ohne Behandlung verwendet wird, sondern auch, dass es Hinweise darauf gibt, dass die verbleibenden Effekte durch Voreingenommenheit und mehrere methodische Bedenken aufgeblasen werden, einschließlich hoher Abbrecherquoten und selektiver Verzerrungen bei der Stichprobenziehung. Diese Bedenken gelten auch für die 3 Studien des IQWiG-Vorbericht (Vink and Vink-Niese, 2019).

Eines der Grundprinzipien einer randomisierten Kontrollstudie besteht darin, dass die Teilnehmer in der Kontrollgruppe die gleiche Anzahl von Sitzungen, Betreuung und Aufmerksamkeit wie die Teilnehmer in der Behandlungsgruppe erhalten, um den Placebo-Effekt, die Regression zum Mittelwert und andere Formen von Verzerrungen und Störfaktoren angemessen zu korrigieren. Janse 2018 verwendete eine Wartelisten-Kontrollgruppe und die mediane Behandlungsdauer betrug 27 Wochen für beide iCBT-Erkrankungen, doch Patienten in der Kontrollgruppe erhielten 26 Wochen lang keine Behandlung. Die Autoren von Janse 2018 stellten selbst fest, dass „die Verwendung einer Warteliste Kontrollgruppe nicht auf unspezifische Therapie Faktoren kontrolliert und die externe Validität einschränkt“ (auf Englisch: “the use of a waiting-list control does not control for non-specific therapy factors and limits the external validity”).

Die GETSET-Studie verwendete eine SMC-Kontrollgruppe; 88% der Patienten in der GES-Behandlungsgruppe, die aus SMC mit zusätzlicher angeleiteter Aktivierungstherapie (GES) bestand, hatten drei oder vier Beratungssitzungen, 12 Wochen GES und darüber hinaus die gleiche Anzahl von SMC-Sitzungen während der Studie wie diese in der SMC-Kontrollgruppe. Folglich gab es in allen drei Studien einen großen Unterschied in der Anzahl der Sitzungen, der

Pflege und der Aufmerksamkeit, die die Teilnehmer zwischen den Behandlungs- und Kontrollgruppen erhielten, obwohl dies gleich sein sollte. Wenn ein Pharmaunternehmen diese Kontrollgruppen verwenden würde, würden die U.S. Food and Drug Administration (FDA) und die European Medicines Agency (EMA) niemals Medikamente oder Behandlungen genehmigen oder eine Behandlung als sicher und wirksam erklären. Dasselbe sollte geschehen, wenn Studien mit einer SMC- oder Wartelistenkontrollgruppe verwendet werden, um die Wirksamkeit psychologischer Behandlungen zu testen.

1.5 CBT-induzierte Verzerrung (Response-Shift-Bias)

Ein weiteres Problem bei Ergebnissen, die über Fragebögen in einer nicht verblindeten Studie bewertet werden, ist der „Response-Shift-Bias“. Dies tritt auf, wenn eine Intervention dazu führt, dass Teilnehmer ihren Bewertungsstandard in Bezug auf die gemessene Dimension ändern, wodurch der Therapeut (und häufig auch der Patient) fälschlicherweise zu dem Schluss kommt, dass die Behandlung gewirkt hat (Lilienfeld et al., 2014; Ghatineh und Vink, 2017). Diese Form der Voreingenommenheit ist in CBT-Studien für ME/CFS ein noch größeres Problem, da diese spezifische Form der CBT darauf abzielt, die Überzeugungen und die Wahrnehmung der Symptome der Teilnehmer zu verändern. Folglich kann ein besseres Ergebnis nach Beendigung der Behandlung einfach darauf zurückzuführen sein, dass ein Fragebogen anders als zu Studienbeginn beantwortet wurde. Die einzige Möglichkeit, dies zu korrigieren, besteht darin, objektive Ergebnisse zu verwenden.

1.6 Probleme mit der Chalder-Müdigkeitsskala (Chalder fatigue scale) (Unzuverlässiges Instrument)

Alle drei Studien verwendeten die Chalder-Müdigkeitsskala, aber leider gibt es viele Probleme damit. Einige seiner Hauptprobleme sind der Deckeneffekt (ceiling effect) und die Tatsache, dass es zwei offizielle Bewertungsmethoden gibt, aber wenn Sie von einer offiziellen Bewertungsmethode zur anderen wechseln, können Sie ein anderes Ergebnis erhalten, wie in der FINE-Studie (Fatigue Intervention by Nurses Evaluation Trial) (Wearden et al., 2010), die Schwesterstudie der PACE-Studie. FINE berichtete in ihrer ursprünglichen Veröffentlichung im Jahr 2010, ein Jahr vor der Veröffentlichung der PACE-Studie, unter Verwendung einer bimodalen Bewertung über einen Nulleffekt. Als sie jedoch ihre Bewertung in ihrem Folgeartikel von bimodal auf Likert-Bewertung änderten, konnten sie eine kleine, aber statistisch signifikante Verbesserung berichten (Wearden and Emsley, 2013). Dies ist von besonderer Bedeutung, da die PACE-Studie auch ihre Art der Bewertung von bimodal auf Likert geändert hat und es durchaus sein könnte, dass sie sie aus dem gleichen Grund wie ihre Schwesterstudie geändert haben, nämlich um einen Nulleffekt in einen positiven Effekt umzuwandeln. Bemerkenswert ist, dass Alison Wearden, die Hauptforscherin der FINE-Studie (Fatigue Intervention by Nurses Evaluation Trial), Mitglied des Lenkungsausschusses (Trial Steering Committee) der PACE-Studie war.

Ein weiteres großes Problem der Chalder-Müdigkeitsskala ist der Deckeneffekt (ceiling effect), der sich auf die Tatsache bezieht, dass Patienten, die zu Studienbeginn die maximale Punktzahl erreicht haben, sich nicht in ihren Punktzahlen widerspiegeln, wenn sie sich verschlechtern. In PACE hatten 44% der Teilnehmer zu Studienbeginn einen Likert-Score von 30-33. Wenn sich beispielsweise ein Teilnehmer mit einem Score von 33 bei 8 Items verschlechtern, aber bei drei verbessern würde, wäre er nicht um fünf verschlechtert, sondern um drei verbessert worden. Folglich war die Chalder-Müdigkeitskala ein sehr unzuverlässiges Ergebnismaß. Die Unzuverlässigkeit dieses Instruments und die Tatsache, dass es zu falsch-positiven Ergebnissen führen kann, wurde auch durch eine Studie aus dem Jahr 2003 zur Wirksamkeit der Bewegungstherapie bei SLE gezeigt (Tench et al., 2003). Diese Studie umfasste Professor White, den Hauptforscher von PACE. Es verglich die Wirksamkeit einer 12-wöchigen

Bewegungstherapie mit zwei anderen Interventionen (Entspannung und keine Intervention). Ich erwähne dies, weil sich die Chalder-Müdigkeitswerte nach GET im Vergleich zur Entspannung um 3 Punkte und im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Behandlung um 4 Punkte verbesserten. Dies ähnelt den Verbesserungen in der PACE-Studie, die laut Vorbericht die Wirksamkeit von CBT und GET bei leichtem und mittelschwerem ME/CFS belegte. Allerdings führte GET weder zu einer Verbesserung der anderen beiden Ermüdungsskalen, die in derselben Studie verwendet wurden (the fatigue severity score oder FSS, und der visuelle Analogskala (VAS)), noch zu einer objektiven Verbesserung (VO2-Peak) (Vink und Vink-Niese, 2020).

1.7 Analyse der drei Studien

1.7.1 Janse 2018

Diese Studie verwendete die Fukuda-Kriterien, aber sechs Patienten wurden mit weniger als vier CDC-Symptomen eingeschlossen (auf Englisch: six patients were included with less than four CDC symptoms"). Auch fünfundzwanzig Patienten begannen während der Studie mit einer anderen Behandlung für ME/CFS, wurden aber nicht von der Studie ausgeschlossen (auf Englisch: "twenty-five patients started another treatment for CFS during the study".). Allerdings sollten Patienten, die nicht an der untersuchten Krankheit leiden, von einer ordnungsgemäß durchgeführten Studie ausgeschlossen werden. Das Gleiche gilt für Patienten, die während einer Studie eine andere Behandlung beginnen, da dann nicht mehr festgestellt werden kann, ob eine Verbesserung auf die untersuchte Behandlung oder auf die neue Behandlung oder eine Kombination aus beidem zurückzuführen ist. Indem diese Patienten nicht ausgeschlossen wurden, wurde die Studie weiter verzerrt. Darüber hinaus ist das Hauptmerkmal der Erkrankung (PEM) nach den Fukuda-Kriterien nicht für die Diagnose erforderlich, sondern nur ein optionales Kriterium, was die Frage aufwirft, wie viele Patienten in der Studie tatsächlich die untersuchte Krankheit hatten.

Wenn wir uns die Behandlungsgruppen zu Studienbeginn genauer ansehen, dann deuten der Anteil der bezahlten Jobs von 65% (protokollgesteuerte CBT oder pdCBT) und 71% (CBT auf Abruf oder odCBT) und der Werte für die körperliche Funktionsfähigkeit von 62,4 (pdCBT) und 62,9 (odCBT) darauf hin, dass diese Patienten nur leicht betroffen waren. Tatsächlich wären Patienten mit diesen Werten für die körperliche Funktionsfähigkeit bereits in der PACE-Studie als genesen eingestuft worden, wofür ein Wert von 60 oder mehr erforderlich war.

Die folgenden Abbildungen deuten auch darauf hin, dass die Kontrollgruppe nicht richtig abgestimmt war und dass die Patienten in die Kontrollgruppe stärker behindert waren als in den anderen beiden Gruppen, was die Studie weiter verzerrt haben wird. Dauer der Beschwerden in Jahren, 4 (pdCBT), 4,5 (odCBT) und 6,5 (Warteliste Kontrollgruppe oder WL); Gesamt Beeinträchtigung 1452 (pdCBT), 1496 (odCBT) und 1608 (WL); klinisch relevante depressive Symptome 31% (pdCBT) und 29% (odCBT) und 41% (WL) sowie multiple Gelenkschmerzen 71% (pdCBT), 73% (odCBT) und 80% (WL). Andere Probleme mit dieser Studie werden an anderer Stelle in dieser Analyse diskutiert.

1.7.2 Die GETSET-Studie

In der GETSET-Studie hatten nur 68% in der Behandlungsgruppe (Aktivierungstherapie Selbsthilfe plus fachärztliche Versorgung oder GES; auf Englisch: "guided graded exercise self-help plus specialist medical care or GES") ME/CFS gemäß den Fukuda-Kriterien. In Wirklichkeit war es höchstwahrscheinlich sogar noch niedriger, da post-exertional Malaise, das Hauptmerkmal von ME/CFS, nach diesen Kriterien nur eine optionale Anforderung ist (Fukuda et al.,1994).

Zu Studienbeginn waren die Patienten seit 46 (23–114, GES) und 42 Monaten (25–99, SMC) krank und ihr körperliches Aktivitätsniveau betrug 120 (30–360, GES) und 185 Minuten pro Woche (75–570, SMC). Diese Zahlen deuten darauf hin, dass viele Patienten weniger als drei Jahre krank waren und eine Besserung oder Genesung einfach spontan sein könnte, da laut einer umfassenden Übersicht die Chancen auf eine spontane Genesung bei Patienten am höchsten sind, die weniger als drei Jahre krank waren (Vink und Vink-Niese, 2019). Auch waren diese Patienten, gemessen an ihrem Grad an körperlicher Aktivität, bestenfalls nur sehr leicht betroffen.

Laut der Studie selbst müssten „fünf Patienten behandelt werden, damit einer von GES profitiert“ (auf Englisch: “five patients would need to be treated for one to benefit from GES”). Dennoch bewerteten der Teilnehmer die positive CGI-Änderung ihrer Krankheit gegenüber dem Ausgangswert mit 14% (GES) und 6% (SMC). Folglich profitieren nur 8% (subjektiv) von GES. Daher hätten die Autoren zu dem Schluss kommen müssen, dass 12 Patienten behandelt werden müssten, damit einer Subjektiv von GES profitiert. Dies würde auch bedeuten, dass 11 Patienten die Behandlung ohne subjektiven Nutzen erhalten würden. Niemand käme auf die Idee, Paracetamol beispielsweise gegen Kopfschmerzen einzunehmen, wenn es nur einem von 12 Patienten helfen würde. Oder anders gesagt, wenn man 12 mal Kopfschmerzen hätte und es nur einmal funktionieren würde.

Es ist auch unklar, ob die Behandlung tatsächlich zu einer objektiven Verbesserung führte, da die Studie keine objektive Ergebnismessung verwendete. Die Autoren der GETSET-Studie selbst haben dazu Folgendes angemerkt. „Alle Ergebnisse wurden selbst bewertet, was zu Verzerrungen durch Erwartung führen könnte,…Wir haben keine objektiven Ergebnisse wie Aktigraphie gemessen, die die Gültigkeit unserer selbst bewerteten Maßnahmen zur körperlichen Aktivität getestet haben könnten“ (auf Englisch: “All outcomes were self-rated, which might lead to bias by expectation,…We did not measure any objective outcomes, such as actigraphy, which might have tested the validity of our self-rated measures of physical activity”). Folglich sind sich die Autoren der GETSET-Studie selbst nicht sicher, ob ihrer Aktivierungstherapie tatsächlich zu einer wirklichen Verbesserung geführt hat oder nicht.

Darüber hinaus, laut dem Vorbericht das Folgende. "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.”
Aber von diesem Moment an wechselten sie jedoch in die Behandlungsgruppe und wurden mit der zu untersuchenden Behandlung behandelt. Die Folge davon ist, dass die GETSET-Studie von diesem Moment an zu einer nicht kontrollierten Studie, also einer Studie ohne Kontrollgruppe, wurde. Infolgedessen hat man von da an keine Ahnung, ob Verbesserungen auf die untersuchte Behandlung oder das Fehlen einer Kontrollgruppe zurückzuführen sind. Andere Probleme mit dieser Studie werden an anderer Stelle in dieser Analyse diskutiert.

1.7.3 Die PACE-Studie

Diese nicht verblindete Studie, die größte jemals durchgeführte CBT und GET-Studie (n = 641), verwendete zwei subjektive primäre Endpunkte: Müdigkeit und körperliche Funktionsfähigkeit. Sein Protokoll wurde zwei Jahre nach Beginn der Studie veröffentlicht, obwohl ein Protokoll vor Beginn einer Studie veröffentlicht werden sollte. Die Studie führte auch zu einer umfangreichen Anzahl von Endpunkt Änderungen, die zu einer Überschneidung der Eintritts- und Genesung Kriterien führten. Zum Beispiel wurde der Wert für die körperliche

Funktionsfähigkeit, der erforderlich ist, um als genesen eingestuft zu werden, von 85 oder mehr auf 60 oder mehr geändert. Und die Eingangs Punktzahl wurde von 60 oder weniger auf 65 oder weniger geändert. Ähnliche Änderungen wurden an den Eingangs- und Erholungswerten der Chalder-Müdigkeitsskala vorgenommen (Vink, 2017b). Darüber hinaus gaben die Autoren fast 250.000£ für Rechtskosten aus, um die Veröffentlichung individueller Teilnehmerdaten zu verhindern (Shepherd, 2017). Wicherts et al. (2011) untersuchten die „Zurückhaltung der Autoren, Daten zu teilen" in psychologischen Studien und stellten fest, dass die „Bereitschaft, Forschungsdaten zu teilen, mit der Stärke der Evidenz und der Qualität der Berichterstattung über statistische Ergebnisse zusammenhängt" (auf Englisch: the "willingness to share research data is related to the strength of the evidence and the quality of reporting of statistical results"). Wicherts et al. kamen zu dem Schluss, dass „es ziemlich beunruhigend ist, dass etwa 50% der veröffentlichten Arbeiten in Psychologie Berichtsfehler enthalten und dass die mangelnde Bereitschaft, Daten zu teilen, am ausgeprägtesten war, wenn die Fehler die statistische Signifikanz betrafen" (auf Englisch: "it is rather disconcerting that roughly 50% of published papers in psychology contain reporting errors and that the unwillingness to share data was most pronounced when the errors concerned statistical significance").

Diese individuellen Daten wurden schließlich wie von einem Richter angeordnet freigegeben, nachdem ein Patient seinen Fall gegen den PACE-Studie nach dem britischen Gesetz zur Informationsfreiheit gewonnen hatte (Freedom of Information, 2015). Als diese Daten analysiert wurden, wurde klar, dass sie die Behauptungen der Autoren nicht untermauerten. Wenn die PACE-Studie die im Protokoll definierten Endpunkte eingehalten hätte, dann gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Ergebnissen aller vier Gruppen, wie von Wilshire et al. (2018) festgestellt.

Außerdem waren die Gruppen gemäß den Ausgangswerten für die Lebensqualität (McCrone et al., 2012) nicht gleichmäßig aufeinander abgestimmt, und die Patienten in der GET- (0,52) und CBT- (0,54) Gruppe waren weniger behindert als in der APT-Gruppe (0,48). Nach Behandlung betrugen die Fatigue-Scores nach 52 Wochen 20,3 (CBT) und 20,6 (GET) und die Physical-Function-Scores 58,2 (CBT) und 57,7 (GET). Die Eingangswerte für Müdigkeit und körperliche Funktionsfähigkeit waren jedoch 18 oder weniger bzw. 65 oder weniger. Darüber hinaus stellt ein Wert für die körperliche Funktionsfähigkeit von 70 eine signifikante Verringerung der körperlichen Funktionsfähigkeit dar (Reeves et al., 2005), und ein Wert von 65 oder weniger stellt laut der PACE-Studie selbst ein „abnormales Maß an körperlicher Funktion" dar (auf Englisch: „abnormal level of physical function") (White et al., 2013) und Schwerbehinderung laut der Literatur (Stulemeijer et al., 2005).

Darüber hinaus stellt laut einer Überprüfung des Chalder Fatigue Questionnaire ein „binärer [bimodaler] Ermüdungswert von 3 oder weniger…nicht ermüdet dar, wobei Werte von 4 oder mehr einer „schweren Erschöpfung" entsprechen" (auf Englisch: a "binary [bimodal] fatigue score of 3 or less represents…not fatigued, with scores of 4 or more equating to 'severe fatigue'") (Jackson, 2014). Das ursprüngliche bimodale Erschöpfungskriterium der PACE-Studie war 3 oder weniger (White et al., 2011) und ein bimodaler Ermüdungswert von 3 entspricht einem Likert-Wert von 6–9 und ein bimodaler Wert von 4 einem Likert-Wert von 8–12. Infolgedessen waren viele Patienten immer noch krank genug, um erneut in die PACE-Studie aufgenommen zu werden, um erneut mit denselben „wirksamen" Behandlungen behandelt zu werden. Dieses Ergebnis ist noch schlimmer, wenn man bedenkt, dass 13,3 % der Teilnehmer bereits bei Studieneintritt, also vor der Behandlung, ein oder zwei dieser Werte hatten (Vink, 2017a). Auch nach einer „wirksamen" Behandlung waren die meisten Patienten gemäß den Werten für Müdigkeit und körperliche Funktionsfähigkeit immer noch schwer

behindert. Eine solche Behandlung kann nicht als wirksam angesehen werden. Andere Probleme mit dieser Studie werden an anderer Stelle in dieser Analyse diskutiert.

1.8 Depression
(Patienten mit Depression sollten ausgeschlossen würden das aber nicht)

Eine Gruppe internationaler ME/CFS-Experten (Reeves et al., 2003) kam 2003 zu dem Schluss, dass „das Vorhandensein eines medizinischen oder psychiatrischen Zustands, der den chronischen Erschöpfungszustand erklären könnte, die Klassifizierung als CFS in Forschungsstudien ausschließt, da sich überschneidende Pathophysiologien die Ergebnisse verfälschen können spezifisch für CFS“ (auf Englisch: “the presence of a medical or psychiatric condition that may explain the chronic fatigue state excludes the classification as CFS in research studies because overlapping pathophysiology may confound findings specific to CFS“). An dieser Studie nahmen zwei führende CBT-Forscher aus dem Vereinigten Königreich und den Niederlanden teil, der Psychiater Professor White, der Hauptforscher der PACE-Studie und der GETSET-Studie war, und der Psychologe Professor Bleijenberg, der Teil von Janse 2018 war. Folglich ist der Anteil der Teilnehmer mit klinisch relevanten depressiven Symptomen, in den Behandlungsgruppen in den 3 Studien wie folgt:

- 31% (pdCBT) und 29% (odCBT) in Janse 2018;
- 32% (CBT) und 34% (GET) in der PACE-Studie;
- und 9% in der Behandlungsgruppe in der GETSET-Studie.

Warum diese Patienten nicht ausgeschlossen wurden von diesen Studien, ist unklar. Dies gilt umso mehr, da bekannt ist, dass CBT die wirksamste Behandlung von Depressionen ist. Folglich könnte jede Verbesserung in diesen Gruppen einfach auf eine Verbesserung der depressiven Symptome zurückzuführen sein.

1.9 Patientenrelevante subjektive Ergebnisse

Laut dem Vorbericht zeigt Tabelle 50 “die Landkarte der Beleglage in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte.” Dabei geht es unter anderem um Fatigue, Schlafqualität, psychischer Status, Schmerzen, körperliche Funktion, allgemeine Beschwerdebild und soziale Teilhabe. Eine systematische Überprüfung von Haywood et al. (2011) von patientenberichtete Ergebnismessungen (auf Englisch: patient-reported outcome measures or PROMs) bei ME/CFS ergab jedoch eine schlechte Qualität der überprüften PROMs, einschließlich der Chalder Fatigue Scale, mit klaren Diskrepanzen zwischen dem, was gemessen wurde in der Forschung und welche Ergebnisse für Patienten relevant sind. Sie kamen auch zu dem Schluss, dass „die schlechte Qualität der überprüften PROMs in Verbindung mit dem Versäumnis, wirklich wichtige Patientenergebnisse zu messen, darauf hindeutet, dass qualitativ hochwertige und relevante Informationen über den Behandlungseffekt fehlen“ (auf Englisch: “the poor quality of reviewed PROMs combined with the failure to measure genuinely important patient outcomes suggests that high quality and relevant information about treatment effect is lacking”). Obwohl seitdem viele Studien veröffentlicht wurden, fehlt es immer noch daran, und Forscher behaupten weiterhin die Wirksamkeit von CBT und GET in ihrer Abwesenheit durch die Verwendung von für Patienten irrelevanten PROMs.

Darüber hinaus kam eine systematische Übersichtsarbeit von Whiting et al. (2001) bereits im 2001 zu dem Schluss, dass „Ergebnisse wie „Verbesserung“, bei der die Teilnehmer gebeten wurden, sich besser oder schlechter als vor Beginn der Intervention einzustufen, häufig berichtet wurden. Die Person fühlt sich jedoch möglicherweise besser in der Lage, die täglichen Aktivitäten zu bewältigen, weil sie ihre Erwartungen an das, was sie erreichen sollte, reduziert hat, und nicht, weil sie sich als Ergebnis der Intervention erholt hat. Ein objektiveres Maß für die Wirkung einer Intervention wäre, ob die Teilnehmer ihre Arbeitszeit erhöht haben, zur Arbeit oder Schule zurückgekehrt sind oder [objektiv] ihre körperlichen Aktivitäten gesteigert

haben" (auf Englisch: "outcomes such as "improvement," in which participants were asked to rate themselves as better or worse than they were before the intervention began, were frequently reported. However, the person may feel better able to cope with daily activities because they have reduced their expectations of what they should achieve, rather than because they have made any recovery as a result of the intervention. A more objective measure of the effect of any intervention would be whether participants have increased their working hours, returned to work or school, or [objectively] increased their physical activities"). Vor diesem Hintergrund ist unklar, warum sich der Vorbericht in diesen nicht verblindeten Studien auf subjektive Endpunkte stützte und die objektiven Endpunkte ignorierte.

1.10 Lebensqualität und CFS-Symptomzahlwerte
(Noch immer schwer behindert nach Therapie mit CBT und GET)

Subjektive Endpunkte, die für Patienten relevanter sind, sind zum Beispiel die Lebensqualitäts Scores und die Symptomzahl des ME/CFS. Laut Vorbericht „Auch in der Studie the PACE trial konnten keine Ergebnisse zur voraussichtlichen Erhebung des European Quality of Life 5 Dimensions-Fragebogen (EQ-5D) identifiziert werden." Es ist leicht, diese Ergebnisse zu übersehen, da sie nicht in der ursprünglichen PACE-Studienarbeit von 2011 veröffentlicht wurden. Stattdessen veröffentlichten die Autoren diese in ihrer Kosten-Nutzen-Analyse (McCrone et al., 2012). Die Nettoverbesserung der Lebensqualitätswerte (EQ-5D) in der PACE-Studie am Ende der Behandlung war minimal (2,3 % nach GET über APT und 0,5 % nach CBT über APT). Dies trotz der Tatsache, dass die Gruppen gemäß den Ausgangswerten für die Lebensqualität nicht gleichmäßig aufeinander abgestimmt waren und die Patienten in den GET- (0,52) und CBT- (0,54) Gruppen weniger behindert waren als in der APT-Gruppe (0,48). Auch die Werte für die Lebensqualität nach der Behandlung mit GET (0,60) und CBT (0,61) waren ähnlich wie die Werte (0,60) für Menschen mit fünf oder mehr chronischen Erkrankungen und immer noch schlechter als bei zerebraler Thrombose (0,62). rheumatoide Arthritis und Angina (0,65), akuter Myokardinfarkt (AMI) (0,66) (72), MS (0,67), Lungenkrebs (0,69), Schlaganfall (0,71) oder ischämische Herzkrankheit (0,72) (höhere Werte weisen auf eine bessere Qualität hin -des Lebens) (Hróbjartsson et al., 2014; Olesen et al., 2016).

Laut dem Vorbericht, "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." Dies wird als selektive Berichterstattung oder Berichterstattung Verzerrung bezeichnet und tritt normalerweise auf, wenn diese Ergebnisse den Schlussfolgerungen einer Studie widersprechen.

Die Anzahl der Symptome des chronischen Erschöpfungssyndroms ist ein weiteres relevantes, von Patienten berichtetes Ergebnis, da das kognitive Verhaltensmodell (CB-Modell) behauptet, dass CBT und GET zur Genesung führen. Die einzige Studie, in der dieser Endpunkt verwendet wurde, ist die PACE-Studie. Zahlen für das Ende der Behandlung wurden nicht veröffentlicht, aber nach 52 Wochen gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Verbesserung der Symptomzahl des ME/CFS zwischen GET und SMC ($p = 0{,}0916$), GET und APT ($p = 0{,}23$) oder zwischen CBT und APT ($p = 0{,}0986$) (White et al., 2011).

1.11 Objektive Ergebnisse
(Keine Objektive Verbesserungen)

Interessanterweise erkannte Janse 2018 die Wirkungslosigkeit ihrer Therapie auf indirekte Weise an, als sie Folgendes schreiben. „Eine *Post-hoc*-Analyse zeigte, dass die objektiv erfasste körperliche Aktivität nach iCBT signifikant zunahm. Dies könnte jedoch ein zufälliger Befund sein, wenn man die Menge der fehlenden Daten und frühere Untersuchungen berücksichtigt, die keine Zunahme der körperlichen Aktivität nach CBT festgestellt haben" (auf Englisch: "A

post hoc analysis showed that objectively assessed physical activity significantly increased after iCBT. However, this might be an accidental finding, taking the amount of missing data into account and previous research that did not find an increase in physical activity following CBT"). Dies deutet auch auf ein Problem mit Abbrechern in dieser Studie hin.

Die GETSET-Studie verwendete keine objektiven Ergebnisse, und die Autoren selbst stellten dazu Folgendes fest. „Alle Ergebnisse wurden selbst bewertet, was zu Verzerrungen durch Erwartung führen könnte,…Wir haben keine objektiven Ergebnisse wie Aktigraphie gemessen, die die Gültigkeit unserer selbst bewerteten Maßnahmen zur körperlichen Aktivität getestet haben könnten" (auf Englisch: "All outcomes were self-rated, which might lead to bias by expectation,…We did not measure any objective outcomes, such as actigraphy, which might have tested the validity of our self-rated measures of physical activity"). Folglich sind sich die Autoren der GETSET-Studie selbst nicht sicher, ob die abgestufte Bewegungstherapie tatsächlich zu einer wirklichen Verbesserung geführt hat oder nicht.

Die PACE-Studie verwendete das Aktometer zu Beginn der Studie, aber nicht am Ende, weil es als zu große Belastung für die Patienten angesehen wurde, obwohl sie behaupteten, dass sich 22% in den CBT- und GET-Gruppen erholt und 60% verbessert hätten. Folglich hätte es am Ende der Behandlung einfacher sein müssen als vor Beginn der Behandlung. Der Stufentest zeigte keine objektive Verbesserung, und beim Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT) waren die Verbesserungen marginal, aber selbst in der GET-Gruppe, in der sie 26 Wochen lang fünfmal pro Woche trainierten, konnten die Patienten nicht mehr als 379 m gehen. Im Vergleich dazu betragen die normalen Gehstrecken für Frauen in einem ähnlichen Alter von 38 Jahren (Durchschnittsalter in PACE) 600 m oder mehr und 659 m oder mehr für Männer. Die individuell veröffentlichten 6MWT-Daten zeigen, dass nur zwei Personen in der Studie (eine in der CBT- und eine in der APT-Gruppe) mehr als 600 m, aber weniger als 659 erreichten (Vink, 2017a). Da das Geschlecht bei der Veröffentlichung dieser Daten entfernt wurde, ist unklar, ob diese Patienten tatsächlich normale Werte erreichten oder nicht.

1.12 Beschäftigungsstatus
(Negativeffekt von CBT und GET auf Beschäftigungs- und Arbeitsunfähigkeit Status)

Die PACE-Studie zeigte, dass CBT keine Wirkung und GET einen negativen Effekt hatte auf den Beschäftigungsstatus. Hinzu kommt, dass nach der Behandlung mit CBT und GET mehr Patienten auf Kranken- und Invaliditätsleistungen angewiesen waren als vor der Behandlung (McCrone 2012).

1.13 Einhaltung der Therapie
(Sehr geringe Einhaltung der Therapie)

Im Janse 2018 hielt „eine beträchtliche Anzahl von Patienten die Interventionen nicht vollständig ein" (auf Englisch: "a substantial number of patients did not fully adhere to the interventions"). Nach den von der Studie selbst veröffentlichten Zahlen hielten sich nur 16% (odCBT) und 19% (pdCBT) der Teilnehmer in den Behandlungsgruppen an die Interventionen. Dies bedeutet auch, dass eine beträchtliche Anzahl von Patienten, was in Wirklichkeit 84% (odCBT) und 81% (odCBT) der Teilnehmer in den Behandlungsgruppen entspricht, sich nicht an die Interventionen hielt.

In der GETSET-Studie „berichteten die Physiotherapeuten, dass 43 Teilnehmer (42%) sich vollständig oder sehr gut an GES hielten, 31 (30%) mäßig gut und 30 (29%) etwas oder überhaupt nicht" (auf Englisch: "the physiotherapists reported that 43 participants (42%) adhered to GES completely or very well, 31 (30%) moderately well, and 30 (29%) slightly or not at all"). Die von den Physiotherapeuten vorgelegten Zahlen deuten darauf hin, dass in bis

zu 59 % der Fälle die Behandlung selbst von leicht betroffenen Patienten nicht sehr gut vertragen wurde.

Die PACE-Studie definierte eine angemessene Behandlung, wenn die Patienten 10 oder mehr von 16 Behandlungssitzungen absolviert hatten. Ihren Zahlen zufolge wurden 87 % (CBT) und 85 % (GET) angemessen behandelt. 10 von 16 Sitzungen entsprechen jedoch einer Teilnahme von 62,5% der Sitzungen. Wenn 10 Sitzungen angemessen wären, dann wäre es Geld- und Zeitverschwendung, einen Studie mit 16 Sitzungen einzurichten. Im wirklichen Leben würde eine Anwesenheit von 62,5% als schlechte Anwesenheit bezeichnet werden. In einer neueren Studie von Smakowski et al. (2021) über die Wirksamkeit von GET in einer Londoner CFS-Klinik, an der Professor Chalder, einer der drei Haupt Forscher von PACE, beteiligt war, betrug eine angemessene Anzahl von Behandlungssitzungen 12, was 75% bei PACE entsprechen würde. Die PACE-Studie liefert keine Zahlen dazu, wie viele Patienten 12 Sitzungen gefolgt sind, aber es sind wahrscheinlich weniger als 87 und 85%, sonst hätte die PACE-Studie 12 Sitzungen statt 10 verwendet.

Eine Behandlung kann nur dann als wirksam bezeichnet werden, wenn Patienten sie auch wirklich einhalten. Zweitens, wie von Heneghan et al. (2017) in ihrem Artikel mit dem Titel *Warum klinische Studienergebnisse keine Verbesserungen für Patienten bedeuten* (auf Englisch: *Why clinical trial outcomes fail to translate into benefits for patients)*, gibt es die „5-und-20-Regel“. Wenn nach dieser Regel der Prozentsatz der Dropouts, fehlenden Daten oder Patienten, die sich nicht an die Behandlung halten, mehr als 20% beträgt, dann ist die Studie stark verzerrt; wenn es weniger als 5 % beträgt, dann stellt dies ein geringes Verzerrungspotenzial dar. Darüber hinaus ist nach der oben genannten Studie von Lilienfeld et al. (2014) *Why Ineffektive Psychotherapies Appear to Work: A Taxonomy of Causes of Spurious Therapeutic Effectiveness,* sind Patienten, die die Behandlung abbrechen oder sich nicht daran halten, in der Regel diejenigen, die nicht von der Behandlung profitieren oder von ihr negativ beeinflusst werden. Folglich können Behandlungen mit solch niedrigen Adhärenzraten, d. h. CBT und GET, wie oben erwähnt, nicht als sicher und wirksam bezeichnet werden.

Das ergänzende Material der oben genannten Studie von Smakowski et al. (2021) zeigt, dass im wirklichen Leben, außerhalb der Grenzen einer klinischen Studie, 40% (37/95) der Patienten an weniger als der Standardanzahl an Behandlungen Sitzungen teilnahmen und dass die Teilnahme bei 11% der Patienten nicht berücksichtigt wurde. Es wäre vernünftig anzunehmen, dass Daten für diese Patienten fehlten, weil sie die Behandlung abbrachen bevor die Bewertung abgeschlossen war. Somit hielt sich weniger als die Hälfte der Patienten an die Behandlung und beendete das Behandlungsprogramm. Eine solch schlechte Adhärenz weist darauf hin, dass GET schlecht vertragen wird und selbst für leicht bis mäßig betroffene Patienten nicht akzeptabel ist (Vink et al., 2022). Trotz der vielen Probleme der Studie von Smakowski et al. (2021) zeigte sich, interessanterweise, dass Patienten nach der Behandlung mit GET im wirklichen Leben schwerbehindert blieben (Vink et al., 2022). Etwas Ähnliches wurde bei einer Analyse der Wirksamkeit von CBT und GET in 11 CFS-Kliniken im Vereinigten Königreich von Collins und Crawley (2017) festgestellt. Angesichts dessen kann man nicht den Schluss ziehen, dass CBT und GET sichere und wirksame Behandlungen sind.

1.14 Zustandsverschlechterungen wegen GET und CBT bei viele Patienten

Zur Sicherheit von CBT und GET schreibt das IQWiG Folgendes.
“Fehlende Angaben 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. Da

jedoch die Ergebnisse zu den Endpunkten Fatigue, Schlafqualität, körperliche Funktion und psychischer Status in Richtung eines Vorteils für die beiden Interventionen tendieren, ist nicht davon auszugehen, dass sich mögliche nicht dokumentierte ME/CFS-spezifische Schadensereignisse wesentlich auf diese Endpunkte ausgewirkt haben und die Richtung der beobachteten Ergebnisse damit in Gänze infrage gestellt werden können. Hätten sich ME/CFS-spezifische Schadensereignisse, insbesondere PEM, aufgrund der Intervention gehäuft gezeigt, ist anzunehmen, dass sich dies auch negativ auf die beobachteten Ergebnisse ausgewirkt hätte und sich keine Vorteile bspw. bei dem Endpunkt Fatigue hätten erkennen lassen können."

Es gibt jedoch eine Reihe von Problemen mit dieser Annahme. Wenn es keine Informationen über mögliche Schäden gibt, heißt das nicht, dass eine Behandlung sicher ist. Ganz im Gegenteil. Das bedeutet lediglich, dass diese Studien keinen Beweis dafür liefern, dass CBT und GET tatsächlich sicher sind. Wenn wir darüber hinaus zum Beispiel die unten genannten Beweise zur Schädlichkeit von CBT und GET berücksichtigen würden, dann ist es viel wahrscheinlicher, dass die kleine statistisch signifikante Verbesserung der subjektiven Ergebnisse nur klein war, anstatt eine große Verbesserung oder sogar vollständige Remission der Symptome, weil so viele Patienten durch diese Behandlungen negativ beeinflusst wurden. Und nur die Patienten in die Studien, die kein ME/CFS hatten, haben sich verbessert. Darüber hinaus sollte die Sicherheit der Patienten immer an erster Stelle stehen. Tatsächlich ist das wichtigste Prinzip der Medizin das *Do No Harm-Prinzip* (General Medical Council, 2021). Wenn eine Studie die Sicherheit nicht garantieren kann, sollte diese Behandlung nicht empfohlen oder angewendet werden.

Downing et al. (2017) untersuchten die Postmarket-Sicherheit von 222 neuartigen Therapeutika nach der ersten behördlichen Zulassung. Sie fanden heraus, dass „während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 11,7 Jahren 123 neue Sicherheitsereignisse nach dem Inverkehrbringen (3 Rücknahmen, 61 Warnhinweise und 59 Sicherheitsmitteilungen) auftraten,…die 71 (32,0%) der neuartigen Therapeutika betrafen" (auf Englisch: "there were 123 new postmarket safety events (3 withdrawals, 61 boxed warnings, and 59 safety communications) during a median follow-up period of 11.7 years,…affecting 71 (32.0%) of the novel therapeutics"). Sie kamen auch zu dem Schluss, dass „Biologika, psychiatrische Therapeutika [von mir fett gedruckt] und eine beschleunigte und fast fristgerechte Zulassung statistisch signifikant mit höheren Ereignisraten assoziiert waren" (auf Englisch: that "biologics, psychiatric therapeutics [von mir fett gedruckt], and accelerated and near–regulatory deadline approval were statistically significantly associated with higher rates of events").

Patientenbefragungen haben die Schädlichkeit von CBT, die ein Element von GET enthält, und GET seit mehr als 20 Jahren hervorgehoben. Kindlon (2011) und Geraghty et al. (2017), die Patientenbefragungen (n = 1808, 5 Umfragen und n = 3251, 10 Umfragen, 2011 bzw. 2017) zusammenfassten, fanden heraus, dass 20 Prozent der Befragten angaben, CBT habe ihre Gesundheit verschlechtert, und für GET war dies mindestens der Fall in 50% der Fälle. Bei der 2- bis 5-jährigen Nachbeobachtung nach der Behandlung in NHS-CFS-Kliniken mit CBT und GET waren 13,5% „etwas schlechter" und 17,1% „schlechter" oder „sehr viel schlechter" (Collins und Crawley, 2017).

Das British National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2021) hat im Oktober 2021 seine aktualisierte ME/CFS-Leitlinie veröffentlicht. Als Teil dieses Überprüfungsprozesses beauftragte sie die Oxford Brookes University mit der Durchführung einer Umfrage unter ME/CFS-Patienten (n=2.274) zur Sicherheit von CBT und GET. Als sie im Februar 2019 ihren Bericht veröffentlichten (Oxford Brookes University, 2019), fanden sie

Folgendes heraus. 98,5% der Patienten, die an der Umfrage teilnahmen, litten unter post-exertional malaise (PEM), dem Kernsymptom der Krankheit. Verschlechterung der Symptome nach der Behandlung wurde berichtet von:

- 81.1% (GET);
- 58.3% (CBT).

Nach der Behandlung stieg der Prozentsatz der schwer betroffenen Patienten von:

- 12.9% to 35.3% (GET);
- 12.6% to 26.6% (CBT).

Ein Schlüsselmerkmal von GET ist eine inkrementelle Steigerung unabhängig von Symptomen und das Überschreiten von Grenzen. Im GET-Handbuch für Teilnehmer der PACE-Studie werden die Teilnehmer aufgefordert, das Aufflammen der Symptome als „einen normalen Teil der CFS/ME-Genesung“ und nicht als Verschlechterung der Krankheit zu interpretieren (auf Englisch: “a normal part of CFS/ME recovery”) (Bavinton et al., 2004). Das Therapeutenhandbuch der GETSET-Studie zum Beispiel (Clark et al., 2016) besagt, dass „die Teilnehmer ermutigt werden, die Symptome als vorübergehend und reversibel zu sehen, als Folge ihrer aktuellen relativen körperlichen Inaktivität, und nicht als Anzeichen einer fortschreitenden Pathologie“ (auf Englisch: “participants pare encouraged to see symptoms as temporary and reversible, as a result of their current relative physical inactivity, and not as signs of progressive pathology”).

Die von der Oxford Brookes University (2019) festgestellte sehr hohe Anzahl von Symptom Schüben und -Verschlechterungen ist nicht überraschend, da PEM das Hauptmerkmal von ME/CFS ist. Studien von beispielsweise Black und McCully (2005) haben dies objektiv belegt. Sie kamen zu dem Schluss, „dass CFS-Patienten nach 4–10 Tagen eine Belastungsintoleranz entwickeln können. Die Unfähigkeit, das angestrebte Aktivitätsniveau aufrechtzuerhalten, verbunden mit einer deutlichen Verschlechterung der Symptomatik, deutet darauf hin, dass die Patienten mit CFS ihre Aktivitätsgrenze erreicht hatten“ (auf Englisch: “that CFS patients may develop exercise intolerance...after 4–10 days. The inability to sustain target activity levels, associated with pronounced worsening of symptomology, suggests the subjects with CFS had reached their activity limit“).

Lien et al. (2019) fanden heraus, dass Bewegung bei Patienten mit ME/CFS die körperliche Leistungsfähigkeit verschlechtert und das Laktat erhöht, während bei der gesunden Bevölkerung genau das Gegenteil passiert. Kujawski et al. (2021) untersuchten speziell die Auswirkungen von körperlicher Betätigung bei ME/CFS. Sie kamen zu dem Schluss, dass „Übung von 51% der Patienten nicht gut vertragen wurde“ (auf Englisch: “exercise was not well tolerated by 51% of patients“).

Darüber hinaus hat eine große Anzahl von Studien objektive Beweise für die Belastungsintoleranz, verzögerte Muskelerholung und andere körperliche Anomalien bei ME/CFS nach körperlicher Betätigung geliefert, die bei gesunden (sesshaften) Kontrollpersonen nicht beobachtet werden (Davenport et al., 2011; Jäkel et al., 2021; Light et al., 2009; Light et al., 2011; Paul et al., 1999; Snell et al., 2013; Stevens et al., 2018; VanNess et al., 2010; Vermeulen und Vermeulen, 2014; White et al., 2010).

Schließlich heben die sehr hohen Dropout-Raten nach 6, 9 und 12 Monaten von 55%, 73% bzw. 80%, wie sie in der oben erwähnten Analyse der Wirksamkeit von GET in der sportmedizinischen Abteilung eines niederländischen Krankenhauses sind (Van Berkel et al., 2012; Vink und Vink-Niese, 2022), die Unangemessenheit dieser Behandlung hervor, selbst

bei nur sehr leicht betroffenen Patienten und selbst wenn sie auf den Patient zugeschnitten ist und bei 50 bis 60% der VO2max durchgeführt wird. Angesichts all dieser Überlegungen kann man nicht schlussfolgern, dass CBT und GET sicher sind. Die Sicherheit der Patienten sollte immer an erster Stelle stehen, und wenn man nicht weiß, ob eine Behandlung sicher ist, oder wie in diesem Fall zahlreiche Beweise vorliegen, dass beide Behandlungen schädlich sind, dann sollten diese Behandlungen nicht angewendet, beworben oder empfohlen werden.

1.15 Ausgeschlossen Studie
(CBT und GET sind nicht wirksam)

Die Studie von Núñez et al. (2011), wird im Vorbericht nicht erwähnt. Diese Studie verglich eine multidisziplinäre Behandlung, die CBT, GET und pharmakologische Behandlung kombinierte, mit der üblichen Behandlung. Es stellte sich heraus, dass die Interventionen nach zwölf Monaten Nachbeobachtung die gesundheitsbezogenen Lebensqualität Werte nicht verbesserten und zu schlechteren körperlichen Funktionen und körperlichen Schmerz Werten führten. Núñez et al. kam zu dem Schluss, dass „die Ergebnisse unserer Studie tendenziell die etwas kontroversen Ergebnisse von Twisk und Maes stützen, dass die Kombination von CBT und GET unwirksam und nicht evidenzbasiert ist und tatsächlich schädlich sein kann“ (auf Englisch: “the results of our study tend to support the somewhat controversial findings of Twisk and Maes that the combination of CBT and GET is ineffective and not evidence-based and may in fact be harmful”).

1.16 Die aktualisierten NICE ME/CFS-Richtlinien
(CBT noch GET führen zu Genesung und sind nicht effektiv; GET ist schädlich)

Das British National Institute for Health and Care Excellence (NICE) veröffentlichte im Oktober 2021 seine aktualisierte ME/CFS-Leitlinie. Es überprüfte eine große Anzahl von CBT- und GET-Studien und stellte fest, dass sie alle von niedriger oder sehr niedriger Qualität waren. Keiner von diese Studien erreichte ein höheres Qualitätsniveau. NICE kam auch zu dem Schluss, dass weder CBT noch GET zu einer Genesung führen oder wirksame Behandlungen für ME/CFS sind. Auch, dass GET schädlich ist und nicht angewendet werden sollte und CBT nur angewendet werden sollte, wenn Patienten eine komorbide Depression oder Angst haben oder Hilfe bei der Bewältigung dieser schwächenden Krankheit benötigen (NICE, 2021).

2. Abschließend

Es gibt viele schwerwiegende Probleme mit den drei Studien, die vom Vorbericht verwendet wurden, aber es gibt auch einige wichtige Probleme mit dem Vorbericht selbst, wie in meiner Analyse hervorgehoben wurde. Die drei Studien, die in Ihrem Vorbericht verwendet wurden, liefern keine Beweise dafür, dass CBT und GET sicher und wirksam sind. CBT und GET führen nicht zu einer Verbesserung der Lebensqualität, einer Verringerung der Anzahl der CFS-Symptome oder einer objektiven Verbesserung und wirken sich negativ auf den Berufs- und Leistungsstatus aus. Obendrein sind sowohl CBT als auch GET schädlich und widersprechen dem *Do No Harm-Prinzip* der Medizin. Folglich sollten diese Behandlungen für Patienten mit ME/CFS nicht angewendet, verschrieben oder empfohlen werden.

3. Literaturverzeichnis

Bavinton J, Dyer N, White PD. PACE Manual for participants: Graded exercise therapy. 2004 https://huisartsvink.files.wordpress.com/2018/09/6-get-participant-manual.pdf (accessed 23 November 2022)

Black CD, McCully KK. Time course of exercise induced alterations in daily activity in chronic fatigue syndrome. Dyn Med. 2005 Oct 28;4:10. doi: 10.1186/1476-5918-4-10. PMID: 16255779; PMCID: PMC1280928.

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.

Collin SM and Crawley E (2017) Specialist treatment of chronic fatigue syndrome/ME: A cohort study among adult patients in England. BMC Health Serv Res 17(1):488.

Crawley E, Collin SM, White PD, et al. (2013) Treatment outcome in adults with chronic fatigue syndrome: A prospective study in England based on the CFS/ME National Outcomes Database. QJM 106(6): 555–565. Erratum in: QJM. DOI: 10.1093/;106(6):567.

Cuijpers P, Cristea IA. How to prove that your therapy is effective, even when it is not: a guideline. Epidemiol Psychiatr Sci. 2016;25(5):428-435.

Davenport, T.E.; Stevens, S.R.; Baroni, K.; Van Ness, J.M.; Snell, C.R. Diagnostic accuracy of symptoms characterising chronic fatigue syndrome. Disabil. Rehabil. 2011, 33, 1768–1775.

Downing NS, Shah ND, Aminawung JA, Pease AM, Zeitoun JD, Krumholz HM, Ross JS. Postmarket Safety Events Among Novel Therapeutics Approved by the US Food and Drug Administration Between 2001 and 2010. JAMA. 2017 May 9;317(18):1854-1863. doi: 10.1001/jama.2017.5150. PMID: 28492899; PMCID: PMC5815036.

Dragioti E, Dimoliatis I, Fountoulakis KN, Evangelou E. Asystematic appraisal of allegiance effect in randomized controlled trials of psychotherapy. Ann Gen Psychiatry. 2015;14:25.

Dunning DL, Griffiths K, Kuyken W, et al. (2018) Research review: The effects of mindfulness-based interventions on cognition and mental health in children and adolescents – a meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Child Psychology and Psychiatry 60: 244–258.

Falk Hvidberg M, Brinth LS, Olesen AV, et al. (2015) The healthrelated quality of life for patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). PLoS ONE 10: e0132421.

FINE trial patient booklet Version 9, 29/04/05 https://hui sartsvink.files.wordpress.com/2019/11/fine-trial-patientpr-manual-ver9-apr05.pdf (accessed 23 November 2022)

FOIA request to QMUL (2016a) FOIA request 2014/F73. Dataset file Available online: https://huisartsvink.files.wordpress.com/2022/03/pace-ipd_foia-qmul-2014-f731.pdf (accessed 23 November 2022).

FOIA request to QMUL (2016b) FOIA request 2014/F73. Readme file Available online: https://huisartsvink.files.wordpress.com/2022/03/pace-ipd-readme.pdf (accessed 23 November 2022).

Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: A comprehensive approach to its definition and study. Annals of Internal Medicine. 1994;121:953–959.

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 Sep;24(10):1318-1333. doi: 10.1177/1359105317726152. Epub 2017 Aug 29. PMID: 28847166.

General Medical Council. First Do No Harm: Enhancing Patient Safety Teaching in Undergraduate Medical Education. 2021. Available online: https://www.gmc-uk.org/-/media/documents/First_do_no_harm_patient_safety_in_undergrad_education_FINAL.pdf_62483215.pdf (accessed on 23 November 2022).

Ghatineh S, Vink M. FITNET's Internet-Based Cognitive Behavioural Therapy Is Ineffective and May Impede Natural Recovery in Adolescents with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. A Review. Behav Sci (Basel). 2017 Aug 11;7(3):52. doi: 10.3390/bs7030052. PMID: 28800089; PMCID: PMC5618060.

Haywood KL, Staniszewska S and Chapman S (2011) Quality and acceptability of patient-Vorberichted outcome measures used in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ ME): A systematic review. Quality of Life Research 21(1): 35–52.

Heneghan C, Goldacre B and Mahtani KR (2017) Why clinical trial outcomes fail to translate into benefits for patients. Trials 18(1): 122.

Hróbjartsson A, Emanuelsson F, Thomsen AS, et al. (2014) Bias due to lack of patient blinding in clinical trials. A systematic review of trials randomizing patients to blind and nonblind sub-studies. International Journal of Epidemiology 43(4): 1272–1283.

IQWiG Myalgische Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): aktueller Kenntnisstand Vorbericht Auftrag: Version: Stand: N21 1 .001 06.10.2022 https://www.iqwig.de/download/n21-01_me-cfs-aktueller-kenntnisstand_berichtsplan_v1-0.pdf (accessed 23 November 2022)

Jackson C (2014) The Chalder Fatigue Scale (CFQ 11). Occupational Medicine 65(1): 86.

Janse A, Worm-Smeitink M, Bleijenberg G et al. Efficacy of web-based cognitivebehavioural 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.

Jason, L.; Torres-Harding, S.; Friedberg, F.; Corradi, K.; Njoku, M.G.; Donalek, J.; Reynolds, N.; Brown, M.; Weitner, B.B.; Rademaker, A.; Papernik, M. Nonpharmacologic interventions for CFS: A randomized trial. J. Clin. Psychol. Med. Settings 2007, 172, 485–490.

Jäkel, B.; Kedor, C.; Grabowski, P.; Wittke, K.; Thiel, S.; Scherbakov, N.; Doehner, W.; Scheibenbogen, C.; Freitag, H. Hand grip strength and fatigability: Correlation with clinical parameters and diagnostic suitability in ME/CFS. J. Transl. Med. 2021, 19, 159.

Kindlon T. Vorberichting of harms associated with graded exercise therapy and cognitive behavioural therapy in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Bull IACFS ME. 2011 19(2):59-111. https://huisartsvink. f iles.wordpress.com/2018/08/kindlon-Vorberichting-of-harms-associated-with-get-and-cbt-in-me-cfs.pdf (accessed 23 November 2022)

Kujawski S, Cossington J, Słomko J, Zawadka-Kunikowska M, Tafil-Klawe M, Klawe JJ, Buszko K, Jakovljevic DG, Kozakiewicz M, Morten KJ, Dawes H, Strong JWL, Murovska M, Van Oosterwijck J, Estevez-Lopez F, Newton JL, Hodges L, Zalewski P, On Behalf Of The European Network On Me/Cfs Euromene. Relationship between Cardiopulmonary, Mitochondrial and Autonomic Nervous System Function Improvement after an Individualised Activity Programme upon Chronic Fatigue Syndrome Patients. J Clin Med. 2021 Apr 6;10(7):1542. doi: 10.3390/jcm10071542. PMID: 33917586; PMCID: PMC8038762.

Lien K, Johansen B, Veierød MB, Haslestad AS, Bøhn SK, Melsom MN, Kardel KR, Iversen PO. Abnormal blood lactate accumulation during repeated exercise testing in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Physiol Rep. 2019 Jun;7(11):e14138. doi: 10.14814/phy2.14138. PMID: 31161646; PMCID: PMC6546966.

Light, A.R.; White, A.T.; Hughen, R.W.; Light, K.C. Moderate Exercise Increases Expression for Sensory, Adrenergic, and Immune Genes in Chronic Fatigue Syndrome Patients but Not in Normal Subjects. J. Pain 2009, 10, 1099–1112.

Light AR, Bateman L, Jo D, Hughen RW, Vanhaitsma TA, White AT, Light KC. Gene expression alterations at baseline and following moderate exercise in patients with Chronic Fatigue Syndrome and Fibromyalgia Syndrome. J Intern Med. 2012 Jan;271(1):64-81. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02405.x. Epub 2011 Jul 13. PMID: 21615807; PMCID: PMC3175315.

Lilienfeld SO, Ritschel LA, Lynn SJ, et al. (2014) Why ineffective psychotherapies appear to work: A taxonomy of causes of spurious therapeutic effectiveness. Perspectives on Psychological Science 9: 355–387.

Lubet S. Investigator bias and the PACE trial J Health Psychol. 2017;22(9):1123-1127.

Luborsky L, Diguer L, Seligman DA, Rosenthal R, Krause ED, Johnson S, Halperin G, Bishop M, Berman JS, Schweizer E. The Researcher's own therapy allegiances: A ‘wild card’ in comparisons of treatment efficacy. Clinical Psychology: Science and Practice. 1999;6(1):95–10

Luborsky L, Rosenthal R, Diguer L, et al. (2002) The dodo bird verdict is alive and well – Mostly. Clinical Psychology: Science and Practice 9(1): 2–12.

McCrone P, Sharpe M, Chalder T, Knapp M, Johnson AL, Goldsmith KA, White PD. Adaptive pacing, cognitive behaviour therapy, graded exercise, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome: a cost-effectiveness analysis. PLoS One. 2012;7(8):e40808. doi: 10.1371/journal.pone.0040808. Epub 2012 Aug 1. PMID: 22870204; PMCID: PMC3411573.

Mohr DC, Spring B, Freedland KE, et al. (2009) The selection and design of control conditions for randomized controlled trials of psychological interventions. Psychotherapy and Psychosomatics 78(5): 275–284.

Moss-Morris R, Sharon C, Tobin R, et al. (2005) A randomized controlled graded exercise trial for chronic fatigue syndrome: Outcomes and mechanisms of change. Journal of Health Psychology 10(2): 245–259.

Munder T, Brütsch O and Leonhart R (2013) Researcher allegiance in psychotherapy outcome research: An overview of reviews. Clinical Psychology Review 33(4): 501–511.

NICE, Myalgic Encephalomyelitis (or Encephalopathy)/Chronic Fatigue Syndrome: Diagnosis and Management. NICE Guideline [NG206] 29 October 2021. Available online: https://www.nice.org.uk/guidance/ng206 (accessed on 23 November 2022).

Núñez M, Fernández-Solà J, Nuñez E, Fernández-Huerta JM, Godás-Sieso T, Gomez-Gil E. Health-related quality of life in patients with chronic fatigue syndrome: Group cognitive behavioural therapy and graded exercise versus usual treatment. A randomised controlled trial with 1 year of follow-up. Clin Rheumatol. 2011;30(3):381-9.

Olesen AV, Oddershede L and Petersen KD (2016) Health-related quality of life in Denmark on a relative scale: Mini-catalogue of mean EQ-5D-3L index scores for 17 common chronic conditions. Nordic Journal of Health Economics 4(2): 44–56.

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 Vorbericht. 27th February 2019 https://huisartsvink.files. wordpress.com/2019/11/nice-patient-survey-outcomescbt-and-get-oxford-brookes-full-Vorbericht-03.04.19.pdf (accessed 23 November 2022)

PACE trial participants newsletter. December 2008 Issue 3 https://huisartsvink.files.wordpress.com/2019/11/participantsnewsletter3.pdf (accessed 23 November 2022)

Paul, L.; Wood, L.; Behan, W.M.; Maclaren, W.M. Demonstration of delayed recovery from fatiguing exercise in chronic fatigue syndrome. Eur. J. Neurol. 1999, 6, 63–69.

Reeves WC, Lloyd A, Vernon SD, et al. (2003) Identification of ambiguities in the 1994 chronic fatigue research case definition and recommendations for resolution. BMC Health Services Research 3: 25.

Reeves WC, Wagner D, Nisenbaum R, Jones JF, Gurbaxani B, Solomon L, Papanicolaou DA, Unger ER, Vernon SD, Heim C. Chronic fatigue syndrome--a clinically empirical approach to its definition and study. BMC Med. 2005 Dec 15;3:19. doi: 10.1186/1741-7015-3-19. PMID: 16356178; PMCID: PMC1334212.

Savović J, Jones H, Altman D, Harris R, Jűni P, Pildal J, Als-Nielsen B, Balk E, Gluud C, Gluud L, Ioannidis J, Schulz K, Beynon R, Welton N, Wood L, Moher D, Deeks J, Sterne J. Influence of Vorberichted study design characteristics on intervention effect estimates from randomised controlled trials: combined analysis of meta-epidemiological studies. Health Technol Assess. 2012 Sep;16(35):1-82. doi: 10.3310/hta16350. PMID: 22989478.

Scheeres, K.; Knoop, H.; Meer V.D.J.; Bleijenberg, G. Clinical assessment of the physical activity pattern of chronic fatigue syndrome patients: A validation of three methods. Health Qual. Life Outcomes 2009, 7, 29.

Smakowski A, Adamson J, Turner T, Chalder T. Graded exercise therapy for patients with chronic fatigue syndrome in secondary care - a benchmarking study. Disabil Rehabil. 2022 Oct;44(20):5878-5886. doi: 10.1080/09638288.2021.1949049. Epub 2021 Jul 10. PMID: 34498994.

Snell, C.R.; Stevens, S.R.; Davenport, T.E.; Van Ness, J.M. Discriminative validity of metabolic and workload measurements for identifying people with chronic fatigue syndrome. Phys. Ther. 2013, 93, 14841492.

Stevens S, Snell C, Stevens J, Keller B, VanNess JM. Cardiopulmonary Exercise Test Methodology for Assessing Exertion Intolerance in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Front Pediatr. 2018;6:242.

Surawy, C.; Hackmann, A.; Hawton, K.; Sharpe, M. Chronic Fatigue Syndrome: A cognitive approach. Behav. Res. Ther. 1995, 33, 535–544.

Tench CM, McCarthy J, McCurdie I, White PD, D'Cruz DP. Fatigue in systemic lupus erythematosus: a randomized controlled trial of exercise. Rheumatology (Oxford). 2003;42(9):1050-4.

Van Berkel, S.; Brandon, T.; van Enst, G.C. Reactivering van patiënten met chronische vermoeidheid middels 'graded exercise therapy' met minimale directe begeleiding (2005–2010). Sport Geneeskd. 2012, 3, 6–11.

Van den Berg-Emons, R.J.; L'Ortye, A.A.; Buffart, L.M.; Nieuwenhuijsen, C.; Nooijen, C.F.; Bergen, M.P.; Stam, H.J.; & Bussmann, J.B. Validation of the Physical Activity Scale for individuals with physical disabilities. Arch. Phys. Med. Rehabil. 2011, 92, 923928.

Van Dessel N, Den Boeft M, van der Wouden JC, et al. (2014) Non-pharmacological interventions for somatoform disorders and medically unexplained physical symptoms (MUPS) in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 10: CD011142.

VanNess, J.M.; Stevens, S.R.; Bateman, L.; Stiles, T.L.; Snell, C.R. Postexertional malaise in women with chronic fatigue syndrome. J. Womens Health 2010, 19, 239–244.

Vercoulen, J.H.; Bazelmans, E.; Swanink, C.M.; Fennis, J.F.; Galama, J.M.; Jongen, P.J.; Hommes, O.; Van der Meer, J.W.; Bleijenberg, G. Physical activity in chronic fatigue syndrome: Assessment and its role in fatigue. J Psychiatr. Res. 1997, 31, 661673.

Vermeulen, R.C.; Vermeulen van Eck, I.W. Decreased oxygen extraction during cardiopulmonary exercise test in patients with chronic fatigue syndrome. J. Transl. Med. 2014, 12, 46.

Vink M. (2017a) Assessment of Individual PACE Trial Data: in Myalgic Encephalomyelitis/ Chronic Fatigue Syndrome, Cognitive Behavioral and Graded Exercise Therapy are Ineffective, Do Not Lead to Actual Recovery and Negative Outcomes may be Higher than Vorberichted. J Neurol Neurobiol. 2017;3(1).

Vink M. (2017b) PACE trial authors continue to ignore their own null effect. Journal of Health Psychology. 2017; 1-7.

Vink M, Vink-Niese A. Cognitive behavioural therapy for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome is not effective. Re-analysis of a Cochrane review. Health Psychol Open. 2019 May 2;6(1):2055102919840614. doi: 10.1177/2055102919840614. PMID: 31080632; PMCID: PMC6498783.

Vink M, Vink-Niese F. Graded exercise therapy does not restore the ability to work in ME/CFS - Rethinking of a Cochrane review. Work. 2020;66(2):283-308. doi: 10.3233/WOR-203174. PMID: 32568149.

Vink M, Vink-Niese A. (2022) The Updated NICE Guidance Exposed the Serious Flaws in CBT and Graded Exercise Therapy Trials for ME/CFS. Healthcare (Basel). 2022 May 12;10(5):898. doi: 10.3390/healthcare10050898. PMID: 35628033; PMCID: PMC9141828.

Vink M, Vink-Niese A, Tyson SF. (2022) Patients with CFS remain severely disabled after treatment with graded exercise therapy in a specialist clinic in the UK Response to Smakowski et al. Disabil Rehabil. 2022 Mar 20:1-2. doi: 10.1080/09638288.2022.2048911. Epub ahead of print. PMID: 35306926.

Wearden AJ, Dowrick C, Chew-Graham C, et al. (2010) Fatigue Intervention by Nurses Evaluation (FINE) trial writing group and the FINE trial group. Nurse led, home based self-help treatment for patients in primary care with chronic fatigue syndrome: Randomised controlled trial. BMJ 340: 1777.

Wearden AJ and Emsley R (2013) Mediators of the effects on fatigue of pragmatic rehabilitation for chronic fatigue syndrome. Journal of Consulting and Clinical Psychology 81: 831–838.

Westen D, Novotny CM, Thompson-Brenner H. The empirical status of empirically supported psychotherapies: assumptions, findings, and Vorberichting in controlled clinical trials. Psychol Bull. 2004;130(4):631-63.

White, A.T.; Light, A.R.; Hughen, R.W.; Bateman, L.; Martins, T.B.; Hill, H.R.; Light, K.C. Severity of symptom flare after moderate exercise is linked to cytokine activity in chronic fatigue syndrome. Psychophysiology 2010, 47, 615–624.

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.

Whiting P, Bagnall AM, Sowden AJ, et al. (2001) Interventions for the Treatment and Management of Chronic Fatigue Syndrome – A Systematic Review. JAMA 286: 1360–13.

Wicherts JM, Bakker M, Molenaar D (2011) Willingness to Share Research Data Is Related to the Strength of the Evidence and the Quality of Vorberichting of Statistical Results. PLoS One 6: e26828.

Wilshire C (2017) The problem of bias in behavioural intervention studies: Lessons from the PACE trial. Journal of Health Psychology 22(9): 1128–1133.

Wilshire CE, Kindlon T, Courtney R, et al. (2018) Rethinking the treatment of chronic fatigue syndrome – a reanalysis and evaluation of findings from a recent major trial of graded exercise and CBT. BMC Psychology 22(1): 66.

A.2.40 v. Steinkeller, Silvia

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel:Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu MyalgischerEnzephalomyelitis / ChronicFatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werdenin dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Silvia v. Steinkeller
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:** X☐ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
Da der Bericht des IQWiG zu „Myalgische Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): aktueller Kenntnisstand“ voraussichtlich im Frühjahr 2023 erscheinen soll, müsste dieser tatsächlich den aktuellen Kenntnisstand widerspiegeln. Die im Vorbericht unter Fußnote 5. zitierte Leitlinie NICE 2021 (1) ist inzwischen in Großbritannien offiziell erschienen (2022) und in dieser wird davon abgeraten, ME/CFS-Betroffenen GET (Aktivierungstherapie) anzubieten. Im Vorbericht des IQWiG vom 06.10.2022 steht leider noch der alte Stand der NICE Leitlinie von 2007 zum Thema GET (Aktivierungstherapie). Der Vorbericht des IQWiG müsste deshalb von Ihnen zu diesem Thema vor der Veröffentlichung noch aktualisiert werden, da das IQWiG im Vorbericht aktuell noch die Aktivierungstherapie als mögliche Therapie in der Behandlung von ME/CFS aufführt. Hintergrund: Auf Seite 78 von 95 von der zitierten britischen Leitlinie NICE 2021 kommt diese zur Feststellung, dass die Aktivierungstherapie (GET = Graded Excercise Therapy) den ME/CFS-Patienten NICHT ANGEBOTEN werden sollte, da es keine Therapie gibt, die auf Aktivierung oder körperliches Training basiert, die ME/CFS kurativ heilen könnte. Wie auf der gleichen Seite zu lesen ist, haben Menschen mit ME/CFS in der Vergangenheit in der qualitativen Evidenz Schäden an ihrer Gesundheit durch Aktivierungstherapie erlitten. Die eigenen Energiegrenzen eines ME/CFS-Betroffenen dürfen nicht überschritten werden. Diese sind oft extrem klein. Auch bei Patienten mit mildem ME/CFS. Bei schwer betroffenen Patienten ist nicht an Bewegung als symptomatische Therapie zu denken. Ein Behandlungsplan für einen ME/CFS-Betroffenen muss individuell erarbeitet und stets an die individuelle, aktuelle Situation und Belastungsgrenze angepasst werden. Oberste Priorität ist, eine Verschlechterung des Gesundheitszustands zu verhindern, denn bei der Erkrankung ME/CFS können Zustandsverschlechterungen dauerhaft sein.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

(1)
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.

A.2.41 Weckbecker, Rabea

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Weckbecker, R.)
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:** ☒ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
4.3.2.1 (S.31ff)	Anmerkung: gegen den aktivierenden (GET) und den kognitven (CBT) Ansatz sprechen mehrere Hinweise. Neben der Hypothese der Autoimmunität haben Forscher herausgefunden, dass Patient*innen mit ME/CFS metabolische Veränderungen durch Umweltreize haben. Vorgeschlagene Änderung: Die Studie von : 1. Jahanbani F et a. Unser Ergebnis, dass der Anteil von Apoptose und Nekrose in stimulierten T-Zellen bei Patienten mit ME/CFS zunimmt und dass die Rate der Mitochondrienschwellung mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert, ist robust und unterstützt frühere Forschungen, bedarf aber einer gut abgestimmten Replikation. Erhöhte Lipidtröpfchen- und Thrombozyten-Hyperaktivierung bei extrem schwer erkrankten ME/CFS-Patienten verdeutlicht das Zusammenspiel von genetischen und epigenetischen Risikofaktoren bei Ausbruch, Schweregrad, Prognose und Komorbidität. CFS weist eine chemische Signatur auf, die durch gezielte Plasmametabolomik identifiziert werden kann. Die Analyse der ROC-Kurve (Receiver Operator Characteristic) ergab eine diagnostische Genauigkeit von über 90 %. Das Muster und die Richtung dieser Veränderungen zeigten, dass es sich bei CFS um eine konservierte, hypometabolische Reaktion auf Umweltstress handelt, ähnlich wie bei Dauer (35). Nur etwa 25 % der bei jeder Person gefundenen Metabolitenstörungen waren für die Diagnose von CFS erforderlich. Etwa 75 % der Metabolitenanomalien waren individuell und für eine personalisierte Behandlung nützlich

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	In einer weiteren Studie (2. Jäkel, B., Kedor, C., Grabowski, P. *et al*) konnte gezeigt werden, dass wiederholte Anstregung die Muskelkraft nachhaltig schwächt, somit ist GET eine schwächende Therapie für ME/CFS. Auch die Studie von 5. Franklin und Graham weisen darauf hin, dass aktivierende Therapien den Patient*innen zum Nachteil sind „Wiederholte maximale Belastungstests im Abstand von 24 Stunden können nützlich sein, um mögliche objektive Marker bei Menschen mit ME/CFS zu identifizieren, die bei gesunden Kontrollpersonen nicht vorhanden sind. Unser Ziel war es, Studien zusammenzufassen, in denen die Test-zu-Retest-Änderungen (24 Stunden) der VO2 und der Arbeitsrate zwischen Menschen mit myalgischer Enzephalomyelitis/chronischem Erschöpfungssyndrom (ME/CFS) und Kontrollpersonen verglichen wurden“. 3. Fluge Ø et al. Schrieben 2016 „Myalgische Enzephalopathie/chronisches Müdigkeitssyndrom (ME/CFS) ist eine schwächende Krankheit unbekannter Ätiologie, zu deren charakteristischen Symptomen Unwohlsein nach körperlicher Anstrengung und schlechte Erholung gehören. Eine metabolische Dysfunktion ist ein plausibler Faktor. Wir stellten die Hypothese auf, dass Veränderungen der Aminosäuren im Serum auf spezifische Defekte im Energiestoffwechsel bei ME/CFS hinweisen könnten. Die Analyse von 200 ME/CFS-Patienten und 102 gesunden Personen zeigte eine spezifische Verringerung von Aminosäuren, die den oxidativen Stoffwechsel über den TCA-Zyklus antreiben, hauptsächlich bei weiblichen ME/CFS-Patienten. 3-Methylhistidin im Serum, ein Marker für den endogenen Proteinkatabolismus, war bei männlichen Patienten deutlich erhöht. Das Aminosäuremuster deutete auf eine funktionelle Beeinträchtigung der Pyruvatdehydrogenase (PDH) hin, was durch eine erhöhte mRNA-Expression der hemmenden PDH-Kinasen 1, 2 und 4, Sirtuin 4 und PPARδ in peripheren mononukleären Blutzellen beider Geschlechter unterstützt wurde. Myoblasten, die in Gegenwart von Serum von Patienten mit schwerem ME/CFS gezüchtet wurden, zeigten metabolische Anpassungen, einschließlich erhöhter mitochondrialer Atmung und exzessiver Laktatsekretion. Die Aminosäureveränderungen konnten nicht durch die Schwere der Symptome, die Krankheitsdauer, das Alter, den BMI oder den Grad der körperlichen Aktivität der Patienten erklärt werden. Diese Ergebnisse stimmen mit dem klinischen Krankheitsbild des ME/CFS überein, das eine unzureichende ATP-Erzeugung durch oxidative Phosphorylierung und eine übermäßige Laktatbildung bei Anstrengung aufweist.“ Auch Belastung unter Belastungsintoleranz werden von der Forschungsgruppe um (4.)Stussman et. al erläutert und sprechen sowohl gegen körperliche als auch psychische/kognitive Anstrengung „Myalgische Enzephalomyelitis/chronisches Müdigkeitssyndrom ist gekennzeichnet durch anhaltende und behindernde Müdigkeit, Unverträglichkeit von körperlicher Anstrengung, kognitive Schwierigkeiten und Schmerzen des Bewegungsapparats/Gelenke. Postexertionales Unwohlsein ist eine Verschlimmerung dieser Symptome nach einer körperlichen oder geistigen Anstrengung und gilt als ein zentrales Merkmal der Krankheit. In der

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
	verfügbaren Literatur finden sich nur wenige Beobachtungen, die eine qualitative Bewertung des Unwohlseins nach der Anstrengung bei Patienten mit myalgischer Enzephalomyelitis/chronischem Erschöpfungssyndrom ermöglichen. Um unser Verständnis zu verbessern, wurde eine Reihe von ambulanten Fokusgruppen einberufen.“
	Anmerkung: meine persönliche Erfahrung ist es neben dem schädlichen Post Covid Check als die Diagnose ME/CFS schon feststand und ich regelmäßig zur Gruppentherapie musste sowie zum Schwimmtraining als auch MTT, hat mir sehr geschadet. Nichtsdestotrotz versuchte ich eine Reha Maßnahme, zu der ich liegend transportiert wurde. Alleine die Anreise dauerte 2Tage aufgrund meines Zustandes. Die Anreise führte dazu, dass ich nicht mehr an irgendwelchen Angeboten teilnehmen konnte und die Ärzte zu dem Schluss kamen, mich nach zwei Tagen nicht rehafähig zu entlassen. In diesem Fall war die Anreise schon eine Aktivierung, der mein Körper nicht gewachsen war durch die Erkrankung ME/CFS. Die Schmerzen und die Schwäche machen mit dem Wissen der hier vorliegenden Studien Sinn. Ich bin der Meinung, sobald ME/CFS und PEM im Raum steht, ist aktivierende Therapie mutwillige bis vorsätzliche Körperverletzung. Diese Therapie ist dafür nicht geeignet. Neben den neurologischen Ergebnissen die aktuell veröffentlicht werden. Vorgeschlagene Änderung: Es sollte notwendigerweise die Care Studie der Charite abwarten, es sollte eine häusliche Versorgung stattfinden, den Patient*innen sollte Pflege und Physiotherapie zuhause angeboten werden, sowie ein Sozialarbeiter, der den bürokratischen Part übernimmt (vgl. die Auswirkungen (6) Xavier Gimeno Torrent).

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. Jahanbani F, Maynard RD, Sing JC, Jahanbani S, Perrino JJ, et al. (2022) Phenotypic characteristics of peripheral immune cells of Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome via transmission electron microscopy: A pilot study. PLOS ONE 17(8): e0272703. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272703
2. 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* **19**, 159 (2021). https://doi.org/10.1186/s12967-021-02774-w

3. Fluge Ø, Mella O, Bruland O, Risa K, Dyrstad SE, Alme K, Rekeland IG, Sapkota D, Røsland GV, Fosså A, Ktoridou-Valen I, Lunde S, Sørland K, Lien K, Herder I, Thürmer H, Gotaas ME, Baranowska KA, Bohnen LM, Schäfer C, McCann A, Sommerfelt K, Helgeland L, Ueland PM, Dahl O, Tronstad KJ. Metabolic profiling indicates impaired pyruvate dehydrogenase function in myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome. JCI Insight. 2016 Dec 22;1(21):e89376. doi: 10.1172/jci.insight.89376. PMID: 28018972; PMCID: PMC5161229.
4. Stussman et al. (2020), *Characterization of Post-exertional Malaise in Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome*, Frontiers in neurology, 11, 1025, https://doi.org/10.3389/fneur.2020.01025

5. John Derek Franklin & Michael Graham (2022) 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 & Behavior, 10:3, 119-135, DOI: 10.1080/21641846.2022.2108628
6. Xavier Gimeno Torrent (2022) The circuit of symbolic violence in chronic fatigue syndrome (CFS)/myalgic encephalomyelitis (ME) (I): A preliminary study, Health Care for Women International, 43:1-3, 5-41, DOI: 10.1080/07399332.2021.1925900

A.2.42 Wiltgrupp, Karolin

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden *Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.*
Karolin Wiltgrupp
Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen) ☐ **im Namen folgender Institution / Organisation:** ☒ **als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.
Ich schreibe als Privatperson und gleichzeitig als Betroffene. Bei meiner Anmerkung handelt es sich um einen Augenzeugenbericht.
Ich bin im Dezember 2021 an Corona erkrankt. Vor meiner Infektion leistete ich einen 40-Stunden-Vollzeitjob, nahm normal am alltäglichen Leben teil, hatte keinerlei Vorerkrankungen. Kurz nach meiner Infektion ging ich wieder arbeiten, dann folgte ein gesundheitlicher Rückfall. Mit den Symptomen massiver Erschöpfung, Benommenheit, muskulärer Entkräftung, Sehstörungen („Schleier vor den Augen“), Muskel- und Gliederschmerzen, Reizempfindlichkeit sowie Übelkeitsanfälle ging ich zum Hausarzt, welcher mich zur Postcovid-Sprechstunde der Dresdner Uniklinik überwies. Dort erhielt ich drei Monate nach meiner Infektion die Diagnose „Postcovid-Syndrom“ bzw. „Postvirales Erschöpfungssyndrom“. Zudem erhielt ich die Empfehlung, eine Postcovid-Reha zu beantragen. Weiterhin wurde mir zum Pacing und Coping geraten, eine Art Zeit- und Aktivitäten- Management. Dieses baute ich in meinen Alltag ein und beantragte zeitgleich eine Rehabilitationsmaßnahme. Mein Zustand besserte sich leicht über die Monate. Ich konnte über den Tag verteilt bis zu fünf Kilometer laufen, mich geistig über den Tag verteilt vier bis fünf Stunden konzentrieren, bis zu eine Stunde am Stück Auto fahren. Ich benötigte im Alltag viele Pausen, konnte mich jedoch selbstständig und ohne Hilfe versorgen. Im Oktober 2022, zehn Monate nach meiner Infektion, fuhr ich zu einer vierwöchigen Reha-Maßnahme und versprach mir dort eine Besserung meines Zustandes durch geschultes Personal. Meine Ziele waren Muskelaufbau und Stärkung der körperlichen und geistigen Ausdauer. Das dortige Programm sah eine kontinuierliche Steigerung meiner Belastungsgrenze durch Reha-Sport und (neuro)-kognitives Training vor. Der Plan bestand aus etwa fünf bis sechs Therapien täglich. Bereits nach etwa zwei Tagen und sechs Therapien täglich (überwiegend Reha-Sport), folgte eine enorme Verschlechterung meines Zustandes. Die ersten Tage konnte ich kaum zum Speisesaal laufen und das Essenstablett halten. Erschöpfung und Benommenheit nahmen stark zu. Eine Woche hielt ich dieses Programm durch bis ich in Absprache mit den dortigen Reha-Ärzten den Plan massiv kürzen musste. Später standen nur noch notwendige Diagnostik sowie Entspannungstherapien auf dem Plan. Mein Körper erholte sich nur langsam von der Überlastung. Nach dem vierwöchigen Aufenthalt geht es mir bis heute gesundheitlich schlechter als vor der Rehabilitationsmaßnahme. Ich schaffe es nur noch zwei bis maximal drei Kilometer am Tag zu laufen. Geistig kann ich mich nur noch eine halbe Stunde am Stück konzentrieren. Beim Einkauf sowie beim Sauberhalten der Wohnung benötige ich nun Unterstützung. Auto kann ich derzeit nicht fahren. Vor der Rehabilitationsmaßnahme hätte ich mir eine berufliche Wiedereingliederung vorstellen können. Diese muss ich nun weiter nach hinten schieben, bis ich meinen Alltag wieder allein schaffen kann.
Im Anhang befinden sich die Therapiepläne der Rehaklinik sowie der Bericht der Uniklinik Dresden.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	**Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung** *Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*
z. B. 3.4 (S.16)	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.