

Pasternack I, Remahl A, Ahovuo-Saloranta A, Isojärvi J, Mäkinen E. Krooninen väsymysoireyhtymä. Etiologia, diagnostiikka, hoito sekä kuntoutusinterventiot. Helsinki: Kela, Sosiaali- ja terveysturvan raportteja 3, 2017

## Liitteet

### Sisältö

<b>Liite 1:</b> Viitetietokantahaut.....	2
Ensimmäisen vaiheen haut.....	2
Toisen vaiheen haut .....	5
<b>Liite 2:</b> Kyselyt.....	10
Kysely työterveyshuoltoon .....	10
Kysely erikoissairaanhoidon .....	10
Kysely vakuutusyhtiöille .....	11
Kysely potilasjärjestölle .....	11
<b>Liite 3:</b> Systemaattisten katsausten laadunarviointi.....	12
<b>Liite 4:</b> Satunnaistettujen hoitokokeiden laadunarviointi .....	14
<b>Liite 5:</b> Kroonisen väsymysoireyhtymän (KVO) ennuste.....	16
<b>Liite 6:</b> Lisätietoa laboratoriotesteistä.....	17
<b>Liite 7:</b> Kroonisen väsymysoireyhtymän (KVO) esiintyvyys .....	18
<b>Liite 8:</b> Tutkimustieto hoitointerventioista taulukoina.....	19
Taulukko 1. Kognitiivis-behavioraalinen terapia .....	19
1a. Kognitiivis-behavioraalinen terapia (KBT) tai mindfulness tai unihygieneiakoulutus vs. ei-hoitoa tai tavanomainen hoito.....	19
1b. Kognitiivis-behavioraalinen terapia (KBT) tai neuvonta vs. ei-hoitoa tai tavanomainen hoito tai rentoutus tai liikunta .....	21
1c. Kognitiivis-behavioraalinen terapia (KBT) vs. tavanomainen hoito tai ei-hoitoa: alkuperäistutkimukset.....	23
1d. Yhteenveto: KBT vs. tavanomainen hoito.....	25
Taulukko 2. Neuvonta vs. ei hoitoa (jonotuslista) .....	26
Taulukko 3. Mindfulness vs. ei hoitoa tai tavanomainen hoito.....	27
Taulukko 4a. Porrastettu fyysinen harjoittelu (PFH) vs. tavanomainen hoito tai rentoutus tai venyttely.....	29
Taulukko 4b. Porrastettu fyysinen harjoittelu (PFH) vs. kognitiivis-behavioraalinen terapia (KBT).....	33
Taulukko 5. Pragmaattinen kuntoutus vs. tavanomainen hoito .....	35
Taulukko 6. Akupunktio .....	36
Taulukko 7. Rintatolimodi vs. lumelääke.....	40
Taulukko 8a. Hydrokortisoni.....	42
Taulukko 8b. Fludrokortisoni.....	44
Taulukko 8c. Hydrokortisoni+fludrokortisoni .....	46
Taulukko 9. Immunoglobuliini .....	47
Taulukko 10. Interferoni .....	50
Taulukko 11. Isoprinosiini.....	51
Taulukko 12. Rituksimabi vs. lumelääke .....	52
Taulukko 13. Valgansikloviiri vs. lumelääke.....	54
Taulukko 14. Fluoksetiini vs. lumelääke tai liikunta .....	55
Taulukko 15. Moklobemidi vs. lumelääke .....	57
Taulukko 16. Feneltsiini vs. lumelääke .....	58
Taulukko 17. Keskushermostostimulantit vs. lumelääke .....	59
Taulukko 18. Homeopatia vs. lumelääke.....	61
Taulukko 19. Asetyyli-L-karnitiini vs. lumelääke.....	63
Taulukko 20. Aclydine vs. lumelääke .....	65

## Liite 1: Viitetietokantahaut

### Ensimmäisen vaiheen haut

Kirjallisuushaku elokuu 2015

#### Centre for Reviews and Dissemination 23.8.2015

Line	Search	Hits
1	MeSH DESCRIPTOR Fatigue Syndrome, Chronic EXPLODE ALL TREES	47
2	(chronic fatigue syndrome)	59
3	(systemic exertion intolerance disease)	0
4	(myalgic encephalomyelitis)	8
5	(post-viral fatigue syndrome) OR (postviral fatigue syndrome)	1
6	(CFS OR SEID OR ME OR PVFS) AND (chronic fatigue)	30
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	67
8	* IN DARE, HTA	60778
9	#7 AND #8	58
10	* FROM 2005 TO 2015	60342
11	#9 AND #10	34

#### Ohtanen 23.8.2015

Löytyi 9 julkaisua

Hakusanat: krooni\*, väsymysoire\*. Sana/fraasihaku rajattu kenttiin: nimi ja viitetiedot, asiasanat, keskeinen sanoma, terveysongelma. Näytetään vain tiivistelmät, jotka sisältävät kaikki hakusanat/fraasit. Järjestetty osuman mukaan nou-sevasti.

#### Theseus.fi 23.8.2015

"krooninen väsymysoireyhtymä"

Ei relevantteja hakutuloksia

#### Medic 26.8.2015

"fatigue syndrome, chronic"\_(asiasanat) OR\_"krooninen väsymysoireyhtymä"\_(asiasanat) 2005 - 2015 10 kpl

#### Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <August 25, 2015> 26.8.2015

- 1 (chronic adj3 fatigue adj3 syndrome).ti,ab,kw. (324)
- 2 (systemic adj3 exertion adj3 intolerance).ti,ab,kw. (2)
- 3 (myalgic adj3 encephalomyelitis).ti,ab,kw. (59)
- 4 ((post-viral or postviral) adj3 fatigue syndrome).ti,ab,kw. (2)
- 5 1 or 2 or 3 or 4 (332)
- 6 (systematic\* adj3 (review\* or overview\*)).ti,ab,kw. (14578)
- 7 (meta-analys\* or metaanalys\* or meta analys\*).ti,ab,kw. (13164)
- 8 (technology assessment\* or HTA or HTAs or technology overview\* or technology appraisal\*).ti,ab,kw. (773)
- 9 (guideline or guidelines or consensus).ti. (5840)
- 10 6 or 7 or 8 or 9 (28441)
- 11 5 and 10 (15)

**Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to July 2015>** 26.8.2015

- 1 (chronic adj3 fatigue adj3 syndrome).ti,ab,kw. (6)
- 2 (systemic adj3 exertion adj3 intolerance).ti,ab,kw. (0)
- 3 (myalgic adj3 encephalomyelitis).ti,ab,kw. (0)
- 4 ((post-viral or postviral) adj3 fatigue syndrome).ti,ab,kw. (0)
- 5 1 or 2 or 3 or 4 (6)

**Ovid MEDLINE(R) <1946 to August Week 2 2015>** 26.8.2015

- 1 Fatigue Syndrome, Chronic/ (4701)
- 2 (chronic adj3 fatigue adj3 syndrome).ti,ab. (4187)
- 3 (systemic adj3 exertion adj3 intolerance).ti,ab. (2)
- 4 ((post-viral or postviral) adj3 fatigue syndrome).ti,ab. (97)
- 5 (myalgic adj3 encephalomyelitis).ti,ab. (429)
- 6 or/1-5 (5498)
- 7 limit 6 to systematic reviews (173)
- 8 limit 6 to meta analysis (34)
- 9 (systematic\* adj3 (review\* or overview\*)).ti,ab. (63930)
- 10 (meta-analys\* or metaanalys\* or meta analys\*).ti,ab. (67777)
- 11 (technology assessment\* or HTA or HTAs or technology overview\* or technology appraisal\*).ti,ab. (4622)
- 12 (guideline or guidelines or consensus).ti. (63356)
- 13 consensus development conference.pt. (9682)
- 14 "consensus development conference, nih".pt. (756)
- 15 guideline.pt. (15635)
- 16 6 and (9 or 10 or 11) (85)
- 17 6 and (12 or 12 or 14 or 15) (34)
- 18 7 or 8 or 16 or 17 (197)
- 19 limit 18 to yr="2005 -Current" (139)

**PSYCINFO (Proquest)** 26.8.2015

SU.EXACT("Chronic Fatigue Syndrome")Limits applied  
Methodology: meta analysis, systematic review  
Date range: 2005 - 2015

23 references

CINAHL 26.8.2015

Wednesday, August 26, 2015 9:27:02 AM

#	Query	Limiters/Expanders	Last Run Via	Results
S5	S1 OR S2	Limiters - Published Date: 20050101-20151231; Publication Type: Meta Analysis, Practice Guidelines, Systematic Review Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	35
S4	S1 OR S2	Limiters - Publication Type: Meta Analysis, Practice Guidelines, Systematic Review Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	41
S3	S1 OR S2	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	1,868
S2	TI chronic fatigue syndrome OR AB chronic fatigue syndrome OR TI systemic exertion intolerance disease OR AB systemic exertion intolerance disease OR TI myalgic encephalomyelitis OR AB myalgic encephalomyelitis OR TI post-viral fatigue syndrome OR AB post-viral fatigue syndrome	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	1,220
S1	(MH "Fatigue Syndrome, Chronic")	Search modes - Boolean/Phrase	Interface - EBSCOhost Research Databases Search Screen - Advanced Search Database - CINAHL	1,703

Pasternack I, Remahl A, Ahovuo-Saloranta A, Isojärvi J, Mäkinen E. Krooninen väsymysoireyhtymä. Etiologia, diagnostiikka, hoito sekä kuntoutusinterventiot. Helsinki: Kela, Sosiaali- ja terveysturvan raportteja 3, 2017. LIITE 1

**GIN International Guideline Library 27.8.2015**

chronic fatigue syndrome

4 results

**National Guideline Clearinghouse 27.8.2015**

<http://www.guideline.gov/>

2 references

Toisen vaiheen haut

**CFS HOITOINTERVENTIOT**

**RAVINTO 8.11.2015**

**Centre for Reviews and Dissemination**

Line	Search	Hits
1	MeSH DESCRIPTOR Fatigue Syndrome, Chronic EXPLODE ALL TREES	47
2	(chronic fatigue syndrome)	60
3	(systemic exertion intolerance disease)	0
4	(myalgic encephalomyelitis)	8
5	(post-viral fatigue syndrome) OR (postviral fatigue syndrome)	1
6	(CFS OR SEID OR ME OR PVFS) AND (chronic fatigue)	30
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	68
8	* IN DARE, HTA	60951
9	#7 AND #8	59
10	* FROM 2005 TO 2015	60536
11	#9 AND #10	34
12	(histamine NEAR3 food*)	0
13	(histamine )	209
14	(salt OR wheat OR butter)	155
15	MeSH DESCRIPTOR diet therapy EXPLODE ALL TREES	245
16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	595
17	#11 AND #16	0

**FYSIOTERAPIA JA KONEHOIDOT 8.11.2015**

**Centre for Reviews and Dissemination**

Line	Search	Hits
1	MeSH DESCRIPTOR Fatigue Syndrome, Chronic EXPLODE ALL TREES	47
2	(chronic fatigue syndrome)	60
3	(systemic exertion intolerance disease)	0
4	(myalgic encephalomyelitis)	8
5	(post-viral fatigue syndrome) OR (postviral fatigue syndrome)	1
6	(CFS OR SEID OR ME OR PVFS) AND (chronic fatigue)	30
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	68
8	* IN DARE, HTA	60951
9	#7 AND #8	59
10	* FROM 2005 TO 2015	60536
11	#9 AND #10	34
12	MeSH DESCRIPTOR Acupuncture EXPLODE ALL TREES	28
13	MeSH DESCRIPTOR Continuous Positive Airway Pressure EXPLODE ALL TREES	116
14	(cpap OR vpap)	111
15	(fascia* OR fascie* OR myofasc*)	111
16	MeSH DESCRIPTOR Physical Therapy Modalities EXPLODE ALL TREES	2536
17	MeSH DESCRIPTOR oxygen inhalation therapy EXPLODE ALL TREES	164
18	MeSH DESCRIPTOR Breathing Exercises EXPLODE ALL TREES	76
19	MeSH DESCRIPTOR Massage EXPLODE ALL TREES	95
20	MeSH DESCRIPTOR manipulation, chiropractic EXPLODE ALL TREES	38
21	(craniosacral OR cranio-sacral)	9
22	(lymph* NEAR3 therap*)	210
23	MeSH DESCRIPTOR manipulation, osteopathic EXPLODE ALL TREES	12
24	MeSH DESCRIPTOR speech therapy EXPLODE ALL TREES	35
25	(mandibular NEAR3 (therapy OR physical))	5
26	MeSH DESCRIPTOR Transcutaneous Electric Nerve Stimulation EXPLODE ALL TREES	95
27	MeSH DESCRIPTOR Vagus Nerve Stimulation EXPLODE ALL TREES	18
28	MeSH DESCRIPTOR occupational therapy EXPLODE ALL TREES	103
29	MeSH DESCRIPTOR ultrasonic therapy EXPLODE ALL TREES	115
30	(ultrasonic OR ultrasound)	1679
31	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30	4824
32	#11 AND #31	7

**LISÄRAVINTEET JA YRTTILÄÄKINTÄ 8.11.2015**

**Centre for Reviews and Dissemination**

Line	Search	Hits
1	MeSH DESCRIPTOR Fatigue Syndrome, Chronic EXPLODE ALL TREES	47
2	(chronic fatigue syndrome)	60
3	(systemic exertion intolerance disease)	0
4	(myalgic encephalomyelitis)	8
5	(post-viral fatigue syndrome) OR (postviral fatigue syndrome)	1
6	(CFS OR SEID OR ME OR PVFS) AND (chronic fatigue)	30
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	68
8	* IN DARE, HTA	60951
9	#7 AND #8	59
10	* FROM 2005 TO 2015	60536
11	#9 AND #10	34
12	(acclodyne)	0
13	(acclodyn*)	0
14	MeSH DESCRIPTOR acetylcarnitine EXPLODE ALL TREES	5
15	(acetyl L carnitine) OR (propionyl L carnitine)	12
16	MeSH DESCRIPTOR amino acids EXPLODE ALL TREES	686
17	MeSH DESCRIPTOR Drugs, Chinese Herbal EXPLODE ALL TREES	333
18	(chinese NEAR3 (herbal OR medic* OR ointm*))	800
19	MeSH DESCRIPTOR electrolytes EXPLODE ALL TREES	187
20	MeSH DESCRIPTOR trace elements EXPLODE ALL TREES	187
21	MeSH DESCRIPTOR iron EXPLODE ALL TREES	60
22	MeSH DESCRIPTOR homeopathy EXPLODE ALL TREES	39
23	MeSH DESCRIPTOR phenylalanine EXPLODE ALL TREES	78
24	MeSH DESCRIPTOR tyrosine EXPLODE ALL TREES	73
25	MeSH DESCRIPTOR magnesium EXPLODE ALL TREES	41
26	MeSH DESCRIPTOR niacinamide EXPLODE ALL TREES	44
27	MeSH DESCRIPTOR nutritional support EXPLODE ALL TREES	336
28	(l phenylalanine) OR (l tyrosine) OR (nutriflex)	1
29	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	2274
30	#11 AND #29	5

**LÄÄKKEET 8.11.2015**

**Centre for Reviews and Dissemination**

Line	Search	Hits
1	MeSH DESCRIPTOR Fatigue Syndrome, Chronic EXPLODE ALL TREES	47
2	(chronic fatigue syndrome)	60
3	(systemic exertion intolerance disease)	0
4	(myalgic encephalomyelitis)	8
5	(post-viral fatigue syndrome) OR (postviral fatigue syndrome)	1
6	(CFS OR SEID OR ME OR PVFS) AND (chronic fatigue)	30
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	68
8	* IN DARE, HTA	60951
9	#7 AND #8	59
10	* FROM 2005 TO 2015	60536
11	#9 AND #10	34
12	(epinephrine OR adrenaline)	127
13	(beta blocker*)	493
14	MeSH DESCRIPTOR epinephrine EXPLODE ALL TREES	59
15	MeSH DESCRIPTOR adrenergic beta-antagonists EXPLODE ALL TREES	337
16	MeSH DESCRIPTOR bupropion EXPLODE ALL TREES	74
17	MeSH DESCRIPTOR dopamine agonists EXPLODE ALL TREES	64
18	MeSH DESCRIPTOR fludrocortisone EXPLODE ALL TREES	0
19	(florinef)	1
20	(telfast OR ranitidin* OR fexofenadine OR terfenadine)	150
21	MeSH DESCRIPTOR terfenadine EXPLODE ALL TREES	3
22	(amlodipin* OR nimodipin* )	130
23	MeSH DESCRIPTOR calcium channel blockers EXPLODE ALL TREES	264
24	MeSH DESCRIPTOR cortisone EXPLODE ALL TREES	1
25	MeSH DESCRIPTOR naltrexone EXPLODE ALL TREES	54
26	MeSH DESCRIPTOR melatonin EXPLODE ALL TREES	30
27	(soporific* OR sleeping pill*)	3
28	MeSH DESCRIPTOR antidepressive agents EXPLODE ALL TREES	890
29	MeSH DESCRIPTOR Serotonin Uptake Inhibitors EXPLODE ALL TREES	385
30	MeSH DESCRIPTOR analgesics EXPLODE ALL TREES	2130
31	(venlafaxine)	131
32	MeSH DESCRIPTOR antiviral agents EXPLODE ALL TREES	1496
33	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	5724
34	#11 AND #33	1



**MUUT HOITOINTERVENTIOT 8.11.2015**

**Centre for Reviews and Dissemination**

Line	Search	Hits
1	MeSH DESCRIPTOR Fatigue Syndrome, Chronic EXPLODE ALL TREES	47
2	(chronic fatigue syndrome)	60
3	(systemic exertion intolerance disease)	0
4	(myalgic encephalomyelitis)	8
5	(post-viral fatigue syndrome) OR (postviral fatigue syndrome)	1
6	(CFS OR SEID OR ME OR PVFS) AND (chronic fatigue)	30
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	68
8	* IN DARE, HTA	60951
9	#7 AND #8	59
10	* FROM 2005 TO 2015	60536
11	#9 AND #10	34
12	((fecal OR faecal OR feces OR faeces) NEAR3 transplant*)	6
13	MeSH DESCRIPTOR feces EXPLODE ALL TREES	91
14	MeSH DESCRIPTOR microbiota EXPLODE ALL TREES	5
15	MeSH DESCRIPTOR Physician-Patient Relations EXPLODE ALL TREES	102
16	MeSH DESCRIPTOR sleep EXPLODE ALL TREES	64
17	MeSH DESCRIPTOR sick leave EXPLODE ALL TREES	83
18	MeSH DESCRIPTOR infusions, intravenous EXPLODE ALL TREES	340
19	MeSH DESCRIPTOR occupational health EXPLODE ALL TREES	115
20	MeSH DESCRIPTOR workplace EXPLODE ALL TREES	125
21	((social OR peer) NEAR3 support*)	558
22	MeSH DESCRIPTOR Social Support EXPLODE ALL TREES	296
23	MeSH DESCRIPTOR self-help groups	88
24	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	1463
25	#11 AND #24	2

Tarkistushaku 18.10.2016 Medline (PubMed)

Hakusanoilla chronic fatigue (ti, ab) rajattuna Clinical Trials, 2013 -

## Liite 2: Kyselyt

### Kysely työterveyshuoltoon

1. Kuinka usein hoidat potilaita, joilla on krooninen väsymysoireyhtymä? Anna arvio esimerkiksi vuositasolla.

#### Diagnosointi

2. Miten diagnosoit kroonisen väsymysoireyhtymän? Mitä kriteerejä ja testejä ja testiyhdistelmiä käytät?
3. Mitä diagnoosia käytät diagnosoimillasi potilailla?
4. Onko yksikössänne yhteisiä sovittuja käytäntöjä diagnostiikasta? Onko lääkäreiden välillä eroja tavassa diagnosoida?
5. Onko diagnostiikassa tai erotusdiagnostiikassa vaikeuksia?

#### Hoito

6. Miten hoidat kroonista väsymysoireyhtymää?
7. Onko yksikössänne yhteisiä sovittuja käytäntöjä hoidosta? Onko lääkäreiden välillä eroja tavassa hoitaa?
8. Kuinka tuloksellista hoito näkemyksesi mukaan on? Kuinka usein hoidolla saavutetaan hyötyä toimintakykyyn ja työkykyyn.
9. Onko hoidossa erityisiä ongelmia?
10. Onko hoitokäytännöissä tapahtunut muutoksia viime vuosina?
11. Mitä etuuksia on haettu tai maksusitoumuksia tehty? Esimerkiksi sairauspäivärahaa, kuntoutustukea, apuvälineitä tai avustajia?

#### Osaaminen

12. Osataanko kroonisesta väsymysoireyhtymästä kärsiviä diagnosoida ja hoitaa asianmukaisesti? Mikä on osaamistaso ja tiedon tarpeet teidän yksikössä? Mistä lääkärit hakevat tietoa?
13. Mikä on potilaiden tietotaso asiasta? Mistä he saavat tietoa?
14. Tiedätkö jotain aiheeseen liittyvää käynnissä olevaa suomalaista tutkimusta?

### Kysely erikoissairaanhoidon

1. Kuinka paljon potilaita klinikkaanne tulee lähetteellä kroonisen väsymysoireyhtymän tai sen epäilyn vuoksi? Anna arvio esimerkiksi vuositasolla.

#### Diagnosointi

2. Miten potilaita on tutkittu perusterveydenhuollossa ja mitä diagnooseja lähettävät lääkärit tyypillisesti käyttävät?
3. Mitä diagnoosia mieluiten itse käytät?
4. Miten diagnosoit kroonisen väsymysoireyhtymän? Mitä kriteerejä ja testejä ja testiyhdistelmiä käytät?
5. Onko klinikassanne yhteisiä sovittuja käytäntöjä diagnostiikasta? Onko lääkäreiden välillä eroja tavassa diagnosoida?
6. Onko diagnostiikassa tai erotusdiagnostiikassa vaikeuksia?
7. Onko diagnostiikka muuttunut viime vuosina?

#### Hoito

8. Miten potilaita on hoidettu perusterveydenhuollossa?
9. Miten itse hoidat kroonista väsymysoireyhtymää?
10. Onko klinikassanne yhteisiä sovittuja käytäntöjä hoidosta? Onko lääkäreiden välillä eroja tavassa hoitaa?
11. Kuinka tuloksellista hoito näkemyksesi mukaan on? Kuinka usein hoidolla saavutetaan hyötyä toimintakykyyn ja työkykyyn.
12. Onko hoidossa erityisiä ongelmia?
13. Onko hoitokäytännöissä tapahtunut muutoksia viime vuosina?
14. Mitä etuuksia on haettu tai maksusitoumuksia tehty? Esimerkiksi sairauspäivärahaa, kuntoutustukea, apuvälineitä tai avustajia?

#### Osaaminen

15. Osataanko kroonisesta väsymysoireyhtymästä kärsiviä diagnosoida ja hoitaa asianmukaisesti? Mikä on osaamistaso ja tiedon tarpeet teidän klinikassa? Mistä lääkärit hakevat tietoa?
16. Mikä on potilaiden tietotaso asiasta? Mistä he saavat tietoa
17. Tiedätkö jotain aiheeseen liittyvää käynnissä olevaa suomalaista tutkimusta?

#### Kysely vakuutusyhtiöille

1. Kuinka usein krooninen väsymysoireyhtymä tulee vastaan eläke- tai kuntoutuskäsittelyissä?
2. Mitä diagnooseja lausunnoissa käytetään?
3. Onko teillä käytössä yhteisiä arviointikriteerejä diagnoosien ja hoitojen asianmukaisuuden arvioimiseksi?
4. Ongelmia ja huomioita kroonisen väsymysoireyhtymän käsittelyssä.

#### Kyselypotilasjärjestölle

1. Miten kroonisen väsymysoireyhtymän tunnistamista ja diagnosointia pitäisi kehittää perusterveydenhuollossa (terveyskeskuksissa, työterveyshuollossa)?
2. Miten kroonisen väsymysoireyhtymän tunnistamista ja diagnosointia pitäisi kehittää sairaaloissa?
3. Mitä hoitoja Suomessa on käytössä?
4. Kroonista väsymysoireyhtymää sairastavista, ketkä ovat kaikkein haavoittuvimmassa asemassa?
5. Mistä potilaat hakevat tietoa sairaudestaan?
6. Haetaanko hoitoa myös ulkomailta?
7. Oletko tyytyväinen kroonisen väsymysoireyhtymän tunnistamisen ja hoidon nykytilaan Suomessa?

**Liite 3: Systemaattisten katsausten laadunarviointi**

Nimi	1. Tutkimussuunnitelma tehty	2. Tuplavarmistus tiedon valintaan	3. Kattava haku	4. Valitut ja hylätyt artikkelit listattu	5. Valitut artikkelit kuvattu	6. Valittujen artikkelien tieteellinen laatu arvioitu	7. Artikkelien tieteellinen laatu vaikuttaa analyysin ja päätelmiin	8. Artikkelien tulokset yhdistelty asianmukaisesti	9. Julkaisuharhan mahdollisuus arvioitu	10. Sidonnaisuudet kirjattu
Afari 2014	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+
Bagnall 2007	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Cairns ja Hotopf 2005	+	-	+	-	+	-	-	+	-	-
Drachler 2009	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-
Evering 2011	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+
Haney 2015	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-
Hempel 2008										
Johnston 2013a	+	-	+	-	-	+	+	+	-	-
Kim 2013	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-
Lakhan 2013	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-
Larun 2011	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+
Larun 2015	+	+	+	+	+	+	+	+	?	+
Marques 105	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Meeus 2013	+	+	+		+	+	-	+	-	-
Meeus 2015	+	+	-	-	+	-	+	+	-	+
Nijrolder 2008	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-
Nijs 2008										
Nijs 2011	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-
Nijs 2014	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Pedersen 2011	+	+	+	+	-	+	-	+	-	+
Smith 2014	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-
Van Cauwenbergh 2014	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-
Vergauwen 2014	+	-	+	-	+	+	+	+	-	+
Wang 2014	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

1. Tutkimussuunnitelma tehty. Tutkimuskysymykset ja mukaanottokriteerit tulee olla määritelty ennen katsauksen tekoa
2. Tuplavarmistus tiedon valintaan. Tarvitaan ainakin kaksi henkilöä jotka toisistaan riippumatta seuloivat valittavat artikkelit ja keräävät niistä tiedot. Erimielisyydet ratkaistaan konsensuksella.
3. Kattava haku. Kirjallisuushauissa tulee käyttää ainakin kahta viitetietokantaa kirjaten niistä tietokantojen nimet, haun vuosi, hakutermit ja mahdollisuuksien mukaan myös hakustrategia. Tietokantahakuja tulee tarvittaessa täydentää viitehaulla, oppikirjoilla ja rekisteritiedolla.
4. Valitut ja hylätyt artikkelit listattu. Kaikki valitut artikkelit tulee olla listattu. Hylätyistä artikkeleista riittää, että kokotekstien perusteella hylättyjen artikkelien viitteet on listattu. Otsikon ja/tai abstraktin perusteella hylättyjen artikkelien viitteitä ei tarvitse listata.

5. Valitut artikkelit kuvattu. Tutkimusten perustiedot kuten potilaiden määrä, ikä ja sukupuoli, relevantit sosio-ekonomiset tiedot, taudin luonne ja kesto, interventiot sekä tulosmuuttujat tulee olla kuvattu, tyyppillisesti taulukoitu.
6. Valittujen artikkelien tieteellinen laatu arvioitu. Voi olla vapaamuotoinen kuvaus valituista laatukriteereistä tai jonkun vakiintuneen laadunarviointityökalun käyttö.
7. Artikkelien tieteellinen laatu vaikuttaa analyysin ja päätelmiin. Metodologisen ja laadun ja harhojen tulee vaikuttaa analyysiin, tulosten kirjaamiseen sekä johtopäätösten ja suositusten muotoiluun. Tyyppillinen lause: "Tuloksiin tulee suhtautua varauksella alkuperäistutkimusten heikon laadun vuoksi".
8. Artikkelien tulokset yhdistely asianmukaisesti. Koskee meta-analyysejä, joissa homogeenisuutta tulee testata ja soveltuvia tilastollisia menetelmiä käyttää tulosten yhdistelyyn.
9. Julkaisuharhan mahdollisuus arvioitu esimerkiksi graafisesti tai tilastollisen testin (esim. Egger regression test, Hedges-Olken) avulla.
10. Sidonnaisuudet kirjattu. Katsauksen kirjoittajien sidonnaisuudet tulisi olla kirjattu.

**Liite 4: Satunnaistettujen hoitokokeiden laadunarviointi**

	Satunnaistaminen	Ryhmävalinnan salaus	Ryhmien vertailukelpoisuus	Potilaiden ja hoitajien sokkoutus	Tuloksen mittaajan sokkoutus	Keskeyttäneitä vähän	Yleisarvio: hyvä, kohtalainen, heikko
Awdry 1996	?	?	+	+	+	-	Heikko
Blockmans 2006	+	+	+	+	+	-	Kohtalainen
Brook 1993	+	?	?	?	?	-	Heikko
Cleare 1999	+	+	+	+	+	+/-	Kohtalainen
Cleare 2002	?	?	?	+	?	?	Heikko
De Becker 2001	?	?	?	+	+	?	Heikko
Diaz-Miltoma 2003	?	?	?	+	-	+	Heikko
Field 1997	-	?	+	-	+	?	Heikko
Fluge 2011	+	+	-	+	+	+	Kohtalainen
Hickie 2000	+	+	+	+	+	+	Hyvä
Kim 2015	+	+	+	-	-	+	Kohtalainen (42 %:lla oli KVO)
Lloyd 1990	?	?	+	+	+	+	Heikko
Lloyd 1993	+	?	+	+	+	-	Heikko
Malaguarnera 2008	+	?	+	+	+	?	Heikko
McKenzie 1998	?	?	+	+	+	+/-	Heikko
Montoya 2013	?	?	+	+	+	+	Heikko
Natelson 1996	?	?	-	+	+	-	Heikko
Ng 2013	+	?	+	-	-	+	Heikko
Olson 2003	?	?	+	+	+	?	Heikko
Perrin 1998	-	-	-	-	-	-	
Peterson 1990	+	?	+	+	+	-	Heikko
Peterson 1998	+	+	?	+	+	+	Kohtalainen
Rimes 2013	+	+	+	-	-	?	Kohtalainen
Rowe 2001	+	?	+	+	+	+	Heikko
See 1996	?	?	+	+	+	+/-	Heikko
Steinberg 1996	?	?	+	+	+	-	Heikko
Strayer 1994	+	?	+	+	+	-	Heikko
Strayer 2012	+	+	+	+	+	+	Hyvä
The 2007	+	+	+	+	+	+	Hyvä
Vercoulen 1996	+	?	+	+	+	-	Heikko
Vermeulen 2004	+	+	+	-	-	+	Kohtalainen
Vollmer-Conna 1997	?	?	+	+	+	+	Heikko
Wearden 1998	+	?	+	+	+	+	Heikko
Wearden 2010	+	+	+	-	+	+	Hyvä
Weatherley-Jones 2004	+	+	+	+	+	+	Hyvä
White 2011	+	+	+	-	-	+	Hyvä (sokkoutus ei mahdollinen)
Wiborg 2015							

**Satunnaistaminen.** Satunnaistettiin potilaat hoitovaihtoehtoihin asianmukaisella tavalla? Asianmukaisia satunnaistamismenetelmiä ovat esimerkiksi tietokoneen tuottamat satunnaislukulistat, joiden perusteella tieto eri ryhmiin päättymisestä suljetaan läpinäkymättömiin numeroituihin kirjekuoriin, tai puhelinsoitto tutkimusta hallinnoivaan keskukseseen, josta potilaan tunnuksia vastaan annetaan tieto hoitoryhmästä. (KH-käsikirja)

**Ryhmävalinnan salaus on riittävä.** Potilaan valitseminen hoitoryhmiin tulee tehdä siten, että potilaan tutkimukseen soveltuvuuden päättävä ja tutkimukseen hyväksyvä henkilö ei voi tietää, mihin ryhmään potilas tulee joutumaan eli potilaan valikoituminen ryhmään on salattu (concealment of allocation). Satunnaistamisen tekevä henkilö ei saa olla mukana tekemässä päätöksiä siitä, kuka potilaista täyttää tutkimuksen mukaanottokriteerit. Näin turvataan satunnaistamisen riippumattomuus potilasvalinnasta. Tieto potilaan päättämisestä hoito- tai vertailuryhmään on esimerkiksi suljettu läpinäkymättömään kirjekuoreen.

**Ryhmät ovat samanlaisia tutkimuksen alussa.** Pienissä aineistoissa satunnaistaminen voi johtaa hyvinkin erilaisiin vertailuviin ryhmiin. Jos satunnaistamisesta huolimatta tutkimusryhmät ovat jonkin muuttujan osalta erilaisia kokeen alussa, voidaan tilastollisella vakioinnilla (ikä, sukupuoli ja ennusteeseen vaikuttavat taustamuuttujat) pyrkiä saamaan ryhmät vertailukelpoisiksi.

Potilaat ja hoitavat henkilöt on **sokkoutettu**. Lopputuloksen mittaja on sokkoutettu. Potilaat ja hoitavat henkilöt on sokkoututettu. Jos hoito annetaan ilman sokkoutusta (hoitoa antava henkilö ja potilas ovat tietoisia siitä, mitä hoitoa potilas saa) ja vastemuuttujana käytetään potilaiden tai hoitavien henkilöiden omia arviointeja hoidon vaikuttavuudesta, voivat potilaiden ja hoitavien ammattilaisten odotukset ja asenteet vääristävät lopputulosarviota. Mikäli lopputulosmuuttujana on esimerkiksi kuolema, ei arvioinnin sokkouttamisella välttämättä ole merkitystä.

**Keskeyttäneitä** on kohtuullinen määrä. Potilaiden hyvä, tutkimussuunnitelman mukainen sitoutuminen hoito- ja vertailuryhmään tuottaa luotettavimman tiedon vaikuttavuudesta. Mikäli esimerkiksi kirurgiseen hoitoon satunnaistetuista suuri osa ei tule leikatuiksi ja vertailuryhmään osallistuneista suuri osa leikataan, voidaan päätyä harhaiseen tulokseen hoidon vaikuttamattomuudesta. Mikäli hoidon vaikutus on riippuvainen siitä, kuinka intensiivisesti, toistuvasti ja pitkäkestoisesti hoito on annettu, tulee arvioida, onko tämä toteutunut tutkimussuunnitelman mukaisesti. Mikäli sitoutuminen hoitoon on ollut hyvä, vastaavat tutkimuksen tulokset luotettavimmin tutkimuksella esitettyyn kysymykseen. Toisaalta tavanomaisessa terveydenhuollon arjessa hoidon toteutuus on harvoin täydellistä, ja osittain toteutunut hoito voi kuvata arjen vaikuttavuutta.

**Yleisarvio** tutkimuksen laadusta. Tutkimus luokiteltiin heikoksi, jos satunnaistaminen ja/tai ryhmävalinnan salaus puuttui (-) tai sitä ei ollut kuvattu (?). Ollakseen hyvä kaikkien kriteerien täytyi olla plussalla. Muissa tapauksissa laaduksi tuli kohtalainen.

**Liite 5: Kroonisen väsymysoireyhtymän (KVO) ennuste**

Julkaisu	Kirjallisuushaut ja aineisto	Aineiston koko ja tulosmittarit (tutkimusten lkm)	Tulos	Kommentti
<p>Cairns ja Hotopf 2005</p> <p>Systemaattinen katsaus. Tarkoitus: KVO:n ja kroonisen väsymyksen ennuste aikuisilla.</p> <p>Katsauksen laatu kohtalainen (ks. liite 3). Alkuperäistutkimusten laatua ei arvioitu.</p>	<p>Haut sähköisistä tietokannoista 1980 – 10/2003.</p> <p>Mukaan hyväksyttiin prospektiiviset ja retrospektiiviset kohorttitutkimukset ja satunnaistettujen hoitotutkimusten kontrolliryhmät, jotka eivät saaneet aktiivista hoitoa.</p>	<p>Aineistona 14 tutkimusta vuosilta 1991–2002 KVO:n ennusteesta.</p> <p>Tulosmittarit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• KVO:n parantuminen ja/tai oireiden lievittyminen (14)</li> <li>• Oireiden paheneminen (5)</li> <li>• Työkyky (3)</li> </ul>	<p>KVO:n täydellinen parantuminen mediaani 7 % (0–48 %)</p> <p>KVO-oireiden lievittyminen mediaani 39,5 % (8–63 %)</p> <p>KVO-oireiden paheneminen 5–20 %</p> <p>KVO-potilaan töihin paluu 8–30 %</p> <p>Parempaan ennusteeseen liittyivät: lähtötilanteen lievempi väsymys, kokemus oireiden hallinnasta ja potilaan käsitys sairauden muusta kuin fyysisestä etiologiasta. Potilaan iän merkitys vaihteli eri tutkimuksissa.</p>	<p>Alkuperäistutkimusten laatu vaihteli. Otoskoko oli 23–393 potilasta, seuranta-aika 1–5 vuotta. Mukana oli yksi pieni (n = 20) perusterveydenhuollon aineisto, jossa ennuste oli keskimääräistä parempi.</p> <p>Katsauksen laatu: kohtalainen (alkuperäistutkimusten laatua ei analysoitu).</p> <p>Sovellettavuus Suomeen: kohtalainen. Lähes kaikki aineistot oli kerätty KVO:n hoitoon erikoistuneista klinikoista, joten tulokset kuvannevat KVO:n ennustetta erikoissairaanhoidon arvioon lähetetyillä potilailla lyhyellä – keskipitkällä aikavälillä.</p>

Lähde: Cairns R, Hotopf M. A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome. *Occup Med (Oxf)* 2005; 55: 20–31.



#### Liite 6: Lisätietoa laboratoriotesteistä

Lupaavimmat tulokset saatiin seuraavista testeistä:

- Kallistuskoee (head-up tilt). Sykettä ja verenpainetta seuraten potilasta pidetään kallistuspöytään tuettuna 70 asteen kulmassa 30–45 minuuttia. Poikkeavana reaktiona pidetään yli 25 mmHG verenpaineen laskua, puuttuvaa sykkeen nopeutumista ja tajunnan menetykseen viittaavia oireita. Kallistuskoetta ei suositella tehtäväksi rutiinitutkimuksena KVO-potilaille englantilaisessa hoitosuosituksessa (Turnbull ym. 2007).
- Aivorungon auditoriset vasteet (Auditory brainstem responses).
- Elektodermaalinen johtokyky (electrodermal conductivity).
- Viiden verikokeen paneli: fibrinogeeni, protrombiini fragmentti 1+2, trombiini-antitrombiini kompleksit, liukoisa fibriini monomeeri (SFM) ja verihutaleiden aktivaatio (CD62P, ADP).

Myös seuraavia laboratoriotestejä on käytetty ja tutkittu KVO:n ja muiden väsymystä aiheuttavien tilojen diagnostiikassa, mutta näyttöä erottelukyvystä on vielä edellisiä niukempaa.

- Kortisolivaste deksametsonisuppressiotestille. Plasmasta ja syljestä mitattu kortisolitaso illalla annetun pienen deksametasoni-annoksen jälkeen oli pienempi kolmessa pienessä tutkimuksessa, joissa käytettiin joko Fukudan tai Oxfordin oirekriteeristöä (Gaab 2004, 2002 ja 2005).
- Kortisolivaste insuliinille. ACTH-vaste insuliinitoleranssitestiin näytti liittyvän potilaiden oireiden kestoon (Gaab 2004).
- Plasman ja syljen kortisolivaste insuliini-injektiolle. Ei havaittuja eroja potilaiden ja terveiden verrokkien välillä (Gaab 2004).
- Sytokiinivaste psykologiselle stressille (Trier Social Stress Test). Todettu käänteinen vaste tapaus-verrokki-asetelmassa (Gaab 2005).
- RNase L- isoform -taso. Tapaus-verrokki-asetelmassa optimaalisella kynnyksellä veren mononukleaaristen solujen RNase-tason herkkyys oli 91 % ja spesifisyys 62 % (Tiev 2003).

Laboratoriotestejä koskevien tutkimusten ongelmana on, että ne ovat pääosin tapaus-verrokki-tutkimuksia, joissa verrokki on terveitä koehenkilöitä. Saadaksemme tietoa siitä, erotteleeko testi KVO-potilaat niiden henkilöiden joukosta, joilla epäillään olevan KVO, tutkimusasetelman pitäisi olla etenevä kohorttitutkimus, jossa joukko mahdollisia KVO-potilaita tutkitaan testillä ja vertailutestillä.

**Liite 7: Kroonisen väsymysoireyhtymän (KVO) esiintyvyys**

Julkaisu	Kirjallisuushaut ja aineisto	Aineiston ja tulosmittarit	Tulos <sup>a</sup>	Kommentti
<p>Johnston 2013a</p> <p>Systemaattinen katsaus ja meta-analyysi. Tarkoitus: KVO:n yleisyys CDC 1994 -kriteereillä</p> <p>Katsauksen laatu kohtalainen (ks. liite 3). Alkuperäistutkimusten laatua ei analysoitu.</p> <p>Sovellettavuus Suomeen: kohtalainen – hyvä, vaikka suurin osa tutkimuksista muualta kuin Euroopasta.</p>	<p>Haut sähköisistä tietokannoista 8/2012. Ei aikarajausta.</p> <p>Mukaan hyväksyttiin väestöpohjaiset tai perusterveydenhuollossa kerätyt tutkimusaineistot.</p> <p>Aineistona 14 kohorttitutkimusta vuosilta 1995–2011.</p>	<p>11 väestötutkimusta ja kolme perusterveydenhuollon potilailla tehtyä tutkimusta.</p> <p>Maat: Yhdysvallat (6), Japani (2), Brasilia (1), Hollanti (1), Hong Kong (1), Islanti (1), Britannia (1), Korea (1), Nigeria (1).</p> <p>Tulosmittarina KVO:n esiintyvyys aikuisväestössä. Meta-analyysin seitsemässä tutkimuksessa tulosmittarina itse raportoitu esiintyvyys, kolmessa tutkimuksessa kliiniseen arviointiin perustuva esiintyvyys ja neljässä tutkimuksessa molemmat.</p>	<p>Itse raportoitu esiintyvyys: 3,48 % (95 % LV 2,36–4,60) vaihtelu 0,23–8,34 % 11 väestötutkimusta</p> <p>Kliiniseen arviointiin perustuva esiintyvyys: 0,76 % (95 % LV 0,42–1,41) vaihtelu 0,17–2,07 % 8 tutkimusta (5 väestö- ja 3 pth-tutkimusta)</p> <p>0,87 % (95 % LV 0,32–1,42) vaihtelu 0,17–2,01 % 5 väestötutkimusta</p> <p>1,72 % (95 % LV 1,40–2,04) vaihtelu 0,61–2,07 % 3 pth-tutkimusta</p>	<p>Itse raportoitu esiintyvyys ja sen vaihtelu suurempaa kuin kliiniseen arviointiin perustuva. Kliiniseen arviointiin perustuva esiintyvyys suurempaa perusterveydenhuollon kuin väestöpohjaisissa aineistoissa.</p> <p>Kirjoittajat arvioivat kliiniseen arviointiin perustuvan datan luotettavammaksi ja suosittavat tätä menetelmää esiintyvyytutkimuksissa.</p> <p>Kirjoittajien mukaan diagnostiset CDC 1994 -kriteerit olivat yleisimmin käytössä ko. ajankohtana ja ovat selektiivisempiä kuin vanhemmat kriteerit.</p>

<sup>a</sup>Abstrakti ilmoittaa tässä kohden hieman eri luvut, nämä luvut ovat tekstistä ja forest plot -kuvioista

LV = luottamusväli; pth = perusterveydenhuolto.

Lähde: Johnston S, Brenu EW, Staines D, Marshall-Gradisnik S. The prevalence of chronic fatigue syndrome / myalgic encephalomyelitis. A meta-analysis. Clin Epidemiol 2013a; 5: 105–110.

**Liite 8: Tutkimustieto hoitointerventioista taulukoina**

**Taulukko 1. Kognitiivis-behavioraalinen terapia**

**1a. Kognitiivis-behavioraalinen terapia (KBT) tai mindfulness tai unihygieneiakoulutus vs. ei-hoitoa tai tavanomainen hoito**

Tutkimus, julkaisuvuosi, tutkimusasetelma, potilaskuvaus	Mitatut lopputulosmuuttajat				
	Väsymys	Subjekttiivinen oireilu, elämänlaatu	Fyysinen toimintakyky	Mieliala	Haitat
<p>Price 2008, Cochrane-katsaus, 15 RCT-tutkimusta, kaikissa tutkimuksissa jonkinlainen harhan riski olemassa; n = 1 043, katsauksen laatu hyvä.</p> <p>Interventiot: 12 tutkimuksessa ns. perinteinen KBT ja 3 tutkimuksessa käytettiin KBT:sta kehitettyjä terapioita kuten unihygieneiakoulutusta tai mindfulness-harjoituksia. 7 tutkimuksessa käytettiin KBT-manuaalia. Yksilöllinen terapia 10:ssä ja ryhmäterapia 5 tutkimuksessa ja ryhmäkoko vaihteli 8 ja 12 välillä. 10 tutkimuksessa pyrittiin lisäämään potilaan liikkumista. Hoidon antajien koulutustaso vaihteli sairaanhoitajista tohtoritasoiseen psykologiaan tai psykiatriin. Käyntitiheys vaihteli viikosta pariin viikkoon ja käyntien määrä 5:stä 16:een. Käyntien kesto oli mediaani 60 min.</p>	<p>Väsymys hoidon päättyessä, mitattu Chalder Fatigue -mittarilla (skaala 0–14, suurempi numero merkitsee vaikeampaa väsymystä), meta-analyyssissä 6 tutkimusta, joista 5 klassinen KBT ja 1 mindfulness, 373 potilasta.</p> <p>Interventioryhmissä väsymys väheni tilastollisesti merkitsevästi enemmän kahdessa tutkimuksessa 6:sta. Meta-analyysi kuitenkin puolsi interventiota: SMD -0,39, 95 % lv -0,60, -0,19, p = 0,0002.</p> <p>Myös seuranta-ajan jälkeen mitattuna interventio vähensi väsymystä merkitsevästi enemmän kuin tavanomainen hoito verrattuna: SMD -0,47, 95 % lv -0,69, -0,25,</p>	<p>Subjekttiivinen oireilu/hoitovaste hoidon päättyessä: osuus potilaista joilla merkitsevä paraneminen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• interventioryhmissä 40 % (76/190)</li> <li>• verrokkiryhmissä 26 % (47/181)</li> </ul> <p>OR 0,47, 95 % lv 0,29 - 0,76, p = 0,0019). Meta-analyyssissä 4 tutkimusta, 371 potilasta.</p> <p>Seuranta-ajan jälkeen mitattuna ryhmien välillä ei enää eroa: OR 1,03, 95 % lv 0,53–2,0). Meta-analyyssissä 3 tutkimusta, 353 potilasta. Seuranta-aika vaihteli tutkimuksissa 8 ja 12 kk välillä.</p> <p>Tulos: Interventioryhmissä merkitsevästi useampi voi paremmin. Vaikutus ei näkynyt enää vuoden seurannan jälkeen.</p>	<p>Fyysinen toimintakyky hoidon päättyessä. Mittareina SF-36 (3 tutkimusta) ja Karnofskyn indeksi (1 tutkimus). 4 tutkimusta, 318 potilasta, 3:ssa interventiona perinteinen KBT ja 1:ssä mindfulness.</p> <p>Tutkimustulokset keskenään ristiriitaiset. SMD 0,11, 95 % lv -0,32, 0,54, p = 0,61.</p> <p>Myöskään seuranta-ajan jälkeen mitattuna CBT ei parantanut fyysistä toimintakykyä kontroleihin verrattuna (2 tutkimuksessa 3:sta ei eroa ryhmien välillä).</p>	<p>Masennus hoidon päättyessä. Mittareina HADS (skaala 0–21, matalammat arvot kuvaavat vähäisempiä masennusoireita.) 2 tutkimusta ja BDI (skaala 0–63, matalammat arvot kuvaavat vähäisempiä masennusoireita.). 4 tutkimusta, 183 potilasta. Depressiopotilaat ja psyykkisesti vaikeasti sairast suljettu pois. Kolmessa tutkimuksessa interventiona perinteinen KBT ja 1:ssä mindfulness.</p> <p>Ryhmien välillä ei todettu eroa: SMD -0,24, 95 % lv -0,53, 0,05, p = 0,1.</p> <p>Masennus seuranta-ajan jälkeen. Mittareina HADS ja BDI. 2 tutkimusta, 149 potilasta.</p> <p>Interventio vähensi masennusoireiden pistemäärää enemmän kuin vertailuhoito, ero on tilastollisesti</p>	<p>Yksikään tutkimus ei käsitellyt haittavaikutuksia tai sopeutumista hoitoon.</p> <p>Hoidon keskeyttäneet hoidon päättyessä:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• interventioryhmissä 20,6 %</li> <li>• verrokkiryhmissä 13,9 %</li> </ul> <p>OR 1,70, 95 % lv 1,10–2,63, p = 0,018, meta-analyyssissä 9 tutkimusta, 586 potilasta.</p> <p>Seuranta-ajan jälkeen tulos oli samansuuntainen: keskeyttäneiden osuus</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• interventioryhmissä 22,7 %</li> <li>• verrokkiryhmissä 14,8 %</li> </ul>

<p>Vertailuinterventiot: tavanomainen hoito (6 tutkimusta), muu psykologinen terapia (4), liikunta (2), jonotuslistalla olo</p> <p>Päälopputulomuuttujat: väsymys, subjektiivinen oireilu</p> <p>Maat: Australia, Britannia, Alankomaat ja USA</p> <p>KVO-kriteerit: CDC 1994 (Fukuda) 7 tutkimusta, Oxford-kriteerit 3 tutkimusta. Kahdessa käytettiin australialaisia Lloydin kriteerejä (Lloyd ym. 1990) ja lopuissa erilaisia versioita kriteereistä.</p> <p>Myös muita sairauksia saattoi olla, mutta katsauksen tekijät edellyttivät, että vähintään 90 %:lla potilaista oli päädiagnoosina KVO ja että potilaiden ikä oli vähintään 16 v. 4 tutkimusta tehty perusterveydenhuollon potilailla.</p> <p>Naisia 70 %, ikä keskimäärin 41 v, taudin kesto keskimäärin 4,7 v</p> <p>Alkuperäistutkimukset: Barrett 1992 (ryhmä-KBT), Lloyd 1993, Sharpe 1993, Deale 1996, King 1999, Stevens 1999 (unihygieniakoulutus), O'Dowd 2000 (ryhmä-KBT), Prins 2001, Russell 2001</p>	<p>p = 0,00003). Meta-analyysissä 4 tutkimusta, n = 330.</p> <p>Tulos: Interventiolla näyttää olevan vaikutusta väsymykseen.</p> <p>Katsaus ei raportoinut näytönasteluokitusta</p>	<p>Katsaus ei raportoinut näytön asteluokitusta.</p> <p>Elämänlaatu mitattuna QoL-mittarilla hoidon päättyessä: ei eroa ryhmien välillä, OR 1,19, 95 % lv 0,58–2,46, 1 tutkimus, 184 potilasta (Prins 2001).</p> <p>Seuranta-ajan jälkeen interventioyhmässä oli elämänlaatu kohentunut enemmän kuin verrokkiryhmässä: MD 8,00, 95 % lv 0,68–15,32, p = 0,03; 1 tutkimus, 125 potilasta (Prins 2001). Tutkimuksessa oli paljon poisjääneitä (37 % interventioyhmässä ja 31 % verrokkiryhmässä).</p> <p>Tulos: Intervention vaikutus elämänlaatuun on epäselvä: suotuisa vaikutus näkyi pidemmän seurannan jälkeen mutta tutkimuksen toteutuksen laadussa on ongelmia.</p> <p>Katsaus ei raportoinut näytön asteluokitusta.</p>	<p>Tulos: Intervention vaikuttavuudesta fyysisen toimintakykyyn ei ole näyttöä.</p> <p>Katsaus ei raportoinut näytön asteluokitusta.</p>	<p>merkitsevä. MD -1,39, 95 % lv -2,60, -0,18, p = 0,024.</p> <p>Tulos: Intervention vaikutus masennukseen epäselvä. Vaste on pieni ja ero on merkitsevä vain seuranta-ajan jälkeen.</p> <p>Katsaus ei raportoinut näytönasteluokitusta.</p> <p>Ahdistuneisuus mitattuna hoidon päättyessä. Mittareina HADS (2 tutkimusta), BAI (1 tutkimus) ja STAI (1 tutkimus). 4 tutkimusta, 183 potilasta. Kolmessa tutkimuksessa interventiona perinteinen KBT ja yhdessä mindfulness.</p> <p>Yksikään tutkimus ei puoltanut interventiota mutta meta-analyysissä interventio vähensi tilastollisesti merkitsevästi ahdistuneisuutta tavanomaiseen hoitoon verrattuna mitattuna HADS:lla. SMD -0,30, 95 % lv -0,59, -0,01, p = 0,04.</p> <p>Seurannan jälkeen ryhmien välillä ei todettu eroa (2 tutkimusta, 149 potilasta).</p> <p>Tulos: Intervention välitön vaikutus ahdistuneisuuteen</p>	<p>OR 1,46, 95 % lv 0,52–4,10, 4 tutkimusta, 413 potilasta.</p> <p>Tulos: Interventioyhmässä keskeyttäneiden määrä on merkitsevästi suurempi kuin verrokkiryhmässä.</p>
--	---	--	--	--	---

(ryhmä-KBT), Strang 2002, Whitehead 2002, Huibers 2004, Ridsdale 2004, Surawy 2005 (mindfulness), Jason 2007				on epäselvä (laaja luottamusväli) ja pidemmän seurannan jälkeen vaikutusta ei ole.	
--	--	--	--	--	--

1b. Kognitiivis-behavioraalinen terapia (KBT) tai neuvonta vs. ei-hoitoa tai tavanomainen hoito tai rentoutus tai liikunta

Tutkimus, julkaisuvuosi, tutkimusasetelma, potilaskuvaus	Mitatut lopputulosmuuttajat				
	Väsymys	Hyvinvointi, subjektiivinen oireilu, elämänlaatu	Fyysinen toimintakyky	Työkyky	Haitat
<p>Smith 2014, HTA-katsaus, 14 RCT-tutkimusta, joista 5 oli laadultaan hyviä, n = 1 648, katsauksen laatu hyvä</p> <p>Interventiot: KBT (8 tutkimusta, kolmessa tutkimuksessa ryhmämuotoinen) TAI neuvonta (6 tutkimusta). Neuvonta käsittehti ohjattua itseoppimista, vertaisneuvontaa tai ryhmämuotoista ohjausta..</p> <p>Vertailuinterventiot: ei-hoitoa tai tavanomainen hoito tai tukea antava kuuntelu tai rentoutus tai itseannosteltu liikunta (pacing)</p> <p>Päälopputulokset: väsymys, haitat</p>	<p>Väsymyksen mitataustavat olivat vaihtelevia: Chalder Fatigue Scale, FSS, CIS, POMS-fatigue, Profile of fatigue-related symptoms scale ja SF-36 vitality subscale.</p> <p>Seitsemässä tutkimuksessa 11:stä väsymys väheni merkittävästi interventiohoitoilla kontrollihoitoihin verrattuna (useilla mittareilla mitattuna); osuudet, joilla väsymys lievenyi: 27–76 % vs. 7–65 % (seuranta-aika max 1 v). Neljässä tutkimuksessa</p>	<p>Voittoa ja oireita mitattiin yksinkertaisilla voimakyselyillä tai CGI:llä, kahdessa KBT-tutkimuksessa (531 potilasta). Osuus potilaista, joilla vointi oli merkittävästi parempi tai kokonaan parantunut hoidon jälkeen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• KBT-ryhmissä 41 % ja 70 %,</li> <li>• vertailuryhmissä 25 % ja 31 %.</li> </ul> <p>Ero on tilastollisesti merkitsevä.</p> <p>Toinen tutkimuksista (KBT vs. rentoutus) raportoi myös 5 vuoden seuranta-ajan jälkeen samansuuntaisia tuloksia neuvonnan eduksi. Tosin ryhmien välillä ei ollut eroa potilaiden määrässä, joilla oli vielä Oxfordin kriteerit täyttävä KVO todettavissa (52 % vs. 39 %, p = 0,42).</p>	<p>Toimintakykyä mitattiin SF-36 physical functioning subscale-, KPS-, SIP-8- ja functional impairment scale -mittareilla 11 tutkimuksessa, joista 7 oli KBT-tutkimuksia.</p> <p>Neljässä tutkimuksessa 11:stä toimintakyky parani interventiohoitoilla kontrollihoitoihin verrattuna, useilla mittareilla mitattuna. Osuudet, joilla toimintakyky parempi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• interventiohoitoissa 49–80 %</li> <li>• vertailuryhmissä 17–58 %.</li> </ul> <p>Neljässä tutkimuksessa ei ollut eroa ryhmien kesken, kolmessa muussa tutkimuksessa ristiriitaiset tulokset.</p> <p>Kahdeksan tutkimuksen meta-analyysi puolsi merkittävästi interventiohoitoja mitattuna SF-36:lla pääasiassa n. 1 vuoden seuranta-</p>	<p>Osuus työelämässä olevista:</p> <p>2 tutkimusta (n = 145), joissa ryhmien kesken ei eroa, paljonko oli joko täys- tai osapäivätyössä. Katsauksen antama näytön asteluokitus: niukka.</p> <p>-----</p> <p>Sopeutuminen työ- ja sosiaaliseen elämään 2 tutkimusta, seuranta 6 ja 12 kk:</p> <p>Interventiohoitoissa sopeuduttiin paremmin verrattuna vertailuryhmiin: keskiarvot</p>	<p>Haittavaikutuksista vähän tietoa. 1 tutkimus raportoi, että kukaan ei keskeyttänyt hoitoa haittojen takia; 1 tutkimus ei löytänyt eroa ryhmien kesken haittoissa, ja 1 tutkimus (White 2011) raportoi, että ei-vakavia haittavaikutuksia oli paljon sekä CBT-ryhmässä että tavanomaisessa hoitoryhmässä, tosin CBT-ryhmässä merkittävästi vähemmän kuin tavanomaisessa hoitoryhmässä. Vakavia haittavaikutuksia Whiten tutkimuksessa oli vähän: sekä CBT-ryhmässä että kontrolliryhmässä 4 % potilaista; ja vakavia haittareaktioita hieman enemmän CBT-ryhmässä</p>

<p>KVO kriteerit: pääasiassa CDC 1994- (Fukuda) tai Oxford-kriteerit</p> <p>Potilaat olivat pääasiassa keski-ikäisiä naisia erikoisklinikoilta, Länsi-Euroopasta tai USA:sta.</p> <p>Katsauksen tärkeimmät mukaanottokriteerit: vähintään 12 viikon interventiotutkimus ME/KVO-potilailla</p> <p>Alkuperäistutkimukset:</p> <p>KBT: Sharpe 1996, Deale 1997 ja 2001, Bazelmans 2005, O´Dowd 2006, Jason 2007 ja 2009, Wearden ym. 2010, 2012 ja 2013 (pragmatic rehab), White 2011, Lopez 2011.</p> <p>Neuvonta: Taylor 2004, Knoop 2008 ja Tummers 2010, Goudsmit 2009, Jason 2010, Tummers 2012, 2013</p>	<p>ei ollut eroa ryhmien kesken.</p> <p>Kaikissa neuvontainterventiotutkimuksissa, joissa väsymystä oli tutkittu (4/6) väsymys parani merkittävästi. Tutkimusten laatu: i hyvä, 1 kohtalainen, 2 heikkoa.</p> <p>Tulos: Tulokset puoltavat pääosin interventiota mutta tuloksissa on vaihtelua.</p> <p>Katsauksen antama näytön aste: heikko</p>	<p>Tulos: KBT-ryhmissä useampi henkilö kokee oireidensa parantuneen verrattuna henkilöihin jotka ovat saaneet rentoutushoitoa, itseannosteltua liikuntaa tai ei mitään hoitoa.</p> <p>Katsauksen antama näytön aste: kohtalainen</p> <p>Elämänlaatu neljässä tutkimuksessa (n = 343), joista 3 oli KBT-tutkimuksia. Mittareina olivat QOLI-, QLI-, QLS-, EuroQol- ja Health utilities index -mittarit.</p> <p>Yhdessä KBT ja yhdessä neuvontainterventiotutkimuksessa elämänlaatu (QOLI, QLI) oli parempi interventioryhmissä kuin rentoutusta, tukea antavaa keskustelua tai ei mitään hoitoa saaneiden joukossa. Seurantaajat olivat 12 viikkoa ja 1 vuosi. Kahdessa tutkimuksessa ei eroa ryhmien kesken.</p> <p>Tulos: Tulokset ristiriitaisia.</p> <p>Katsauksen antama näytön aste: heikko</p>	<p>ajalla: (WMD 7,73, 95 % lv 3,58–11,87). Jos tarkastelu rajattiin vain KVO:lle räätälöityihin kognitiivis-behavioraalsiin terapioihin (4 tutkimusta), tilastollisesti merkitsevää eroa ei saatu.</p> <p>Kolmessa neuvontainterventiotutkimuksessa mitattiin fyysistä toimintakykyä: kahdessa kolmesta fyysinen toimintakyky parani tilastollisesti merkittävästi.</p> <p>Tulos: Kognitiivis-behavioraalinen terapia saattaa parantaa KVO-potilaiden toimintakykyä. Tulokset kuitenkin vaihtelevat interventioittain ja mittausvoittain.</p> <p>Katsauksen antama näytön aste: heikko</p> <p>Tämän raportin tekijöiden kommentti: Kolmen tutkimuksen interventioryhmiä käytetty kahteen kertaan samassa meta-analyysissä – analyysin adekvaattisuus? multiplisiteettiongelma?</p>	<p>3,3. vs. 5,4 (skaala 0–8), p &lt; 0,001.</p> <p>21 vs. 24,5 (skaala 0–45), p = 0,0001.</p> <p>Katsauksen antama näytön aste: heikko</p>	<p>(4) kuin tavanomaisessa hoitoryhmässä (2), n = 160/ryhmä.</p>
---	--	--	--	--	--

1c. Kognitiivis-behavioraalinen terapia (KBT) vs. tavanomainen hoito tai ei-hoitoa: alkuperäistutkimukset

Tutkimus, julkaisu vuosi, tutkimusasetelma, potilaskuvaus	Mitatut lopputulosmuuttujat				
	Väsymys ja unen laatu	Hyvinvointi, subjektiivinen oireilu	Fyysinen toimintakyky	Mieliala	Haitat
<p>White 2011, RCT-tutkimus, PACE Trial (Huom. Tutkimus sisältyy Smith 2014 -raporttiin, edellä) n = 641, laatu kohtalainen. Harhan riski kuitenkin olemassa, sillä potilaat tiesivät, mihin tutkimusryhmään kuuluvat ja tutkimuksessa käytettiin subjektiivisia tulostittareita.</p> <p>Interventio: Yksilöllinen KBT + KVO:n hoitoon perehtyneen lääkärin antama hoito. KBT kohdistui pelon ja välttelyn purkamiseen. Terapian antajana psykologi tai hoitaja. 14 käyntiä 23 viikon aikana ja lisäkäynti viikolla 36. Seuranta hoidon jälkeen 6 kk.</p> <p>Vertailuinterventio: KVO:n hoitoon perehtyneen lääkärin antama hoito</p> <p>Päätulosmuuttujat: väsymys ja fyysinen toimintakyky</p> <p>KVO kriteerit: Oxford</p> <p>Potilaiden keski-ikä 38 v, naisia 77 %. Maa: Britannia, 6 KVO-kliinikkaa. Taudin kesto keskimäärin 32 kk (16–68).</p>	<p>Väsymys mitattuna Chalder Fatigue Scale -mittarilla 1 vuoden kohdalla (keskihajonta):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• interventioryhmässä: 20,3 (8,0)</li> <li>• kontrolliryhmässä 23, 8 (6,6)</li> </ul> <p>MD -3,4 (95 % lv -5,0, -1,8), p = 0,0001, (n = 321).</p> <p>Tulos: Interventio vähensi merkittävästi väsymystä verrattuna vertailuinterventioon.</p> <p>-----</p> <p>Unen laatu, mitattu Jenkinsin mittarilla (skaala 0–20, pienemmät numerot kuvaavat parempaa unen laatua) oli interventioryhmässä parempi vuoden kohdalla:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• interventioryhmässä 9,9 (5,3)</li> <li>• vertailuryhmässä. 11,0 (5,0)</li> </ul> <p>p = 0,022, n = 321.</p>	<p>Itse arvioitu yleinen terveydentila mitattuna Guy W. ECDEU assessment manual -työkalulla (Ecdeu 1976).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• interventioryhmässä 41 %</li> <li>• vertailuryhmässä 25 %</li> </ul> <p>OR 2,2 (95 % lv 1,2–3,9)</p> <p>p = 0,011, n = 321.</p> <p>Tulos: Interventioyhmässä oli merkittävästi enemmän potilaita, jotka vuoden kohdalla luokittelivat vointinsa joko paljon tai hyvin paljon paremmaksi kuin vertailuryhmässä</p>	<p>Fyysinen toimintakyky, mitattu SF-36-mittarilla (skaala 0–100, suurempi numero merkitsee parempaa toimintakykyä): yhden vuoden kohdalla.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• interventioryhmässä 58,2</li> <li>• vertailuryhmässä 50,8</li> </ul> <p>MD 7,1 (95 % lv 2,0, 12,1), p = 0,0068, n = 321</p> <p>Tulos: Interventioyhmässä merkittävästi parempi fyysinen toimintakyky kuin vertailuryhmässä vuoden kohdalla.</p>	<p>Masennus mitattuna HADS:lla vuoden kohdalla (skaala 0–21, matalimmat arvot kuvaavat vähäisempiä masennusoireita.):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• interventioryhmässä 6,2 (3,7)</li> <li>• vertailuryhmässä 7,2 (4,7)</li> </ul> <p>p = 0,0003, n = 321.</p> <p>Tulos: Interventioyhmässä merkittävästi alemmat masennuspisteet kuin vertailuryhmässä vuoden kohdalla.</p> <p>-----</p> <p>Ahdistuneisuus mitattuna HADS:lla vuoden kohdalla:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• interventioryhmässä 6,8 (4,2)</li> <li>• vertailuryhmässä 8,0 (4,4)</li> </ul> <p>p = 0,0003, n = 321.</p> <p>Tulos: Interventioyhmässä merkittävästi</p>	<p>Ei-vakavia haittavaikutuksia (adverse events) oli paljon sekä interventioryhmässä että verrokkiryhmässä, tosin interventioryhmässä merkittävästi vähemmän kuin verrokkiryhmässä.</p> <p>Vakavia haittavaikutuksia oli vähän: sekä interventioryhmässä että verrokkiryhmässä 4 % potilaista. Vakavia haittareaktioita (adverse reactions) oli hieman enemmän interventio-ryhmässä (4) kuin verrokkiryhmässä (2), n = 160/ryhmä.</p>

	Tulos: Unen laatu oli hie- man parempi interven- tioryhmässä, ero on tilas- tollisesti merkitsevä.			alemmat ahdistuneisuus- pisteet kuin vertailuryh- mässä vuoden kohdalla.  47 %:lla potilaista oli tut- kimuksen alussa jonkin- tasoista psykiatrasta oi- reilua (mielialaongelmia, ahdistuneisuutta tms.), mutta näiden potilaiden osuus oli molemmissa ryhmissä sama hoidon alussa. 41 % käytti ma- sennuslääkkeitä.	
<p>Wiborg 2015, RCT-tutkimus, n = 204, laatu heikko. Suuri har- han riski, koska tutkimus ei ollut sokkoutettu, käytettiin subjektiiv- isia tulostuntareita ja huomata- vasta puuttuvan datan ja keskeyt- täneiden määrä, joka epätasai- sesti jakautunut ryhmien kesken Keskeytysten syitä ei käsitellä. Useat imputaatiomenetelmät ja intention-to-treat-menetelmä ei- vät korvaa datan puutteelli- suutta.</p> <p>Interventio: ryhmä-KBT (2 ryhmää: ryhmässä joko 8 potilasta ja 2 terapeuttia tai 4 potilasta ja 1 terapeutti)</p> <p>Vertailuinterventio: odotuslista yksilölliseen KB-terapiaan (= ei- hoitoa)</p>	<p>Väsymys mitattuna CIS- mittarilla keskimäärin (skaala: 8 ei väsymystä – 56 voimakas väsymys):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• interventioryhmissä 33,5 (13,6)</li> <li>• vertailuryhmässä 46,6 (8,5)</li> </ul> <p>SMD -13,8 (95 % lv -17,2, -10,3); p &lt; 0,001).</p> <p>Tulos: Väsymys oli hoidon jälkeen merkitsevästi vä- häisempi interventioryh- missä verrattuna kontrolli- ryhmään.</p>	<p>Yleinen terveydentila SIP-mittarilla mitattuna keskimäärin (skaala 0- 5 799, mitä suurempi arvo, sitä huonompi yleinen terveydentila):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• interventioryh- missä 800 (664)</li> <li>• vertailuryhmässä 1 389 (561)</li> </ul> <p>SMD -623 (95 % lv - 788, -458); p &lt; 0,001).</p> <p>Tulos: Yleinen tervey- dentila oli hoidon jäl- keen merkitsevästi pa- rempi interventioryh- missä verrattuna kont- rolliryhmään.</p>	<p>Fyysinen toimintakyky SF-36-mittarilla mitat- tuna keskimäärin (skaala 0 huonoin toi- mintakyky – 100 opti- maalinen toiminta- kyky):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• interventioryh- missä 74,4 (22,0)</li> <li>• kontrolliryhmässä 63,3 (21,1)</li> </ul> <p>SMD 14,1 (95 % lv 9, 19,3); p &lt; 0,001).</p> <p>Tulos: Fyysinen toimin- takyky oli hoidon jäl- keen merkitsevästi pa- rempi interventioryh- missä verrattuna kont- rolliryhmään.</p>	<p>Ahdistuneisuus mitat- tuna Symptom Checklist 90 -mittarilla keskimäärin (mitä suurempi arvo, sitä enemmän ahdistunei- suutta):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• interventioryhmissä 135 (32,0)</li> <li>• vertailuryhmässä 153 (38,5)</li> </ul> <p>Standardoitu keskiarvo- jen ero -22,1 (95 % lv -29,9, - 14,4); p &lt; 0,001).</p> <p>Tulos: Ahdistuneisuus oli hoidon jälkeen merkitse- västi lievempi interven- tioryhmissä verrattuna kontrolliryhmään.</p>	<p>Hoidon keskeyttänei- den osuudet ryhmit- tään:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• interventioryh- missä 15/60 (25 %) ja 29/60 (48 %)</li> <li>• vertailuryhmässä 8/68 (12 %).</li> </ul> <p>Syitä keskeyttämissiin ei raportoida.</p>



Päätulosmuuttajat: väsymys, yleinen vointi, fyysinen toimintakyky				Analyyssi tehty ns. intention-to-treat-periaatteella käyttäen alkuperäistä potilasmäärää 204 (suuri harhan riski).	
Potilaiden ikä keskimäärin 38 v, naisia 77 %. Maa: Alankomaat. Taudin kesto ennen tutkimusta keskimäärin 9 v.					

#### 1d. Yhteenveto: KBT vs. tavanomainen hoito

Yhteenveto katsauksista ja alkuperäistutkimuksista: tulos ja näytön aste lopputulosmuuttujittain	KBT saattaa vaikuttaa suotuisasti väsymykseen.  Näytön aste heikko (perustuu 7 RCT-tutkimukseen, joiden laadussa on ongelmia ja tuloksissa epäyhtenäisyyttä)	KBT vaikuttaa suotuisasti yleiseen vointiin ja terveyteen.  Näytön aste kohtalainen (perustuu 6 RCT-tutkimukseen, joiden laadussa on ongelmia mutta tulokset varsin yhtenäisiä).  KBT:n vaikutuksesta elämänlaatuun ei voi sanoa mitään luotettavasti (4 alkuperäistutkimusta, joiden laadussa ongelmia ja tuloksissa epätarkkuutta ja epäyhtenäisyyttä).	KBT saattaa parantaa KVO-potilaiden fyysistä toimintakykyä.  Näytön aste heikko (perustuu 14 RCT-tutkimukseen, joiden laadussa on ongelmia ja tuloksissa epäyhtenäisyyttä)	KBT:n vaikutuksesta masennukseen ei voi sanoa mitään luotettavasti (4 alkuperäistutkimusta, joiden laadussa ongelmia ja tuloksissa epätarkkuutta ja epäyhtenäisyyttä).  KBT saattaa vaikuttaa suotuisasti ahdistuneisuuteen. Näytön aste heikko (perustuu 5 RCT-tutkimukseen, joiden laadussa on ongelmia ja tuloksissa epätarkkuutta)	KBT:n vaikutuksesta työkykyyn ei voi sanoa mitään luotettavasti (2 alkuperäistutkimusta, joiden laadussa ongelmia ja tuloksissa epätarkkuutta ja epäyhtenäisyyttä).	Näyttää siltä, että vakavia haittoja KBT:lla ei ole. Näytön aste hyvin heikko. Hoidon keskeyttäneitä oli KBT-ryhmissä enemmän kuin verrokkiryhmissä. Näytön aste kohtalainen (9 alkuperäistutkimusta, joista viidessä KBT-ryhmässä keskeyttäneitä oli enemmän, 8 tutkimuksen meta-analyysi tukee havaintoa, alkuperäistutkimusten laatu usein heikko)
--	--	---	--	---	---	---

#### Lyhenteet:

BAI: Beck Anxiety Inventory (Beck ym. 1988).

BDI: Beck Depression Inventory (Beck ja Steer 1987).

FSS: Fatigue Severity Scale. 9-kohtainen itse täytettävä kysely, joka mitaa väsymystä. kehitetty alkujaan MS-potilaille (Krupp ym. 1989).

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale (Zigmond ja Snaithe 1983).

Karnofskyn indeksi: lääkärin täyttämä fyysisen toimintakyvyn arviointilomake (Karnofsky ym. 1948).

Pasternack I, Remahl A, Ahovuo-Saloranta A, Isojärvi J, Mäkinen E. Krooninen väsymysoireyhtymä. Etiologia, diagnostiikka, hoito sekä kuntoutusinterventiot. Helsinki: Kela, Sosiaali- ja terveysturvan raportteja 3, 2017. LIITE 8

KBT: kognitiivis-behavioraalinen terapia.

KVO: krooninen väsymysoireyhtymä.

MD: keskiarvojen ero (mean difference).

ME: myalginen enkefalomyeliitti.

OR: ristitulosuhde (odds ratio).

RCT: satunnaistettu kontrolloitu koe (randomised controlled trial).

RR: riski suhde (risk ratio).

SF-36: Physical Function dimension of the Short Form-36. Potilaan täyttämä fyysisen toimintakyvyn arviointilomake. (Ware ym. 1993.)

SIP: Sickness Impact Profile (Bergner ym. 1976). Laajalti käytetty terveydentilan mittari.

STAI: State Trait Anxiety Inventory (Spielberger ym. 1983).

SMD: standardoitu keskiarvojen ero (standardised mean difference).

WMD: painotettu keskiarvojen ero (weighted mean difference).

Lähteet:

Smith MEB, Nelson HD, Haney E, Pappas M, Daeges M, Wasson N, McDonagh M. Diagnosis and Treatment of Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome. Evidence Report / Technology Assessment No. 219. (Prepared by the Pacific Northwest Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2012-00014-I.) AHRQ Publication No. 15-E001-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2014. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final/cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final/cfm).

Price JR, Mitchell E, Tidy E, Hunot V. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008; (3). Art. No.: CD001027. DOI: 10.1002/14651858.CD001027.pub2.

White PD, Goldsmith KA, Johnson AL ym. 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. PMID: 21334061.

Wiborg JF, van Bussel J, van Dijk A, Bleijenberg G, Knoop H. Randomised controlled trial of cognitive behaviour therapy delivered in groups of patients with chronic fatigue syndrome. Psychother Psychosom 2015; 84 (6): 368–376.

## Taulukko 2. Neuvonta vs. ei hoitoa (jonotuslista)

<p>Yhteenveto katsauksesta Smith ym 2014: tulos ja näytön aste lopputulospuuttujittain</p>	<p>Neuvonta näyttää vähentävän väsymystä. Näytön aste kohtalainen. Perustuu 4 RCT-tutkimukseen (Knoop 2008; Goudsmit 2009; Jason 2010; Tummers 2012), joista kaksi heikkolaatuista (Jason, Goudsmit), kaikissa tulos tilastollisesti merkitsevä neuvonnan hyväksi.</p>	<p>Neuvonta saattaa parantaa fyysistä toimintakykyä. Näytön aste heikko. Perustuu 3 RCT-tutkimukseen (Knoop 2008; Jason 2010; Tummers 2012), joista 1 heikkolaatuinen ja 1 kohtalainen (Knoop), 2:ssa tilastollisesti merkitsevä ero neuvonnan eduksi)</p>	<p>Neuvonnan vaikutuksesta elämänlaatuun ei voi sanoa mitään luotettavasti. Perustuu 1 heikkolaatuiseen ja pieneen alkuperäistutkimukseen (Taylor 2004), tuloksissa epätarkkuutta.</p>
--	--	--	--

Taulukko 3. Mindfulness vs. ei hoitoa tai tavanomainen hoito

Tutkimus, julkaisuvuosi, tutkimusasetelma, aineiston kuvaus	Mitatut lopputulosmuuttajat			
	Väsymys	Elämänlaatu ja terveydentila	Mieliala	Haitat
<p>Lakhan 2013, systemaattinen kirjallisuuskatsaus, 3 RCT-tutkimusta, n = 220, katsauksen laatu hyvä</p> <p>Kahdessa tutkimuksessa potilaat kärsivät somatisaatio-oireista eli joko KVO:sta, fibromyalgiasta tai ärtyvän suolen oireista.</p> <p>Interventio: mindfulness-terapia, tai mindfulnessiin pohjautuva kognitiivinen tai stressinhallintaterapia</p> <p>Vertailuinterventiot: odotuslista tai tavanomainen hoito</p> <p>KVO kriteerit: ?</p> <p>Potilaiden ikä keskimäärin: ?, naisia 77 %, 80 %, 100 %, taudin kesto: ?</p> <p>Alkuperäistutkimukset: Sampali 2009, Rimes 2011 ja Fjorback 2013</p>	<p>Väsymys mitattuna Chalder Fatigue -mittarilla</p> <p>Kahdessa tutkimuksessa kolmesta ei merkitsevää eroa ryhmien välillä. Meta-analyysiä ei käytettävissä.</p>	<p>Elämänlaatu (SF-36) mitattu yhdessä tutkimuksessa.</p> <p>Tulos: ei merkitsevää eroa ryhmien välillä.</p> <p>Fyysinen terveys (PCS) ja oireet (SCL-90).</p> <p>Tulos: ei merkitsevää eroa ryhmien välillä.</p>	<p>Masennusta mitattu kahdessa tutkimuksessa HADS- ja SCL8-mittarilla.</p> <p>Molemmissa tutkimuksissa masennus väheni interventoryhmässä merkitsevästi enemmän kuin kontrolliryhmässä. Standardoitu keskimääräinen ero ryhmien välillä -0,66 (95% CI -1,06...-0,26) interventoryhmän eduksi.</p> <p>Tulos: Mindfulness-ryhmissä masennus väheni merkitsevästi enemmän kuin verrokiryhmissä</p> <p>Ahdistuneisuutta mitattu kahdessa (SCL-90-R- tai HADS-mittarilla) tutkimuksessa.</p> <p>Tulos: ei merkitsevää eroa ryhmien välillä.</p>	<p>Ei raportoitu</p>
<p>Rimes 2013, RCT, n = 37, laatu kohtalainen</p> <p>Interventio: Mindfulnessiin pohjautuva kognitiivinen terapia: 8 käyntiä ja kotiharjoitteet</p> <p>Vertailuinterventio: odotuslista</p>	<p>Väsymys Chalder Fatigue Scale -mittarilla interventoryhmässä keskimääräiset pisteet laskivat enemmän mitattuna sekä intervention jälkeen (p = 0,014) että 2 kk:n seurannan jälkeen (p = 0,033).</p>	<p>Fyysiset rajoitukset PF-10-mittarilla:</p> <p>Tulos: ei tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä.</p>	<p>Toimintakyky työssä, kotona ja sosiaalisissa suhteissa Work and Social Adjustment Scale -mittarilla mitattuna.</p> <p>Interventoryhmässä keskimääräiset pisteet laskivat enemmän mitattuna sekä intervention jälkeen (p = 0,040) että 2 kk seurannan jälkeen (p = 0,054).</p>	<p>Merkittäviä haittoja ei todettu.</p>

<p>KVO-kriteerit: Oxford 1991 tai Fukuda 1994. Lisäksi kaikki potilaat olivat käyneet tuloksetta läpi kognitiivisen terapian viimeisen vuoden aikana.</p> <p>Potilaiden ikä keskimäärin 41 v, naisia 75 %, taudin kesto keskimäärin 8,5 v</p>	<p>Tulos: Väsymys väheni tilastollisesti merkitsevästi enemmän interventioryhmässä</p>		<p>Tulos: Toimintakyky parani tilastollisesti merkitsevästi enemmän interventioryhmässä</p>	
<p>Näytön aste. Yhteenveto katsauksesta ja hoitokokeesta: tulos ja näytön aste lopputulosmuuttujittain</p>	<p>Mindfulnessin vaikutuksesta väsymykseen ei voi sanoa mitään luotettavasti. Näytön aste hyvin heikko (4 alkuperäistutkimusta, joiden laadussa ongelmia ja tuloksissa epätarkkuutta ja epäyhätenäisyyttä, 2 tutkimuksesta puhui puolesta ja 2 vastaan).</p>	<p>Mindfulnessin vaikutuksesta fyysiseen toimintakykyyn ei voi sanoa mitään luotettavasti. Näytön aste hyvin heikko (4 alkuperäistutkimusta, joiden laadussa ongelmia ja tuloksissa epätarkkuutta ja epäyhätenäisyyttä).</p>	<p>Mindfulness saattaa vähentää masennusta. Näytön aste heikko (2 tutkimusta, joiden laadussa ongelmia ja tuloksissa epätarkkuutta).</p> <p>-----</p> <p>Mindfulness ei ehkä auta ahdistuneisuuteen. Näytön aste heikko (2 alkuperäistutkimusta, joiden laadussa ongelmia ja tuloksissa epätarkkuutta).</p> <p>-----</p> <p>Mindfulnessin vaikutuksesta psykososiaaliseen toimintakykyyn ei voi sanoa mitään luotettavasti. Näytön aste hyvin heikko (1 pieni alkuperäistutkimus, jonka laadussa ongelmia ja tuloksissa epätarkkuutta).</p>	<p>Näytön aste: Hyvin heikko</p>

Lähteet:

Lakhan SE, Schofield KL. Mindfulness-based therapies in the treatment of somatization disorders: a systematic review and meta-analysis. PLoS ONE 2013; 8 (8): e71834.  
 Rimes KA, Wingrove J. Mindfulness-based cognitive therapy for people with chronic fatigue syndrome still experiencing excessive fatigue after cognitive behaviour therapy. A pilot randomized study. Clin Psychol Psychother 2013; 20 (2): 107–117.

Taulukko 4a. Porrastettu fyysinen harjoittelu (PFH) vs. tavanomainen hoito tai rentoutus tai venyttely

Tutkimus, julkaisuvuosi, tutkimusasetelma, potilaskuvaus	Mitatut lopputulosmuuttajat				
	Väsymys ja unen laatu	Koettu yleinen terveydentila	Fyysinen toimintakyky	Mieliala	Haitat
<p>Larun 2016, Cochrane-katsaus, 8 RCT-tutkimusta, päätulosmuuttajat väsymys ja haittavaikutukset, n = 971, katsauksen laatu hyvä</p> <p>Interventiot: Porrastettu fyysinen harjoittelu PFH (5 tutk.) tai itseannosteltu liikunta, pacing (2 tutk.) tai anaerobinen harjoittelu (1 tutk.). Intervention kesto 12–26 viikkoa.</p> <p>Vertailuinterventiot: tavanomainen hoito (lääkitys, neuvonta) tai rentoutus tai venyttely</p> <p>KVO kriteerit: CDC Fukuda: 3 tutkimusta, Oxford: 5 tutkimusta</p> <p>Potilaiden iän keskiarvo 33–45 v, naisia 71–84 %, taudin kesto keskimäärin 2,3–7 v</p> <p>Katsauksen tärkeimmät mukaanottokriteerit: satunnaistetut tutkimukset,</p>	<p>Väsymys hoidon päättyessä:</p> <p>Riippumatta käytetystä tulosmuuttujan mittaustavasta/skaalauksesta PFH vähensi merkittävästi väsymystä kontrolliin verrattuna (p &lt; 0,0001). Taululla 3 eri meta-analyysiä, 7 tutkimusta, 840 potilasta, viidessä interventiona PFH.</p> <p>Väsymys seuranta-ajan jälkeen: kahdessa tutkimuksessa neljästä (yhdestä kahdesta PFH-tutkimuksesta) liikuntaryhmissä vähemmän väsymystä kuin kontrolliryhmissä.</p> <p>Tulos: PFH näyttää vähentävän väsymystä, ainakin lyhytkestoisesti</p> <p>Katsauksen antama näytön aste: kohtalainen tai heikko (riippuu mittaustavasta/meta-analyysistä).</p> <p>Unen laatu mitattuna Jenkins sleep scale -mittarilla</p>	<p>Niiden osuus, jotka kokiivat yleisen terveydentilansa paremmaksi hoidon päättyessä:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• interventioryhmissä 399 per 1 000</li> <li>• kontrolliryhmissä 218 per 1 000.</li> </ul> <p>Erotus 181 per 1 000 (95 % lv 85–305). Meta-analyysissä 4 tutkimusta, 489 potilasta, kolmessa interventiona PFH.</p> <p>Koettu yleinen terveydentila seuranta-ajan jälkeen: 1 PFH-tutkimus, joka puolsi interventiota.</p> <p>Tulos: PFH näyttää parantavan koettua yleistä terveydentilaa.</p> <p>Katsauksen antama näytön aste: kohtalainen</p>	<p>Fyysinen toimintakyky SF-36-mittarilla mitattuna hoidon päättyessä (skaalaus 0–100, isommat numerot kuvaavat parempaa toimintakykyä):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vertailuryhmissä arvot vaihtelivat 31–55.</li> <li>• Interventioryhmissä keskimäärin 13,1 (95 % lv 1,98–24,2) suurempi kuin vertailuryhmässä (p = 0,02).</li> </ul> <p>Meta-analyysissä 5 tutkimusta; 725 potilasta. Neljässä tutkimuksessa interventiona PFH. Tutkimusten kesken suuri heterogeenisuus.</p> <p>Fyysinen toimintakyky seuranta-ajan jälkeen: ryhmien välillä ei merkitsevää eroa. MD -16,3, 95 % lv -36,7–4,1. Meta-analyysissä 3 tutkimusta (2 PFH-tutkimusta).</p>	<p>Masennus mitattuna HADS-mittarilla hoidon päättyessä (skaala 0–21, matalammat arvot kuvaavat vähäisempiä masennusoireita.):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vertailuryhmien arvot vaihtelivat 5,2–11,2 pisteen välillä.</li> <li>• Interventioryhmissä keskimääräinen arvo 1,63 pistettä matalampi</li> </ul> <p>95 % lv 3.50 matalampi, 0.23 pistettä korkeampi. Meta-analyysissä 5 tutkimusta, 504 potilasta. 3 tutkimuksessa interventiona PFH. Näiden tutkimusten tulokset suosivat interventiota enemmän kuin PFH-tutkimusten tulokset.</p> <p>Masennus mitattuna seuranta-ajan jälkeen: Ei merkitseviä eroja ryhmien välillä. 2 tutkimusta puolsi liikuntaa, 2 ei</p>	<p><i>Vakavat haitat</i></p> <p>Molemmissa ryhmissä hyvin vähän vakavia haittoja: 12 per 1 000 (95 % lv 2–87)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFH-ryhmässä 2 potilasta per 160;</li> <li>• kontrolliryhmässä 13 per 1 000 (2 per 159).</li> </ul> <p>1 tutkimus, 319 potilasta (White 2011).</p> <p>Näytön aste: kohtalainen.</p> <p>Hoidon keskeytti (riippumatta keskeyttämisestä) useampi potilas liikuntaryhmissä kuin kontrolliryhmissä:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liikuntaryhmissä 114 per 1 000 (95 % lv 54–241)</li> <li>• verrokkiryhmissä 70 per 1 000</li> </ul> <p>RR 1,63, 95 % lv 0,7–3,43, meta-analyysissä 6 tutkimusta, 843 potilasta, viidessä tutkimuksessa interventiona PFH,</p>

<p>väsymys kestänyt yli 6 kk vähintään 18-vuotiailla potilailla, joilla saattoi olla muitakin sairauksia edellyttäen, että vähintään 90 %:lla potilaista oli päädiagnoosina krooninen väsymysoireyhtymä</p> <p>Alkuperäistutkimukset: PFH: Fulcher 1997, Wearden 1998, Moss-Morris 2005, Wearden 2010 (pragmatic), White 2011, Powell 2001 (liikunta), Wallman 2004 (liikunta), Jason 2007 (anaerobinen)</p>	<p>(skaala 0–20, pienemmät numerot kuvaavat unen laadun paranemista) hoidon päättyessä.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verrokkiryhmien pisteiden keskiarvot vaihtelivat 11,7–12,2</li> <li>• Interventoryhmissä keskimääräinen arvo 1.5 pistettä matalampi kuin kontrolliryhmissä, 95 % 2,95–0,02, p = 0,047.</li> </ul> <p>Meta-analyysissä 2 tutkimusta, 323 potilasta.</p> <p>Seuranta-ajan jälkeen tulos oli samansuuntainen: MD -2,04 (-3,84, -0,23); 3 tutkimusta, p = 0,027.</p> <p>Tulos: Unen laatu oli parempi liikuntaryhmissä sekä hoidon päättyessä että seurannan jälkeen.</p> <p>Katsauksen antama näytön aste: heikko</p>		<p>Tulos: Liikunta paransi fyysistä toimintakykyä lyhytaikaisesti vertailuinterventioihin verrattuna:</p> <p>Katsauksen antama näytön aste: heikko</p>	<p>puoltanut (PFH-tutkimuksista 1 puolsi ja 1 ei puoltanut).</p> <p>Tulos: Ei eroja ryhmien välillä</p> <p>Katsauksen antama näytön aste: hyvin heikko</p> <hr/> <p>Ahdistuneisuus mitattuna HADS-mittarilla seurannan jälkeen.</p> <p>1 PFH-tutkimus, jossa ryhmien välillä ei eroa.</p> <p>Tulos: Ei eroja ryhmien välillä</p>	<p>tutkimusten kesken kohdalainen heterogeenisuus.</p> <p>Katsauksen antama näytön aste: heikko</p>
--	---	--	--	--	---

Tutkimus, julkaisuvuosi, tutkimusasetelma, potilaskuvaus	Väsymys	Koettu yleinen terveydentila	Fyysinen toimintakyky	Työkyky	Haitat
<p>Smith 2014 HTA-katsaus, 4 RCT-tutkimusta, n = 619, katsauksen laatu hyvä</p> <p>Maat: 3 tutkimusta Britanniasta ja 1 tutkimus Uudesta-Seelannista</p> <p>Interventio: PFH</p> <p>Vertailuinterventiot: ei-hoitoa tai venyttely/rentoutus tai itse annosteltu liikunta (pacing)</p> <p>Potilaat olivat pääasiassa keski-ikäisiä naisia.</p> <p>KVO kriteerit: CDC Fukuda: 1 tutkimus; Oxford: 3 tutkimusta</p> <p>Katsauksen tärkeimmät mukaanottokriteerit: satunnaisesti tutkittavat tutkimukset, potilailla diagnosoitu ME tai CFS tai molemmat. Tutkimuksen kesto vähintään 3 kk.</p> <p>Alkuperäistutkimukset: Fulcher 1997, Wearden 1998, Moss-Morris 2005, White 2011 (sisältyvät kaikki ylläolevaan Larun 2016 katsaukseen)</p>	<p>Väsymys mitattu Chalder Fatigue -skaalalla (fyysinen, henkinen ja yleinen väsymys), hoidon jälkeen (3 kk) tai seurannan jälkeen (12 kk).</p> <p>Kolmessa tutkimuksessa neljästä väsymys väheni merkittävästi PFH-ryhmissä verrattuna kontrollihoitoihin. Yhdessä tutkimuksessa ei eroa ryhmien kesken. Meta-analyysiä ei tehty, koska Chalder Fatigue -skaalaa oli käytetty eri lailla tutkimusten kesken.</p> <p>Tulos: Väsymys näyttää vähenevän enemmän PFH-ryhmässä.</p> <p>Katsauksen antama näytön asteluokitus: heikko</p>	<p>Kaikissa 3 tutkimuksessa (583 potilasta) samansuuntaiset tulokset: meta-analyysin tulos: RR 1,54, 95 % lv 1,3–1,9 interventoryhmän eduksi.</p> <p>Tulos: Yleistila/vointi koettiin merkittävästi paremmaksi PFH-ryhmissä verrattuna kontrolliryhmiin,</p> <p>Katsauksen antama näytön asteluokitus: kohtalainen</p> <p><i>Tämän raportin tekijöiden kommentti:</i> Meta-analyysissä yhden suuren tutkimuksen interventoryhmää käytetty kahteen kertaan samassa analyysissä (vertailu sekä tavanomaiseen hoitoryhmään että itseannosteltu liikunta (pacing)-ryhmään) – analyysin adekvaattisuus? multiplisiteettiongelma?</p>	<p>Fyysinen toimintakyky mitattu SF-36-mittarilla (skaala 0–100):</p> <p>Kolmen tutkimuksen meta-analyysin tulos: WMD 10,3, 95 % lv 6,7–13,9 tai 20, (katsaus antaa kaksi eri lukua).</p> <p>Tulos: PFH paransi fyysistä toimintakykyä kontrollihoitoihin verrattuna</p> <p>Katsauksen antama näytön asteluokitus: kohtalainen.</p> <p><i>Tämän raportin tekijöiden kommentti:</i> Meta-analyysissä yhden suuren tutkimuksen interventoryhmää käytetty kahteen kertaan samassa analyysissä (vertailu sekä tavanomaiseen hoitoryhmään että itseannosteltu liikunta (pacing) -ryhmään) – analyysin adekvaattisuus? multiplisiteettiongelma?</p>	<p>Osuus työelämässä olevista:</p> <p>Vuoden seurannan jälkeen täys- tai osapäivätyössä oli</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• interventoryhmässä 66 %</li> <li>• vertailuryhmässä 39 %</li> </ul> <p>95 % lv erolle 9–44 %; 1 tutkimus, 59 potilasta.</p> <p>Katsauksen antama näytön asteluokitus: riittämätön</p> <p>-----</p> <p>Sopeutuminen työ- ja sosiaaliseen elämään:</p> <p>Liikuntaryhmässä sopeuduttiin merkittävästi paremmin kuin ei-hoito -ryhmässä (1 tutkimus).</p> <p>Katsauksen antama näytön asteluokitus: heikko</p>	<p>Haittavaikutuksista vähän tietoa. Whiten tutkimus (n = 160/ryhmä) raportoi vakavia haittavaikutuksia PFH-ryhmässä 8 % potilaista (17 haittavaikutustapahtumaa) ja kontrolliryhmässä 4 % potilaista (7 haittavaikutustapahtumaa), (Whiten tutkimuksessa vakava haittavaikutus on määritelty erilailla kuin vakava haitta Cochrane-katsauksessa)</p>

<p>Yhteenveto em. katsauksista: tulos ja näytön aste lopputulosmuuttujittain</p>	<p>PFH näyttää vähentävän KVO-potilaiden väsymystä, ainakin lyhytkestoisesti. Näytön aste: kohtalainen (perustuu 5 RCT-tutkimukseen, tuloksissa epäyhtenäisyyttä).</p> <p>Liikuntainterventiot saattavat vaikuttaa suotuisasti unen laatuun. Näytön aste: heikko (perustuu 2 RCT-tutkimukseen, tuloksissa epätarkkuutta)</p>	<p>PFH näyttää parantavan koettua yleistä terveydentilaa. Näytön aste: kohtalainen (perustuu 3 RCT-tutkimukseen, tuloksissa epäyhtenäisyyttä).</p>	<p>PFH saattaa parantaa KVO-potilaiden fyysistä toimintakykyä, ainakin lyhytkestoisesti. Näytön aste: heikko (perustuu 4 RCT-tutkimukseen, tuloksissa epätarkkuutta, analyysiongelmia).</p>	<p>PFH ei ilmeisesti vähennä masennusta. Näytön aste: heikko (perustuu 2 RCT-tutkimukseen, tuloksissa epätarkkuutta).</p> <p>PFH:n vaikutuksesta ahdistuneisuuteen ei voi sanoa mitään luotettavasti. Näytön aste hyvin heikko (1 alkuperäistutkimus, jossa ei eroja ryhmien välillä).</p> <p>PFH saattaa vaikuttaa suotuisasti työkykyyn. Näytön aste: heikko (perustuu yhden RCT-tutkimukseen, tuloksissa epätarkkuutta).</p>	<p>Liikuntaryhmissä enemmän hoidon keskeytyksiä. Näytön aste: heikko (perustuu 5 RCT-tutkimukseen)</p> <p>Haittavaikutusten tulkinta vaikeaa: toisessa katsauksessa sanotaan vakavia haittoja olleen yhtä paljon ja toisessa sanottiin PFH-ryhmässä olleen kaksi kertaa enemmän haittatapah-tumia.</p>
--	--	--	---	---	--

Lyhenteet:

BAI: Beck Anxiety Inventory (Beck ym. 1988).

BDI: Beck Depression Inventory (Beck ja Steer 1987).

FSS: Fatigue Severity Scale. 9-kohtainen itse täytettävä kysely, joka mitaa väsymystä. kehitetty alkujaan MS-potilaille (Krupp ym 1989).

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale (Zigmond ja Snaith 1983).

Karnofskyn indeksi: lääkärin täyttämä fyysisen toimintakyvyn arviointilomake (Karnofsky ym. 1948).

KBT: kognitiivis-behavioraalinen terapia.

KVO: krooninen väsymysoireyhtymä.

MD: keskiarvojen ero (mean difference).

ME: myalginen enkefalomyeliitti.

OR: ristitulosuhde (odds ratio).

PFH: porrastettu fyysinen harjoittelu.

RCT: satunnaistettu kontrolloitu koe (randomised controlled trial).

RR: riskisuhde (risk ratio).

SF-36: Physical Function dimension of the Short Form-36. Potilaan täyttämä fyysisen toimintakyvyn arviointilomake. (Ware ym. 1993.)



Lähteet:

Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016; (6). Art. No.: CD003200. DOI: 10.1002/14651858.CD003200.pub5.

Smith MEB, Nelson HD, Haney E, Pappas M, Daeges M, Wasson N, McDonagh M. Diagnosis and Treatment of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Evidence Report/Technology Assessment No. 219. (Prepared by the Pacific Northwest Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2012-00014-l.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ Publication No. 15-E001-EF, 2014. Saatavissa: <www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final/cfm>.

Taulukko 4b. Porrastettu fyysinen harjoittelu (PFH) vs. kognitiivis-behavioraalinen terapia (KBT)

Tutkimus, julkaisuvuosi, tutkimusasetelma, potilaskuvaus	Mitatut lopputulosmuuttajat				
	Väsymys ja unen laatu	Itse arvioitu yleinen terveydentila	Fyysinen toimintakyky	Mieliala	Haitat
<p>Larun 2016, Cochrane-katsaus, 8 RCT-tutkimusta, joista yhdessä oli suora vertailu PFH vs. KBT (White 2011). Katsauksen laatu hyvä. Päätulosmuuttujina väsymys ja haitat.</p> <p>White 2011, RCT-tutkimus, PACE Trial, n = 641, laatu kohtalainen. Harhan riski kuitenkin olemassa, sillä potilaat tiesivät, mihin tutkimusryhmään kuuluvat, ja tutkimuksessa käytettiin subjektiivisia tulostuloksia.</p> <p>Interventio: Yksilöllinen KBT + KVO:n hoitoon perehtyneen lääkärin antama hoito. KBT kohdistui pelon ja välttelyn purkamiseen. Terapiantajan psykologi tai hoitaja. 14 käyntiä 23 viikon aikana ja lisäkäynti viikolla 36. Seuranta hoidon jälkeen 6 kk.</p>	<p>White 2011: Väsymys Chalder Fatigue -mittarilla mitattuna (skaala 0–33, pienemmät arvot kuvaavat vähäisempää väsymystä).</p> <p>PFH ja KBT vähensivät väsymystä yhtä paljon hoidon jälkeen mitattuna (MD 0,20, 95 % lv -1,49, 1,89; n = 298) sekä 1 vuoden seurannan jälkeen (MD 0,30, 95 % lv -1,45, 2,05, n = 302).</p> <p>Tulos: KBT-hoidon ja PFH-hoidon välillä ei todettu eroa väsymyksessä.</p> <p>Unen laatu mitattuna Jenkins sleep scale -mittarilla (skaala 0–20, pienemmät arvot kuvaavat parempaa unen laatua) yhden vuoden</p>	<p>Itse arvioitu yleinen terveydentila mitattuna Guy W. ECDEU assessment manual -työkalulla (Ecdeu 1976) 1 vuoden seurannan jälkeen:</p> <p>White 2011 (n = 321) ei löytänyt mitään eroa hoitojen välillä (RR 1,02 (95 % lv 0,77, 1,35))</p> <p>Tulos: Ryhmien välillä ei eroa.</p> <p>Katsaus ei raportoinut näytönasteluokitusta.</p>	<p>Fyysinen toimintakyky SF-36:lla mitattuna (skaala 0–100, suuremmat arvot kuvaavat parempaa toimintakykyä) 1 vuoden seurannan jälkeen.</p> <p>White 2011 (n = 302) ei löytänyt eroa hoitojen välillä (MD 0,50, 95 % lv -4,89, 5,89).</p> <p>Tulos: Ryhmien välillä ei eroa</p> <p>Katsaus ei raportoinut näytönasteluokitusta.</p>	<p>Masennus BDI:llä ja HADS:lla mitattuna 1 vuoden seurannan jälkeen:</p> <p>Whiten tutkimuksessa 41 % potilaista käytti tutkimuksen alkaessa masennuslääkkeitä.</p> <p>Tulos: PFH:n ja KBT:n välillä ei todettu eroa masennuksen suhteen.</p> <p>Katsaus ei raportoinut näytönasteluokitusta.</p> <p>Ahdistuneisuus mitattuna BAI:lla ja HADS:lla 1 vuoden seurannan jälkeen:</p> <p>Tulos: PFH:n ja KBT:n ja välillä ei todettu eroa ahdistuneisuuden suhteen.</p>	<p>White 2011: Vakavia haittareaktiota oli vähän sekä PFH-ryhmässä (2/160) että KBT-ryhmässä (3/161), RR 0,59 (95 % lv 0,28, 1,25).</p> <p>Tulos: Vähän vakavia haittoja molemmissa ryhmissä. Ei tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä.</p>

<p>Vertailuinterventio: KVO:n hoitoon perehtyneen lääkärin antama hoito</p> <p>Päätulosmuuttujat: väsymys ja fyysinen toimintakyky</p> <p>KVO kriteerit: Oxford</p> <p>Potilaiden keski-ikä 38 v, naisia 77 %. Maa: Britannia, 6 KVO-klinikkaa. Taudin kesto keskimäärin 32 kk (16–68).</p>	<p>seurannan jälkeen, 287 potilasta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFH-ryhmässä 9,0 (4,8)</li> <li>• KBT-ryhmässä: 9,9 (5,3)</li> </ul> <p>MD -0,90 (95 % lv -2,07, 0,27)</p> <p>Tulos: KBT-hoidon ja PFH-hoidon välillä ei todettu eroa unen laadussa.</p> <p>Katsaus ei raportoinut näytönasteluokitusta.</p>			<p>Katsaus ei raportoinut näytönasteluokitusta.</p>	
<p>Tulos ja näytön aste lopputulosmuuttujittain</p>	<p>PFH:n ja KBT:n vaikuttavuudessa ei ehkä ole eroja väsymyksen ja unen laadun suhteen. Näytön aste heikko (näytön astetta heikentävät se, että pohjana vain yksi tutkimus, ja tulosten epätarkkuus).</p>	<p>PFH:n ja KBT:n vaikuttavuudessa ei ehkä ole eroja itse arvioitun yleisen terveydentilan suhteen. Näytön aste heikko (näytön astetta heikentävät se, että pohjana vain yksi tutkimus, ja tulosten epätarkkuus).</p>	<p>PFH:n ja KBT:n vaikuttavuudessa ei ehkä ole eroja fyysisen toimintakyvyn suhteen. Näytön aste heikko (näytön astetta heikentävät se, että pohjana vain yksi tutkimus, ja tulosten epätarkkuus).</p>	<p>PFH:n ja KBT:n vaikuttavuudessa ei ehkä ole eroja masennuksen ja ahdistuneisuuden suhteen. Näytön aste heikko (näytön astetta heikentävät se, että pohjana vain yksi tutkimus, ja tulosten epätarkkuus).</p>	<p>PFH:lla ja KBT:lla ei ehkä ole eroja vakavien haittojen suhteen. Näytön aste heikko (näytön astetta heikentävät se, että pohjana vain yksi tutkimus, ja tulosten epätarkkuus).</p>

Lähteet:

Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016; (6). Art. No.: CD003200. DOI: 10.1002/14651858.CD003200.pub5.

White PD, Goldsmith KA, Johnson AL ym. 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. PMID: 21334061.

Taulukko 5. Pragmaattinen kuntoutus vs. tavanomainen hoito

Tutkimus, julkaisuvuosi, tutkimus-asetelma, aineiston kuvaus	Mitatut lopputulosmuuttajat			
	Väsymys	Mieliala	Fyysinen toimintakyky	Haitat
<p>Wearden 2010, RCT, n = 257, laatu hyvä</p> <p>Interventio: Potilaan kotona toteutettu kognitiivis-behavioraalisen terapian ja porrastetun fyysisen harjoittelun elementtejä sisältävä kuntoutus 4,5 kuukauden ajan. 10 sessiota, joissa hoitaja ja potilas yhdessä suunnittelevat ohjelman, joka asteittain lisää kuormitusta ja aktiivisuutta ja säännöllistä unta. Rentoutusharjoitteita fyysisten oireiden ja ahdistuneisuuden helpottamiseksi. Keskittymistä ja muistia parantavia harjoitteita. Seuranta 17,5 kk.</p> <p>Kontrolli: tukea antava kuuntelu (10 sessiota) tai tavanomainen yleislääkärin antama hoito 4,5 kk ajan</p> <p>KVO kriteerit: Oxford Sharpe 1991</p> <p>Potilaiden ikä keskimäärin 45 v, naisia 78 %, taudin keston mediaani 7 v</p>	<p>Väsymys Chalder Fatigue Scale -mittarilla</p> <p>Kuntoutuksen lopussa väsymys oli interventoryhmässä vähentynyt merkittävästi enemmän kuin yleislääkärin tavanomaisessa hoidossa (-1,18; 95 % CI, -2,18 to -0,18; p = 0,021). Seurannan päättyessä 17 kk:n kohdalla merkittävä ero ryhmien välillä ei enää todettu.</p> <p>Tukea antavan kuuntelun ja yleislääkärin tavanomaisen hoidon välillä ei todettu merkittävä eroa.</p> <p>Tulos: Merkittävä ero intervention hyväksi kuntoutuksen päättyessä, muttei enää 1,5 vuoden kuluttua.</p>	<p>Masennus/HADS</p> <p>Kuntoutuksen lopussa masennus oli interventoryhmässä vähentynyt merkittävästi enemmän kuin yleislääkärin tavanomaisessa hoidossa (-1,18; 95 % CI, -2,16 to -0,20; p = 0,018). Seurannan päättyessä 17 kk:n kohdalla merkittävä ero ryhmien välillä ei enää todettu.</p> <p>Tukea antavan kuuntelun ja yleislääkärin tavanomaisen hoidon välillä ei todettu merkittävä eroa.</p> <p>Tulos: Merkittävä ero intervention hyväksi kuntoutuksen päättyessä, muttei enää 1,5 vuoden kuluttua.</p>	<p>Mittari: SF-36</p> <p>Kuntoutuksen lopussa interventoryhmässä fyysinen toimintakyky ei eronnut merkittävästi yleislääkärin tavanomaisessa hoidossa olleiden potilaiden toimintakyvystä.</p> <p>Kuntoutuksen lopussa tukea antavan kuuntelun ryhmässä fyysinen toimintakyky oli merkittävästi heikempi kuin yleislääkärin tavanomaisen hoidon ryhmässä.</p>	<p>Neljällä potilaalla haittoja, joiden ei katsottu liittyvän kuntoutukseen.</p>
<p>Tulos ja näytön aste lopputulosmuuttujittain</p>	<p>Pragmaattinen kuntoutus saattaa vähentää väsymystä ja unen laatua, ainakin lyhytaikaisesti. Näytön aste:</p>	<p>Pragmaattinen kuntoutus saattaa vähentää KVO-potilaiden masennusta, ainakin lyhytaikaisesti.</p>	<p>Pragmaattisen kuntoutuksen vaikuttavuudesta fyysisen toi-</p>	

	heikko (näytön astetta heikentävät se että pohjana vain yksi tutkimus ja tulosten epätarkkuus).	Näytön aste: heikko (yksi tutkimus, tulosten epätarkkuus). Ahdistuneisuuden osalta ei voida sanoa mitään luotettavasti.	mintakyvyn suhteen ei voi sanoa mitään luotettavasti. Näytön aste <b>hyvin heikko</b> .	
--	---	---	---	--

Lähde:

Wearden AJ, Dowrick C, Chew-Graham C ym. 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 2010; 340: c1777. PMID: 20418251.

**Taulukko 6. Akupunktio  
Akupunktio vs. lumeterapia**

Tutkimus, julkaisu- vuosi, tutkimusase- telma, potilaskuvaus	Yleinen väsymys	Fyysinen väsymys	Henkinen väsymys	Yleinen terveydentila ja hyvinvointi	Haitat
<p>Wang 2014, syste- moitu katsaus, 6 RCT- tutkimusta, yhteensä 425 potilasta. Alkuperäistutkimusten ongel- mina puutteellinen rap- ortointi, statistinen heterogeenisuus sekä mahdollinen julkaisu- harha, joka ilmenee siitä, että kaikissa tutki- muksissa tulokset oli- vat positiivisia.</p> <p>Interventio: akupun- ktio</p> <p>Kontrolli: lumehoito (sham acupuncture)</p> <p>Potilaiden keskimääräi- nen ikä 33–42 v, naisia</p>	<p>Väsymys hoidon päättyessä mitattuna Chalder's fatigue -mittarilla (0–14, suurempi nu- mero merkitsee vaikeampaa väsymystä)</p> <p>Interventoryhmässä pisteet olivat keskimäärin 2,6 alem- mat (95 % CI 3,6...1,6 alem- mat).</p> <p>Tulos: Tilastollisesti merkit- sevä ero akupunktion hyväksi.</p> <p>Perustuu tuloksiin 261 poti- laasta 4 tutkimuksessa.</p> <p>Katsauksen antama näy- tönaste: heikko.</p>	<p>Fyysinen väsymys hoidon päät- tyessä</p> <p>1. Mitattuna Chalder's fatigue -mittarin fyysisen väsymyksen osiolla (0–8, isompi numero merkitsee enemmän väsy- mystä).</p> <p>Interventoryhmässä pisteet olivat keskimäärin 0,9 alemmat (95 % CI 2,4 alempi...0,6 korke- ampi).</p> <p>Tulos: Ei tilastollisesti merkitse- viä eroja ryhmien välillä.</p> <p>Perustuu tuloksiin 141 poti- laasta kahdessa tutkimuksessa.</p> <p>Katsauksen antama näy- tönaste: kohtalainen.</p>	<p>Henkinen väsymys hoidon päätyessä</p> <p>Mitattuna Chalder's fatigue -mittarin henkisen väsymyk- sen osiolla (0–24, isompi nu- mero merkitsee enemmän väsymystä).</p> <p>Interventoryhmässä pisteet olivat keskimäärin 1,2 alem- mat (95 % CI 3,0 alempi...0,7 korkeampi).</p> <p>Tulos: Ei tilastollisesti mer- kitseviä eroja ryhmien vä- lillä.</p> <p>Perustuu tuloksiin 99 poti- laasta yhdessä tutkimuk- sessa.</p>	<p>Yleinen terveydentila hoidon päättyessä 12- Item Short Form Health Survey (SF-12) - mittarilla (12–56, isompi numero merkit- see enemmän ter- veyttä)</p> <p>Interventoryhmässä pisteet olivat keski- määrin 2,6 korkeam- mat (95 % CI 1,0 alempi...6,3 korke- ampi).</p> <p>Tulos: Ei tilastollisesti merkitseviä eroja ryh- mien välillä</p>	<p>Kolmessa tutki- muksessa rapor- toitiin haitoista, missään ei to- dettu vakavia haittavaikutuksia.</p>

<p>42–68 %, taudin kesto ?</p> <p>KVO kriteerit: CDC 1994 (Fukuda)</p> <p>Katsauksen tärkeimmät mukaanottokriteerit: Satunnaistetut tutkimukset, ei rajoksia iän, sukupuolen, sairauden keston tai vakaavuuden suhteen. Väsymysoiretta tuli olla mitattu validoidulla mittarilla.</p> <p>Katsaus arvioitiin hyvälaatuiseksi AMSTAR-kriteerein (10/10).</p>		<p>Tutkimusten ongelmina puutteellinen raportointi.</p> <hr/> <p>2. Mitattuna Chalder's fatigue -mittarin dikotomisen version fyysisen väsymyksen osiolla (0–32, isompi numero merkitsee enemmän väsymystä).</p> <p>Interventioryhmässä pisteet olivat keskimäärin 1,4 alemmat (95 % CI 4,0 alempi...1,1 korkeampi).</p> <p>Tulos: Ei tilastollisesti merkitseviä eroja ryhmien välillä.</p> <p>Perustuu tuloksiin 99 potilaasta yhdessä tutkimuksessa.</p> <p>Katsauksen antama näytönaste: alhainen.</p> <p>Tutkimusten ongelmina puutteellinen raportointi ja laaja luottamusväli (vain 1 tutkimus).</p>	<p>Katsauksen antama näytönaste: alhainen.</p> <p>Tutkimusten ongelmina puutteellinen raportointi ja laaja luottamusväli (vain 1 tutkimus).</p> <hr/> <p>Kaksi tutkimusta (141 potilasta) käytti dikotomista versiota mittarista, mutta statistisen heterogeenisuuden vuoksi niiden tuloksia ei voitu yhdistää.</p>	<p>Perustuu tuloksiin 99 potilaasta yhdessä tutkimuksessa.</p> <p>Katsauksen antama näytönaste: hyvin heikko</p> <p>Tutkimusten ongelmina puutteellinen raportointi ja laaja luottamusväli (vain 1 tutkimus).</p> <hr/> <p>Kolmessa tutkimuksessa mitattiin elämänlaatua:</p> <p>Yksi tutkimus, jossa käytettiin WHOQOL-BREF-mittaria, elämänlaatu oli parempi akuuttiyhtiöryhmässä. Kahdessa tutkimuksessa, joissa käytettiin SF12- ja SF36-mittareita, ei havaittu eroja ryhmien välillä.</p>	
--	--	---	---	---	--

	<b>Väsymys</b>	<b>Hyvinvointi</b>	<b>Mieliala</b>	<b>Haitat</b>
<p>Kim 2015 RCT, n = 150, laatu kohtalainen</p> <p>Interventio: akupunktio 2–3 kertaa viikossa 4 viikon ajan, yhteensä 10 hoitokertaa</p> <p>Kontrolli: ei akupunktiota (tavanomainen hoito)</p> <p>KVO kriteerit: 19–65-vuotiaita, väsymyksen kesto yli 6 kk, somaattiset syyt poissuljettu</p> <p>Potilaiden ikä keskimäärin 40 ja 45 v ryhmissä, naisia 65 ja 69 %, taudin kesto suurimmalla osalla potilaista 1–5 vuotta. 42 %:lla potilaista oli KVO.</p>	<p>Väsymys 13 viikon kohdalla mitattuna Fatigue Severity Scalella (FSS). Skaala 1–7, jossa suurempi numero merkitsee vaikeampaa väsymystä. Yli 4 lukemat viittaavat merkittävään väsymykseen.</p> <p>Pisteet laskivat</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• akupunktiryhmässä 4,8:sta 3,5:een</li> <li>• kontrolliryhmässä 4,5:stä 4,3:een.</li> </ul> <p>Keskimääräinen ero ryhmien välillä oli -0,36 (95% CI 0,74...+0,03)</p> <p>Tulos: Ei tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä.</p> <hr/> <p>Väsymys arvioituna numeerisella 0–10-mittarilla:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• akupunktiryhmässä laski 6,6:sta 4,8:een</li> <li>• kontrolliryhmässä pysyi 6,4:ssä.</li> </ul> <p>Keskimääräinen ero ryhmien välillä oli -0,70 (95% CI -1,26...-0,14)</p> <p>Tulos: Tilastollisesti merkitsevä ero akupunktion hyväksi</p>	<p>Hyvinvointi EQ-5D-mittarilla 13 viikon kohdalla.</p> <p>Keskimääräinen ero ryhmien välillä oli 0,01 (95% CI -0,03...+0,04).</p> <p>Tulos: Ei tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä.</p>	<p>Masennus Beck Depression Inventoryllä (BDI) mitattuna</p> <p>Keskimääräinen ero ryhmien välillä oli -1,68 (95% CI -4,16...+0,81).</p> <p>Tulos: Ei tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä.</p> <hr/> <p>Stressi (somatisaatio, masennus ja kiukku) Stress Response Inventoryllä (SRI) mitattuna.</p> <p>Keskimääräinen ero ryhmien välillä oli -6,19 (95% CI -12,06...-0,31).</p> <p>Tulos: Tilastollisesti merkitsevä ero akupunktion hyväksi.</p>	<p>Kaksi potilasta raportoi akupunktiosta todennäköisesti tai mahdollisesti liittyviä haittoja (ihon lievää punoitusta ja kutinaa; peukalon lievä kipu ja puutuminen).</p>

	<b>Väsymys</b>	<b>Elämänlaatu</b>	<b>Mieliala</b>	<b>Haitat</b>
<p>Ng 2013 RCT, n = 99, laatu heikko</p> <p>Interventio: Akupunktio 8 kertaa 30 min 4 viikon aikana</p> <p>Kontrolli: lumeakupunktio</p> <p>KVO kriteerit: CDC1994 (Fukuda)</p> <p>Potilaiden ikä keskimäärin 41 v, naisia 69 %, taudin kesto ?</p>	<p>Väsymys mitattuna Chalder's fatigue -mittarilla (suurempi numero merkitsee vaikeampaa väsymystä).</p> <p>Fyysisen väsymyksen keskimääräinen pistetaso aleni</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• interventioryhmässä 30,1:stä 22,3:een</li> <li>• verrokkiryhmässä 30,2:sta 23,7:ään</li> </ul> <p>ryhmien välisen eron p = 0,04</p> <p>Henkisen väsymyksen keskimääräinen pistetaso aleni</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• interventioryhmässä 20,6:sta 13,6:een</li> <li>• verrokkiryhmässä 18,6:sta 14,8:aan</li> </ul> <p>ryhmien välisen eron p = 0,02</p> <p>Tulos: Ryhmien välillä tilastollisesti merkitsevä ero akupunktion hyväksi</p>	<p>Elämänlaatu mitattuna SF-12-mittarilla (suurempi numero merkitsee parempaa elämänlaatua).</p> <p>Fyysisen elämänlaadun keskimääräinen pistetaso nousi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• interventioryhmässä 34,4:stä 41,4:ään</li> <li>• verrokkiryhmässä 35,0:sta 38,7:ään</li> </ul> <p>ryhmien välisen eron p = 0,03</p> <p>Henkisen elämänlaadun keskimääräinen pistetaso nousi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• interventioryhmässä 38,9:stä 48,0:aan</li> <li>• verrokkiryhmässä 40,5:stä 47,8:aan</li> </ul> <p>ryhmien välisen eron p = 0,45</p> <p>Tulos: Ryhmien välillä tilastollisesti merkitsevä ero akupunktion hyväksi vain fyysisen elämänlaadun osalta.</p>	<p>Yleinen mielenterveys GHQ-12-mittarilla.</p> <p>Tulos: Ryhmien välillä ei tilastollisesti merkitsevää eroa.</p>	<p>Haittoja ei ilmaantunut.</p>
<p>Yhteenveto katsauksesta ja hoitokokeista: tulos ja näytön aste lopputulosmuuttujittain</p>	<p>Akupunktio saattaa vähentää väsymystä. Näytön aste heikko (tutkimusten laatu ja tulosten epäyhtenäisyys heikentävät näytön astetta)</p>	<p>Akupunktion vaikutuksesta elämänlaatuun ei voi sanoa mitään luotettavasti Näytön aste hyvin heikko (tutkimusten laatu, tulosten epäyhtenäisyys ja epätarkkuus heikentävät näytön astetta).</p>	<p>Akupunktion vaikutuksesta yleiseen mielenterveyteen ei voi sanoa mitään luotettavasti Näytön aste hyvin heikko (tutkimusten laatu, tulosten epäyhtenäisyys ja epätarkkuus heikentävät näytön astetta).</p>	<p>Akupunktion vaikutuksesta haittoihin ei voi sanoa mitään luotettavasti Näytön aste hyvin heikko (tutkimusten laatu, tulosten epäyhtenäisyys ja epätarkkuus heikentävät näytön astetta).</p>

Lähteet:

Wang YY, Li XX, Liu JP, Luo H, Ma LX, Alraek T. Traditional Chinese medicine for chronic fatigue syndrome: a systematic review of randomized clinical trials. Complement Ther Med 2014; 22 (4): 826–833.

Kim JE, Seo BK, Choi JB ym. Acupuncture for chronic fatigue syndrome and idiopathic chronic fatigue. A multicenter, nonblinded, randomized controlled trial. Trials 2015; 16: 314. doi: 10.1186/s13063-015-0857-0.

Ng SM, Yiu YM. Acupuncture for chronic fatigue syndrome: a randomized, sham-controlled trial with single-blinded design. Altern Ther Health Med 2013; 19 (4): 21–26.

Taulukko 7. Rintatolimodi vs. lumelääke

Tutkimus, julkaisuvuosi, tutkimus-asetelma, aineiston kuvaus	Mitatut lopputulosmuuttujat			
	Väsymys	Subjekttiivinen oireilu	Fyysinen toimintakyky	Haitat
<p>Strayer 1994, RCT, n = 76–84 (vaihtelee lopputulosmuuttujittain), laatu heikko</p> <p>Interventio: Laskimonsisäinen rintatolimodi 200 mg kahdesti viikossa 4 kertaa, sen jälkeen 400 mg kahdesti viikossa yhteensä 24 viikon ajan</p> <p>Kontrolli: lumelääke</p> <p>Seuranta-aika 6 kk</p> <p>KVO kriteerit: CDC 1988</p> <p>Potilaiden ikä keskimäärin 36 v, naisia 75 %, taudin kesto keskimäärin 6,1 v (lumeryhmässä 4,4, v)</p>	Ei tutkittu	<p>Ero CDC Symptom Inventory -mittarilla.</p> <p>Tulos: Ei merkitsevää eroa ryhmien välillä</p> <hr/> <p>Oirelääkkeiden käyttö väheni interventoryhmässä mutta ei lumeryhmässä.</p>	<p>Muutos (%) alkutilanteeseen nähden:</p> <p>Harjoittelun kesto</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>+10,3% interventoryhmässä</li> <li>+2,1% lumeryhmässä</li> </ul> <p>p = 0,007</p> <p>Harjoittelun kuormittavuus</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>+11,8% interventoryhmässä</li> <li>+5,8% lumeryhmässä</li> </ul> <p>p = 0,011</p> <p>Activities of daily living -pisteet</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>+23,1% interventoryhmässä</li> <li>+14,1 % lumeryhmässä</li> </ul> <p>p = 0,034</p> <p>Karnofsky Performance Scale -pisteet (skaala 0–100, korkeammat pisteet tarkoittavat parempaa terveyttä)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>+20 % interventoryhmässä</li> <li>+0 % lumeryhmässä</li> </ul> <p>p = 0,023</p>	<p>8 henkilöä (9 %) keskeytti, 4 kummassakin ryhmässä.</p> <p>Keskeyttämiset eivät liittyneet hoidon haittavaikutuksiin.</p>



Tutkimus, julkaisuvuosi, tutkimusasetelma, aineiston kuvaus	Mitatut lopputulosmuuttajat			
	Väsymys	Oirelääkkeiden käyttö	Fyysinen toimintakyky	Haitat
<p>Strayer 2012, RCT, phase 3 trial, n = 234, laatu hyvä</p> <p>Interventio: Laskimonsisäinen rintatolimodi 400 mg kahdesti viikossa 40 viikon ajan</p> <p>Kontrolli: lumelääke</p> <p>Seuranta-aika: 10 kk</p> <p>KVO kriteerit: CDC 1988 ja 1994 &gt; 12 kk sitten</p> <p>Potilaiden ikä keskimäärin 43 v, naisia 70 %, taudin kesto keskimäärin 10 v</p>	<p>Ei tutkittu.</p>	<p>Oirelääkkeiden käyttöä vähensi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 68 % interventoryhmässä</li> <li>• 55 % lumeryhmässä.</li> </ul> <p>p = 0,048</p> <p>Tulos: Rintatolimodiryhmässä vähennettiin oirelääkkeiden käyttöä enemmän kuin lumeryhmässä.</p>	<p>Aerobinen kestävyys, Karnofsky Performance Scale -mittarilla mitattu (skaala 0–100, korkeammat pisteet tarkoittavat parempaa terveyttä), muutos alkutilanteeseen nähden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• +36,5 % interventoryhmässä</li> <li>• +15,2 % lumeryhmässä</li> </ul> <p>p = 0,047</p> <p>Tulos: Rintatolimodiryhmässä aerobinen kestävyys parani enemmän kuin lumeryhmässä.</p>	<p>46 henkilöä (19 %) keskeytti.</p> <p>Hoidon haittavaikutuksia raportoiti</p> <p>99 % interventoryhmässä</p> <p>97 % lumeryhmässä.</p> <p>Raportoituja haittoja (flunssan kaltaisia oireita, vilunväreitä, punoitusta, hengenahdistusta, ihon kuivuutta) esiintyi enemmän rintatolimodi-ryhmässä (p &lt; 0,05).</p>
<p>Yhteenveto hoitokokeista: tulos ja näytön aste lopputulosmuuttujittain</p>	<p>Rintatolimodin vaikutuksesta väsymykseen ei ole tutkittua tietoa.</p>	<p>Rintatolimodi saattaa vähentää oirelääkkeiden käyttöä. Näytön aste heikko (perustuu yhteen tutkimukseen ja sen tulosten epätarkkuuteen).</p>	<p>Rintatolimodi saattaa parantaa fyysistä toimintakykyä. Näytön aste heikko (näytön astetta alentaa mittareiden heterogeenisuus ja tulosten epätarkkuus).</p>	<p>Näytön aste heikko (tutkimusten laatu, tulosten epätarkkuus).</p>

Lähteet:

Strayer DR, Carter WA, Brodsky I ym. A controlled clinical trial with a specifically configured RNA drug, poly(I) midline dot poly(C12U), in chronic fatigue syndrome. Clin Infect Dis 1994; 18 (Suppl 1): S88–S95. PMID: 8148460.

Strayer DR, Carter WA, Stouch BC ym. A double-blind, placebo-controlled, randomized, clinical trial of the TLR-3 agonist rintatolimod in severe cases of chronic fatigue syndrome. PLoS ONE 2012; 7 (3): e31334. PMID: 22431963.

Taulukko 8a. Hydrokortisoni  
Hydrokortisoni vs. lumelääke

Tutkimus, julkaisu- vuosi, tutkimus- asetelma, aineiston kuvaus	Mitatut lopputulosmuuttujat				
	Väsymys	Subjektiiivinen oireilu	Fyysinen toimintakyky	Mieliala	Haitat
<p>Cleare 2002, RCT, n = 120?, laatu heikko</p> <p>Interventio: 5 tai 10 mg/päivä</p> <p>Kontrolli: lumelääke</p> <p>KVO kriteerit: ?</p> <p>Potilaiden ja sairauden tiedot puuttuvat.</p>	<p>Interventioryhmässä väsymyspisteet laskivat tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin lumeryhmässä P-arvoa ei annettu.</p> <p>Niiden osuus, jotka saavuttivat väestön tavanomaisen väsymystason:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• interventioryhmässä 28 %</li> <li>• verrokkiryhmässä 9 %</li> </ul>				
<p>Tutkimus, julkaisu- vuosi, tutkimus- asetelma, aineiston kuvaus</p>	<p><b>Väsymys</b></p>	<p><b>Subjektiiivinen oireilu</b></p>	<p><b>Fyysinen toimintakyky</b></p>	<p><b>Mieliala</b></p>	<p><b>Haitat</b></p>
<p>Cleare 1999, RCT, cross-over, n = 65, laatu kohtalainen</p> <p>Interventio: 5 tai 10 mg/päivä 4 viikon ajan</p> <p>Kontrolli: lumelääke</p> <p>KVO kriteerit: Oxford ja CDC 1994</p> <p>Potilaiden ikä keskimäärin 35 v, naisia 62 %, taudin kesto keskimäärin 3 v</p>	<p>Keskimääräinen väsymyspisteiden muutos 1 kuukauden aikana suhteessa alkutilanteeseen. Kyselyn skaala 0–33, korkeampi pistemäärä tarkoittaa enemmän väsymystä.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• -6,7 hydrokortisoniryhmässä</li> <li>• -2,4 lumeryhmässä</li> </ul> <p>Eron merkitsevyyttä ei arvioitu.</p> <p><b>Tulos:</b> Hydrokortisoniryhmässä väsymys aleni enemmän (merkitsevyys epäselvä)</p>				<p>10 % raportoi hydrokortisonihoidon aikana lieviä sivuvaikutuksia, kuten aknen pahenemista ja hermostuneisuutta.</p>

Tutkimus, julkaisuvuosi, tutkimusasetelma, aineiston kuvaus	Väsymys	Hyvinvointi, subjektiivinen oireilu	Fyysinen toimintakyky	Masennus	Haitat
<p>McKenzie 1998, RCT, n = 65, laatu heikko</p> <p>Interventio: hydrokortisoni 25–35 mg/pv 12 viikon ajan</p> <p>Kontrolli: lumelääke</p> <p>KVO kriteerit: CDC 1988</p> <p>Potilaiden ikä keskimäärin 37 v, naisia 80 %, taudin kesto keskimäärin 4 v</p>	<p>NA</p>	<p>Niiden henkilöiden osuus, joilla oireet paranivat ainakin 5 pistettä itse täytettävässä kyselyssä (skaala 1–100), 12 viikon kohdalla</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 53 % hydrokortisoniryhmässä</li> <li>• 29 % lumeryhmässä</li> </ul> <p>p = 0,04</p> <p>Tulos: Hydrokortisoniryhmässä oireet paranivat useammin (eron kliininen merkitys on epäselvä).</p>	<p>Muutos aktiiviteettipisteissä 12 viikon kuluttua alkutilanteesta</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,3 hydrokortisoniryhmässä</li> <li>• 0,7 lumeryhmässä</li> </ul> <p>p = 0,32</p> <p>Tulos: Ei merkitsevää eroa ryhmien välillä.</p> <hr/> <p>Muutos Sickness Impact Profile -pisteissä 12 viikon kuluttua alkutilanteesta</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• -2,5 hydrokortisoniryhmässä</li> <li>• -2,2 lumeryhmässä</li> </ul> <p>p = 0,85</p> <p>Tulos: Ei merkitsevää eroa ryhmien välillä</p>	<p>Muutos Beckin Depressiokyselyn pisteissä 12 viikon kuluttua alkutilanteesta</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• -2,1 hydrokortisoniryhmässä</li> <li>• -0,4 lumeryhmässä</li> </ul> <p>p = 0,17</p> <p>Tulos: Ei merkitsevää eroa ryhmien välillä</p>	<p>12/65 (40 %) hydrokortisoniryhmässä hoideista todettiin merkkejä lisämunuaiserityksen vajaatoiminnasta</p>
<p>Yhteenveto hoitokeista: tulos ja näytön aste lopputulosmuuttujittain</p>	<p>Hydrokortisoni saattaa vähentää väsymystä. Näytön aste heikko (näytön astetta laskevat tutkimusten laatu, tulosten epätarkkuus)</p>	<p>Hydrokortisonin vaikutuksesta subjektiiviseen oireiluun ei voi sanoa mitään luotettavaa. Näytön aste hyvin heikko (perustuu yhteen pienehköön, heikkolaatuisen tutkimukseen ja sen tulosten epätarkkuuteen).</p>	<p>Hydrokortisonin vaikutuksesta fyysiseen toimintakykyyn ei voi sanoa mitään luotettavaa. Näytön aste hyvin heikko (perustuu yhteen pienehköön, heikkolaatuisen tutkimukseen ja sen tulosten epätarkkuuteen).</p>	<p>Hydrokortisonin vaikutuksesta masennukseen ei voi sanoa mitään luotettavaa. Näytön aste hyvin heikko (perustuu yhteen pienehköön, heikkolaatuisen tutkimukseen ja sen tulosten epätarkkuuteen).</p>	<p>Haitoista mainittu lisämunuaiserityksen vaujus, aknen paheneminen ja hermostuneisuus. Näytön aste heikko (perustuu yhteen pienehköön tutkimukseen ja sen tulosten epätarkkuuteen).</p>

Pasternack I, Remahl A, Ahovuo-Saloranta A, Isojärvi J, Mäkinen E. Krooninen väsymysoireyhtymä. Etiologia, diagnostiikka, hoito sekä kuntoutusinterventiot. Helsinki: Kela, Sosiaali- ja terveysturvan raportteja 3, 2017. LIITE 8

Lähteet:

Cleare A. Hydrocortisone treatment in CFS. Int J Neuropsychopharmacol 2002; 5 (Suppl 1): S35.

Cleare AJ, Heap E, Malhi GS, Wessely S, O'Keane V, Miell J. Low-dose hydrocortisone in chronic fatigue syndrome. A randomised crossover trial. Lancet 1999; 353: 455–458.

McKenzie R, O'Fallon A, Dale J ym. Low-dose hydrocortisone for treatment of chronic fatigue syndrome. A randomized controlled trial. JAMA 1998; 280: 1061–1066.

#### Taulukko 8b. Fludrokortisoni

##### Fludrokortisoni vs. lumelääke

Tutkimus, julkaisuvuosi, tutkimusasetelma, aineiston kuvaus	Mitatut lopputulosmuuttujat			
	Väsymys	Hyvinvointi, subjektiivinen oireilu	Fyysinen toimintakyky	Haitat
<p>Peterson 1998, RCT, cross-over, n = 25, laatu heikko</p> <p>Interventio: Fludrokortisoniasetaatti 0,1 mg/pv suun kautta 6 viikon ajan. Annoksen tuplaus 2 viikon kohdalla, jos oireet eivät helpottaneet.</p> <p>Kontrolli: lumelääke</p> <p>KVO kriteerit: CDC 1994 ja 1988</p> <p>Potilaiden ikä keskimäärin 40 v, naisia 76 %, taudin kesto keskimäärin 7 v</p>	<p>Keskimääräinen muutos VAS-skaalalla 6 viikon kohdalla</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,1 fludrokortisoniryhmässä</li> <li>• 0,4 lumeryhmässä</li> </ul> <p>p = 0,37</p> <p>Tulos: Ei merkitsevää eroa ryhmien välillä</p>	<p>NA</p>	<p>Keskimääräinen muutos SF 36 fyysisen toimintakyvyn asteikolla, 6 viikon kohdalla</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• +6,5 fludrokortisoniryhmässä</li> <li>• -1,6 lumeryhmässä</li> </ul> <p>p = 0,15</p> <p>Tulos: Ei merkitsevää eroa ryhmien välillä</p>	<p>Tutkimuksen keskeyttäneiden määrä</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 fludrokortisoniryhmässä (KVO-oireiden pahenemisen vuoksi)</li> <li>• 1 lumeryhmässä (tutkimukseen liittymättömän syyn vuoksi).</li> </ul>

	Väsymys	Hyvinvointi	Fyysinen toimintakyky	Haitat
<p>Rowe 2001, RCT, n = 100, laatu heikko</p> <p>Interventio: Fludrokortisoniasetaatti 0,025 mg/pv 1 viikon ajan, sitten 0,5 mg/pv 1 viikon ajan, sitten 0,1 mg/pv 7 viikon ajan.</p> <p>Kontrolli: lumelääke</p> <p>KVO kriteerit: CDC 1994</p> <p>Potilaiden ikä keskimäärin 36 v, naisia ? %, taudin kesto keskimäärin 7 v</p>		<p>Niiden osuus, joilla oireet parani- vat ainakin 15 pistettä itse täy- tettävässä hyvinvointikyselyssä (skaala 1–100), 9 viikon kohdalla.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 14 % fludrokortisoniryhmässä</li> <li>• 10 % lumeryhmässä</li> </ul> <p>p = 0,76</p> <p>Tulos: Ei merkitsevää eroa ryh- mien välillä</p>		<p>Hoidon keskeytti haittavai- kutusten vuoksi 9 viikon seurannassa</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 12/50 (24 %) fludrokorti- soniryhmässä</li> <li>• 4/50 (8 %) lumeryh- mässä.</li> </ul> <p>RR 3,00 (95 % CI 1,04–8,67) NNH 6 (95 % CI 3–8)</p>
<p>Yhteenveto hoitokokeista: tulos ja näy- tön aste lopputulosmuuttujittain</p>	<p>Fludrokortisonin vaikutuk- sesta väsymykseen ei voi sa- noa mitään luotettavaa. Näy- tön aste hyvin heikko (perus- tuu yhteen pienehköön, heik- kolaatuiseen tutkimukseen ja sen tulosten epätarkkuu- teen).</p>	<p>Fludrokortisonin vaikutuksesta hyvinvointiin ei voi sanoa mitään luotettavaa. Näytön aste hyvin heikko (perustuu yhteen pieneh- köön, heikkolaatuiseen tutki- mukseen ja sen tulosten epätark- kuuteen).</p>	<p>Fludrokortisonin vaikutuk- sesta fyysiseen toiminta- kykyyn ei voi sanoa mi- tään luotettavaa. Näytön aste hyvin heikko (perus- tuu yhteen pienehköön, heikkolaatuiseen tutki- mukseen ja sen tulosten epätarkkuuteen).</p>	<p>Fludrokortisoniryhmissä oli enemmän hoidon keskeyt- täjiä. Näytön aste heikko (perustuu kahteen tutki- mukseen, joissa saman- suuntainen tulos, alentavia tekijöitä tutkimusten laatu ja tulosten epätarkkuus)</p>

Lähteet:

Peterson PK, Pheley A, Schroepel J ym. A preliminary placebo-controlled crossover trial of fludrocortisone for chronic fatigue syndrome. Arch Intern Med 1998; 158: 908–914.

Rowe PC, Calkins H, DeBusk K ym. Fludrocortisone acetate to treat neurally mediated hypotension in chronic fatigue syndrome. A randomized controlled trial. JAMA 2001; 285: 52–59.

Taulukko 8c. Hydrokortisoni+fludrokortisoni  
**Hydrokortisoni+fludrokortisoni vs. lumelääke**

Tutkimus, julkaisuvuosi, tutkimusasetelma, aineiston kuvaus	Mitatut lopputulosmuuttujat	
	Väsymys	Haitat
<p>Blockmans 2003, RCT, cross-over, n = 100, laatu kohdallinen</p> <p>Interventio: 5 mg hydrokortisonia ja 50 ug fludrokortisonia päivittäin 3 kuukauden ajan</p> <p>Kontrolli: lumelääke</p> <p>KVO-kriteerit: CDC 1994</p> <p>Potilaiden ikä keskimäärin 38 v, naisia 91 %, taudin kesto mediaani 2,5 v</p>	<p>Keskimääräinen pistemäärä VAS-skaalalla (0 = ei väsymystä, 10 = vakava väsymys) 3 kuukauden kohdalla.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6,6 interventioryhmässä</li> <li>• 6,7 lumeryhmässä</li> </ul> <p>p = 0,76</p> <p>Alkutilanteen pisteitä ei ilmoitettu.</p> <hr/> <p>Keskimääräinen pistemäärä Abbreviated Fatigue kyselyllä 3 kuukauden kohdalla.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 8 interventioryhmässä</li> <li>• 7 lumeryhmässä</li> </ul> <p>p = 0,69</p> <p>Alkutilanteen pisteitä ei ilmoitettu.</p> <p>Tulos: Ei merkitsevää eroa ryhmien välillä</p> <p>Näytön aste: Riittämätön</p>	<p>3 henkilöä keskeytti.</p>

Lähde:

Blockmans D, Persoons P, Van Houdenhove B, Lejeune M, Bobbaers H. Combination therapy with hydrocortisone and fludrocortisone does not improve symptoms in chronic fatigue syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. Am J Med 2003; 114: 736–741.

Taulukko 9. Immunoglobuliini  
**Immunoglobuliini G vs. lumelääke**

Tutkimus, julkaisuvuosi, tutkimusasetelma, aineiston kuvaus	Mitatut lopputulosmuuttujat				
	Väsymys	Elämänlaatu, oireet	Fyysinen toimintakyky	Psykososiaalinen toimintakyky	Haitat
<p>Lloyd 1990, RCT, n = 49, laatu heikko</p> <p>Interventio: Laskimonsisäinen IgG 2 g/kg 24 tunnin infuusiona kerran kuukaudessa kolmen kuukauden ajan</p> <p>Kontrolli: lumeinfuusiona 10 % maltoosi</p> <p>KVO kriteerit: CDC 1988:n kaltainen</p> <p>Potilaiden ikä keskimäärin 36 v (16–63 v), naisia 50 %, taudin keston mediaani 4 v</p>	NA	<p>Elämänlaatu modifioidulla QAL-mittarilla:</p> <p>Tulos: Ei merkitsevää eroa ryhmien välillä</p>	<p>Niiden osuus joilla lääkäri arvioi oireiden ja fyysisen toimintakyvyn parantuneen selvästi hoidon aikana:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10/23 interventoryhmässä</li> <li>• 3/23 vertailuryhmässä</li> </ul> <p>p = 0,03</p> <hr/> <p>Paluu entiseen työhön 6/13 (13 vastasi työtä koskeviin kysymyksiin):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 interventoryhmässä</li> <li>• 0 vertailuryhmässä</li> </ul> <p>Siirtyminen puolipäivä-/kevennettyyn työhön 5/13</p> <p>3 interventoryhmässä 2 vertailuryhmässä</p> <hr/> <p>Paluu entisiin urheilu- ja vapaa-ajan harrastuksiin 11/13</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 9 interventoryhmässä</li> <li>• 2 vertailuryhmässä</li> </ul>	<p>Masennus: itse-arviointi Zungin mittarilla ja lääkärin arvio Hamiltonin masennusmittarilla.</p> <p>Tulos: Ei merkitsevää eroa ryhmien välillä</p>	<p>2 henkilöä keskeytti IgG-ryhmässä: toinen kohonneiden maksa-arvojen ja toinen infuusiokohdan laskimotulehduksen vuoksi.</p> <p>Laskimotulehdus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 36/65 IgG-infuusiota</li> <li>• 1 lumeinfuusio</li> </ul> <p>KVO-oireiden pahenemista</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 53/65 IgG-infuusiosta</li> <li>• 19/78 lumeinfuusiosta</li> </ul>

<b>Tutkimus, julkaisu vuosi, tutkimusasetelma, aineiston kuvaus</b>	<b>Väsymys</b>	<b>Unihäiriöt</b>	<b>Fyysinen toimintakyky</b>	<b>Psykososiaalinen toimintakyky</b>	<b>Haitat</b>
<p>Peterson 1990, RCT, n = 30, laatu heikko</p> <p>Interventio: laskimonsisäinen IgG 1 g/kg kerran kuukaudessa kuuden kuukauden ajan.</p> <p>Kontrolli: lumeinfuusiona 1% albumiiniliuos</p> <p>KVO kriteerit: CDC 1988</p> <p>Potilaiden ikä keskimäärin 41 v, naisia 73 %, taudin kesto keskimäärin 4 v</p>	<p>Oma arvio väsymyksen esiintymisestä: vastaajien osuus ennen ja jälkeen hoidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 14/14 – 14/14 interventoryhmässä</li> <li>• 14/14 – 12/14 vertailuryhmässä.</li> </ul> <p>Tulos: Ei merkitsevää eroa ryhmien välillä.</p> <hr/> <p>Oma arvio pitkittyneen rasituksen jälkeisen väsymyksen esiintymisestä: vastaajien osuus ennen ja jälkeen hoidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 12/14 – 12/14 interventoryhmässä</li> <li>• 14/14 – 11/14 vertailuryhmässä</li> </ul> <p>Tulos: Ei merkitsevää eroa ryhmien välillä.</p>	<p>Oma arvio unihäiriöiden esiintymisestä: vastaajien osuus ennen ja jälkeen hoidon:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10/14 – 8/14 interventoryhmässä</li> <li>• 10/14 – 5/14 vertailuryhmässä.</li> </ul> <p>Tulos: Ei merkitsevää eroa ryhmien välillä.</p> <hr/> <p>Oma arvio lihasheikkoudesta, nivelkivuista ja päänsärystä ennen ja jälkeen hoidon.</p> <p>Tulos: Ei merkitsevää eroa ryhmien välillä.</p>	<p>Medical outcome short study itsearviointimittari (0 = huonoin, 100 = paras): pisteet ennen ja jälkeen hoidon (keskihajonta suluissa):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 63 (26) – 56 (23) interventoryhmässä</li> <li>• 66 (21) – 52 (22) vertailuryhmässä.</li> </ul> <p>Tulos: Tulokset parempia lumeryhmässä (tilastollinen merkitsevyys ei tiedossa).</p>	<p>Medical outcome short study itsearviointimittari (0 = huonoin, 100 = paras): pisteet ennen ja jälkeen hoidon (keskihajonta suluissa):</p> <p>Mielenterveys:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 64 (17) – 58 (17) interventoryhmässä</li> <li>• 60 (13) – 63 (13) vertailuryhmässä.</li> </ul> <p>Eron tilastollinen merkitsevyys ei tiedossa.</p> <p>Sosiaalinen toimintakyky:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 (6) – 5 (5) interventoryhmässä</li> <li>• 6 (3) – 9 (8) vertailuryhmässä.</li> </ul> <p>Eron tilastollinen merkitsevyys ei tiedossa.</p>	<p>2 henkilöä keskeytti hoidon, yksi kummastakin ryhmästä.</p> <p>Päänsärky</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 14/15 interventoryhmässä</li> <li>• 9/15 vertailuryhmässä</li> </ul> <p>Muita raportoituja haittavaikutuksia: mahaoireet, kuumetta, lihaskipuja</p>
<p><b>Tutkimus, julkaisu vuosi, tutkimusasetelma, aineiston kuvaus</b></p> <p>Vollmer-Conna 1997, RCT, n = 99, laatu heikko</p> <p>Interventio: laskimonsisäisesti IgG 0.5, 1 tai 2 g/kg,</p>	<p><b>Väsymys</b></p>	<p><b>Elämänlaatu</b></p> <p>Elämänlaatu mitattuna modifioidulla QAL VAS mittarilla:</p> <p>Tulos: Todettu kaikissa ryhmissä paraneva trendi</p>	<p><b>Fyysinen toimintakyky</b></p> <p>Aerobinen kestävyys, Toimintakyky Karnofskyn mittarilla:</p> <p>Tulos: Kaikissa hoitoryhmissä paranemista</p>	<p><b>Psykososiaalinen toimintakyky</b></p> <p>Mieliala itse arviotuna:</p> <p>Tulos: Kaikissa hoitoryhmissä paranemista (p &lt; 0,0001), mutta</p>	<p><b>Haitat</b></p> <p>Interventoryhmässä (n = 73) 2 keskeytti vaikeiden yleisoireiden vuoksi, 1 vesikopapulaaristen ihomuutosten vuoksi ja 1</p>



<p>kolme 24 tunnin infuusiota kuukauden välein.</p> <p>Kontrolli: lumeinfuusiona 1 % albumiinia ja 10 % maltoosia</p> <p>KVO kriteerit: Australian kriteerit<sup>a</sup></p> <p>Potilaiden ikä keskimäärin 40 v, naisia 75 %, taudin kesto keskimäärin 6 v</p>		<p>ennen hoitoa, sen aikana ja jälkeen (<math>p = 0,012</math>), mutta ei tilastollisesti merkitseviä eroja ryhmien välillä (<math>p &gt; 0,09</math>).</p>	<p>(<math>p &lt; 0,001</math>) mutta ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja.</p>	<p>ryhmien välillä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja (<math>p &gt; 0,75</math>).</p>	<p>henkilökohtaisten syiden vuoksi.</p> <p>Hoidon haittavaikutusten ilmaantumisessa ei havaittu eroja interventio- ja vertailuryhmän välillä.</p>
<p>Yhteenveto hoitokokeista: tulos ja näytön aste lopputulospuuttajittain</p>	<p>Immunoglobuliini G:n vaikutuksesta väsymykseen ei voi sanoa mitään luotettavaa. Näytön aste hyvin heikko (perustuu yhteen pienehköön, heikkolaatuiseen tutkimukseen ja sen tulosten epätarkkuuteen).</p>	<p>Immunoglobuliini G:n vaikutuksesta elämäntilanteeseen ja oireiluun (lihasheikkous, nivelkiput, päänsäryt, unihäiriöt) ei voi sanoa mitään luotettavaa. Näytön aste hyvin heikko (näyttöä alentavat tutkimusten laatu, tulosten epäyhtenäisyys ja epätarkkuus).</p>	<p>Immunoglobuliini G:n vaikutuksesta fyysisen toimintakykyyn ja työhön paluuseen ei voi sanoa mitään luotettavaa. Näytön aste hyvin heikko (näyttöä alentavat tutkimusten laatu, tulosten epäyhtenäisyys ja epätarkkuus).</p>	<p>Immunoglobuliini G:n vaikutuksesta yleiseen mielentilaan ja itse arvioituun mielialaan ei voi sanoa mitään luotettavaa. Näytön aste hyvin heikko (näyttöä alentavat tutkimusten laatu, tulosten epäyhtenäisyys ja epätarkkuus).</p>	<p>Immunoglobuliiniryhmissä enemmän haittoja. Näytön aste hyvin heikko (perustuu kolmen tutkimuksen tuloksiin, tulokset samansuuntaisia, näyttöä alentaa tutkimusten laatu ja puutteellinen raportointi)</p>

Lähteet:

Lloyd A, Hickie I, Wakefield D ym. A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin therapy in patients with chronic fatigue syndrome. Am J Med 1990; 89 (5): 561–568. PMID: 2146875.

Peterson PK, Shepard J, Macres M ym. A controlled trial of intravenous immunoglobulin G in chronic fatigue syndrome. Am J Med 1990; 89 (5): 554–560. PMID: 2239975.

Vollmer-Conna U, Hickie I, Hadzi-Pavlovic D ym. Intravenous immunoglobulin is ineffective in the treatment of patients with chronic fatigue syndrome. Am J Med 1997; 103 (1): 38–43. PMID: 9236484.

<sup>a</sup>Australian FASD Diagnostic Instrument. Released: 5 May 2016 Updated: 13 May 2016. Lähde: <http://alcoholpregnancy.telethonkids.org.au/resources/fasd-diagnostic-guidelines/>.

Taulukko 10. Interferoni

**Interferoni vs. lumelääke**

Tutkimus, julkaisuvuosi, tutkimusasetelma, aineiston kuvaus	Mitatut lopputulosmuuttujat		
	Hyvinvointi, subjektiivinen oireilu	Fyysinen toimintakyky	Haitat
<p>Brook 1993, RCT, cross-over, n = 20, laatu heikko</p> <p>Interventio: 3 MU Interferoni 2 -alfa ihonalaisesti 3 kertaa viikossa 12 viikon ajan. Hoidon jälkeen seuranta 12 viikkoa</p> <p>Kontrolli: ei hoitoa (sai saman hoidon 3 kk:n kuluttua)</p> <p>KVO kriteerit: CDC 1988</p> <p>Potilaiden ikä ?, naisia 70 %, taudin kesto 1–11 v</p>		<p>Fyysinen aktiivisuus ECOG-mittarilla:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3/20 potilasta parani kokonaan ja 2/20:lla esiintyi paranemista interventioryhmässä 4:llä näistä oli virusinfektion oireita hoidon alkaessa.</li> <li>• 0/20 parantui merkittävästi vertailuryhmässä.</li> </ul>	<p>Yksi potilas keskeytti 2 viikon hoidon jälkeen lisääntyneen väsymysoireen vuoksi.</p> <p>Hoidon haittavaikutukset pääsääntöisesti hyvin siedettyjä, esiintyivät lähinnä hoitoviikoilla 2-4. Kahdella potilaalla oireet kestivät vuoden (lievä hiusten lähtö, ihopaise).</p>
	Elämänlaatu	Fyysinen toimintakyky	Haitat
<p>See 1996, RCT, cross-over, n = 30, laatu heikko</p> <p>Interventio: 3 MU Interferoni 2 -alfa ihonalaisesti 3 kertaa viikossa 12 viikon ajan</p> <p>Kontrolli: lumeena 0,9 % NaCl-liuos</p> <p>KVO kriteerit: CDC 1988</p> <p>Potilaiden ikä keskimäärin 37 v, naisia 80 %, taudin kesto keskimäärin 5 v</p>	<p>Elämänlaatu (0 = paras, 60 = huonoin):</p> <p>Ennen hoitoa elämänlaatupisteet keskimäärin 36. Hoidon jälkeen pisteet 28 interventioryhmässä ja 31 vertailuryhmässä.</p> <p>Tulos: Ei merkitsevää eroa ryhmien välillä.</p>		<p>Neljä potilasta keskeytti interferonihoidon. Syinä neutropenia, palpitaatio, väsymyksen paheneminen.</p> <p>Hoidon haittavaikutuksia: voimakkaita flunssaoireita (n = 4), ripuli (n = 2), hiusten lähtöä (n = 9).</p>

Pasternack I, Remahl A, Ahovuo-Saloranta A, Isojärvi J, Mäkinen E. Krooninen väsymysoireyhtymä. Etiologia, diagnostiikka, hoito sekä kuntoutusinterventiot. Helsinki: Kela, Sosiaali- ja terveysturvan raportteja 3, 2017. LIITE 8

Yhteenveto hoitokokeista: tulos ja näytön aste lopputulosmuuttujittain	Interferonin vaikutuksesta elämänlaatuun ei voi sanoa mitään luotettavaa. Näytön aste hyvin heikko (perustuu yhteen pienehköön, heikkolaatuiseen tutkimukseen ja sen tulosten epätarkkuuteen).	Interferonin vaikutuksesta fyysiseen aktiivisuuteen ei voi sanoa mitään luotettavaa. Näytön aste hyvin heikko (perustuu yhteen pienehköön, heikkolaatuiseen tutkimukseen ja sen tulosten epätarkkuuteen).	Hoitojen keskeyttämisestä (5% ja 13%) on tietoa vain interventoryhmän osalta: keskeyttämisen syinä väsymyksen pahe-neminen, palpitaatio ja neutropenia.  Näytön aste: heikko
--	--	---	--

Lähteet:

Brook MG, Bannister BA, Weir WR. Interferon-alpha therapy for patients with chronic fatigue syndrome. J Infect Dis 1993; 168: 791–792.

See DM, Tilles JG. alpha-Interferon treatment of patients with chronic fatigue syndrome. Immunol Invest 1996; 25 (1–2): 153–164.

#### Taulukko 11. Isoprinosiini

##### *Isoprinosiini vs. lumelääke*

Tutkimus, julkaisuvuosi, tutkimusasetelma, aineiston kuvaus	Mitatut lopputulosmuuttujat		
	Väsymys	Fyysinen toimintakyky	Haitat
<p>Diaz-Miltoma 2003, RCT, n = 15, laatu heikko</p> <p>Interventio: suun kautta isoprinosiini 1 g kolmasti päivässä viikoilla 1, 3, 5, 7, 9 ja 11, ja 1 g päivässä viikoilla 2, 4, 6, 8, 10 ja 12</p> <p>Kontrolli: lumelääke</p> <p>KVO kriteerit: CDC 1988 ja 1994 (Fukuda)</p> <p>Potilaiden ikä keskimäärin 46 v, naisia 81 %, taudin kesto ainakin 6 kk</p>	<p>Muutos alkutilanteeseen nähden Karnofsky Performance -mittarilla.</p> <p>Tulos: Ei merkitsevää eroa ryhmien välillä</p>	<p>Muutos alkutilanteeseen Activities of daily living -mittarilla.</p> <p>Absoluuttisia tuloksia ei raportoitu.</p> <p>Tulos: Ei merkitsevää eroa ryhmien välillä</p>	<p>Hoidon keskeytti 1 henkilö kummastakin ryhmästä.</p> <p>Hoitoryhmässä 1 ohimenevä seerumin vitsahapon kohoaminen.</p>

Yhteenveto hoitokokeista: tulos ja näytön aste lopputulosmuuttujittain	Isoprinosiinin vaikutuksesta väsymykseen ei voi sanoa mitään luotettavaa. Näytön aste hyvin heikko (perustuu yhteen pieneen, heikkolaatuiseen tutkimukseen ja sen tulosten epätarkkuuteen).	Isoprinosiinin vaikutuksesta päivittäisen elämän aktiivisuuteen ei voi sanoa mitään luotettavaa. Näytön aste hyvin heikko (perustuu yhteen pieneen, heikkolaatuiseen tutkimukseen ja sen tulosten epätarkkuuteen).	Näytön aste hyvin heikko (perustuu yhteen pieneen, heikkolaatuiseen tutkimukseen ja sen tulosten epätarkkuuteen).
--	---	--	---

Lähde:

Diaz-Mitoma F, Turgonyi E, Kumar A ym. Clinical improvement in chronic fatigue syndrome is associated with enhanced natural killer cell-mediated cytotoxicity: The results of a pilot study with Isoprinosine. J Chronic Fatigue Syndr 2003; 11 (2): 71–93.

Taulukko 12. Rituksimabi vs. lumelääke

Tutkimus, julkaisuvuosi, tutkimusasetelma, aineiston kuvaus	Mitatut lopputulosmuuttujat				
	Väsymys	Koettu yleinen terveys	Fyysinen toimintakyky	Henkinen terveys	Haitat
Fluge 2011, RCT, n = 30, laatu kohtalainen  Interventio: rituksimabi iv 500 mg/m <sup>2</sup> infusiona kaksi kertaa, infusioiden väli 2 viikkoa. Seuranta 12 kk.  Verrokki: suolainfuusio  KVO kriteerit: CDC 1994 (Fukuda)  Poissuljettu potilaat, joilla aikaisempi maligniteetti, autoimmuunisairaus tai depressio.	Potilaat raportoivat väsymystä 2 viikon välein. Väsymysmittarin skaala 0–6, 0 tarkoittaa merkittävää huononemista ja 6 merkittävää parantumista.  Osuus potilaista, joilla paranemista väsymyksessä 6–10 kk:n jälkeen <ul style="list-style-type: none"> <li>• interventoryhmässä 67 %</li> <li>• verrokkiryhmässä 13 %</li> </ul> <p>p = 0,003</p> Osuus potilaista, joilla merkittävä paraneminen <ul style="list-style-type: none"> <li>• interventoryhmässä 60 %</li> </ul>	Koettu yleinen terveys mitattuna SF-36:lla 1 kk välein, skaala 0–100, missä alemmat pisteet tarkoittavat huonompaa tilaa.  Suurin muutos lähtötilanteen pisteisiin nähden <ul style="list-style-type: none"> <li>• interventoryhmässä 54 %</li> <li>• verrokkiryhmässä 26 %</li> </ul> <p>p = 0,039</p> Tulos: Koettu yleinen terveys koheni tilastollisesti merkittävästi enemmän rituksimabiryhmässä.	Fyysinen toimintakyky mitattuna SF-36:lla, skaala 0–100, missä alemmat pisteet tarkoittavat huonompaa tilaa.  Suurin muutos lähtötilanteen pisteisiin nähden <ul style="list-style-type: none"> <li>• interventoryhmässä 39 %</li> <li>• verrokkiryhmässä 11 %</li> </ul> <p>p = 0,014</p> Tulos: Fyysinen toimintakyky koheni tilastollisesti merkittävästi	Koettu henkinen terveys mitattuna SF-36:lla 1 kk välein, skaala 0–100, missä alemmat pisteet tarkoittavat huonompaa tilaa.  Suurin muutos lähtötilanteen pisteisiin nähden <ul style="list-style-type: none"> <li>• interventoryhmässä 9 %</li> <li>• verrokkiryhmässä 5 %</li> </ul> <p>p = 0,84</p> Tulos: Koettu henkinen terveys koheni enem-	Ei vakavia haittoja kummasakaan ryhmässä.  Sairaalahoitoon joutui 1 kummastakin ryhmästä (syinä munasarjakysta ja sydäninfarkti).  Infusion aikana tai seuraavana päivänä raportoituja lieviä haittoja 5 rituksimabiryhmässä ja 4 verrokkiryhmässä.  Molemmissa ryhmissä 2 potilasta raportoi KVO-oireiden lievää pahenemista 2 ensimmäisen kk:n aikana.

<p>Potilaiden ikä keskimäärin 37 v rituksimabiryhmässä ja 31 v verrokki-ryhmässä. Naisia 80 % vs. 60 %. Taudin kesto 5 v vs. 8 v. Rituksimabiryhmässä osallistujat siis vanhempia, useammin naisia ja taudin kesto lyhyempi. Lisäksi itse koettu yleinen terveydentila oli alkutilanteessa rituksimabiryhmässä heikompi.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• verrokkiryhmässä 7 % p = 0,002</li> </ul> <p>Merkittävä paraneminen tarkoitti väsymispistettä <math>\geq 4,5</math> ainakin 6 peräkkäisen viikon ajan ja lisäksi ainakin muutamia 6-pisteitä.</p> <p>Ero ryhmien välillä suurimmillaan 6–10 kk:n kohdalla. 3 kk:n kohdalla eroja ei vielä tavattu.</p> <p>Tulos: Väsymys lievittyi tilastollisesti merkitsevästi enemmän rituksimabiryhmässä. Vaste tulee viiveellä.</p> <p>Näytön aste: heikko (perustuu yhteen pieneen tutkimukseen, jossa vertailtavat ryhmät eivät samanlaisia).</p>	<p>Näytön aste: heikko (perustuu yhteen pieneen tutkimukseen, jossa vertailtavat ryhmät eivät samanlaisia).</p>	<p>enemmän rituksimabiryhmässä.</p> <p>Näytön aste: heikko (perustuu yhteen pieneen tutkimukseen, jossa vertailtavat ryhmät eivät samanlaisia).</p>	<p>män rituksimabiryhmässä, mutta ero ei ole tilastollisesti merkitsevä.</p> <p>Näytön aste: hyvin heikko (perustuu yhteen pieneen tutkimukseen, jossa vertailtavat ryhmät eivät samanlaisia ja tulosten epätarkkuuteen).</p>	<p>Kahden kuukauden jälkeen rituksimabiryhmässä raportoitiin levotonta oloa ja unettomuutta (n = 2), aiemman psoriaasin oireiden pahenemista (n = 2), ohimeinevää selkäkipua ja balaaniitti (n = 1).</p> <p>Lieviä ylähengitystieinfektioita ja virtsatieinfektioita saman verran molemmissa ryhmissä.</p> <p>Tulos: vakavia haittoja ei ollut kummassakaan ryhmässä. Aiemmin sairastettu psoriaasi voi pahentua.</p> <p>Näytön aste: heikko (perustuu yhteen pieneen tutkimukseen, jossa vertailtavat ryhmät eivät samanlaisia).</p>
--	---	---	---	---	---

Lähde:

Fluge O, Bruland O, Risa K ym. Benefit from B-lymphocyte depletion using the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome. A double-blind and placebo-controlled study. PLoS One 2011; 6 (10): e26358. PMID: 22039471.

Taulukko 13. Valgansikloviiri vs. lumelääke

Tutkimus, julkaisuvuosi, tutkimusasetelma, aineiston kuvaus	Mitatut lopputulosmuuttajat			
	Väsymys	Subjekttiivinen oireilu	Fyysinen toimintakyky	Haitat
<p>Montoya 2013, RCT, n = 30, laatu heikko</p> <p>Interventio: Suun kautta valgansikloviiri 900 mg x 2/pv 3 viikon ajan ja sen jälkeen 900 mg/päivä 6 kuukauden jakso loppuun. Sen jälkeen toinen 6 kk:n seurantajakso.</p> <p>Kontrolli: lumelääke</p> <p>KVO kriteerit: CDC 1994 (Fukuda)</p> <p>Potilaiden ikä keskimäärin 50 v, naisia 60 %, taudin kesto keskimäärin 13 vuotta. Potilailta tuli olla kohonneet IgG-tasot HHV-6 ja EBV:tä kohtaan. Taudin alku tuli olla flunssankaltainen.</p>	<p>Muutos Fatigue Severity Scale -pistemäärässä 6 kk lääkityksen lopettamisen jälkeen (negatiivinen muutos merkitsee parantumista).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-0,06 interventoryhmässä</li> <li>-0,02 vertailuryhmässä</li> </ul> <p>p = 0,006</p> <p>Tulos: merkitsevä ero valgansikloviirin hyväksi</p> <hr/> <p>Muutos Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) -mittarilla.</p> <p>Tulos: Ei merkitsevää eroa ryhmien välillä</p>	<p>Ero CDC Symptom Inventory -mittarilla.</p> <p>Tulos: Ei merkitsevää eroa ryhmien välillä</p>	<p>Itse raportoitu toimintakyky.</p> <p>Tulos: Ei merkitsevää eroa ryhmien välillä</p>	<p>1 henkilö kummastakin ryhmästä keskeytti, keskeyttämiset eivät liittyneet annettuun hoitoon.</p>
<p>Yhteenveto: tulos ja näytön aste lopputulosmuuttujittain</p>	<p>Valgansikloviirin vaikutuksesta väsymykseen ei voi sanoa mitään luotettavasti. Näytön aste: Hyvin heikko (tutkimuksen laatu, tulokset epäyhtenäisiä ja epätarkkoja)</p>	<p>Valgansikloviirin vaikutuksesta KVO:n oireisiin ei voi sanoa mitään luotettavasti. Näytön aste: Hyvin heikko (tutkimuksen laatu, tulokset epäyhtenäisiä ja epätarkkoja)</p>	<p>Valgansikloviirin vaikutuksesta itse raportoituun toimintakykyyn ei voi sanoa mitään luotettavasti. Näytön aste: Hyvin heikko (tutkimuksen laatu, tulokset epäyhtenäisiä ja epätarkkoja)</p>	<p>Haitoista hyvin vähän tietoa. Keskeyttäneitä yhtä paljon ryhmässä.</p> <p>Näytön aste: Hyvin heikko (tutkimuksen laatu, tulokset epäyhtenäisiä ja epätarkkoja)</p>

Lähde:

Montoya JG, Kogelnik AM, Bhangoo M ym. Randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of valganciclovir in a subset of patients with chronic fatigue syndrome. J Med Virol 2013; 85 (12): 2101–2109. PMID: 23959519.

Taulukko 14. Fluoksetiini vs. lumelääke tai liikunta

Tutkimus, julkaisuvuosi, tutkimusasetelma, aineiston kuvaus	Mitatut lopputulosmuuttajat		
	Väsymys	Masennus	Haitat
<p>Vercoulen 1996, RCT, n = 107, laatu heikko</p> <p>Interventio: fluoksetiini 20 mg/pv 8 viikon ajan</p> <p>Kontrolli: lumelääke</p> <p>KVO kriteerit: Oxford</p> <p>Potilaiden ikä keskimäärin 40 v, naisia 80 %, taudin keston mediaani 6 v</p>	<p>Väsymys mitattuna subjektiivisella neliportaisella asteikolla.</p> <p>Absoluuttisia tuloksia ei raportoitu.</p> <p>Pistemäärän erotus keskimäärin -0,61 95 % CI -0,64...+0,31)</p> <p>Tulos: Ei merkitsevää eroa ryhmien välillä</p>	<p>Muutos Beck Depression Inventory -pisteissä 8 viikon kohdalla.</p> <p>Absoluuttisia tuloksia ei raportoitu.</p> <p>Pistemäärän erotus keskimäärin -0,19 95 % CI -0,35... -0,02). Kliinisesti merkityksetön ero.</p> <p>Tulos: Ei kliinisesti merkittävää eroa ryhmien välillä</p>	<p>Tutkimuksen keskeyttäminen hoidon haittavaikutusten vuoksi.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 9/54 (17 %) fluoksetiiniryhmässä</li> <li>• 2/53 (4 %) lumeryhmässä</li> </ul> <p>p-arvoa ei raportoitu, mutta eron sanottiin olevan ei-merkitsevä.</p> <p>Vapina 8 viikon kohdalla</p> <p>Fluoksetiini- ja lumeryhmän välillä raportoitiin olevan ero, jonka p = 0,006.</p>
<p>Wearden 1998 RCT, n = 136, laatu heikko</p> <p>Interventio: Fluoksetiini 20 mg/pv JA porrastettu fyysinen harjoittelu (PFH) TAI tavallinen harjoittelu 6 kuukauden ajan</p> <p>Kontrolli: PFH + lumelääke TAI tavallinen harjoittelu + lumelääke</p> <p>KVO kriteerit: Oxford</p> <p>Potilaiden ikä keskimäärin 39 v, naisia 71 %, taudin keston mediaani 2,5 v</p>	<p>Väsymyksen voimakkuus Chalders Fatigue mittarilla (skaala 0–14, suurempi numero merkitsee vaikeampaa väsymystä) 12 viikon kohdalla.</p> <p>Lähtöpisteet ja muutos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• interventioryhmässä alussa 35,9, muutos -6,0 (-9,7 ... -2,3);</li> <li>• verrokkiryhmässä alussa 34,0, muutos -2,7(-5,4 ... 0,01).</li> </ul> <p>Eron p-arvoa ei raportoitu, ainoastaan se, että fluoksetiini- ja lumeryhmien välillä ei ollut merkitseviä eroja.</p> <p>Tulos: Ei merkitsevää eroa ryhmien välillä</p>	<p>Keskimääräinen muutos Hospital Anxiety and Depression (HADS) pisteissä (skaala 0–21, matalammat arvot kuvaavat vähäisempiä masennusoireita) 12 viikon kohdalla.</p> <p>Lähtöpisteet ja muutos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• interventioryhmässä alussa 9,4, muutos -2,0 (-3,3 ... -0,7);</li> <li>• verrokkiryhmässä alussa 8,1, muutos -1,3 (-2,3 ... -0,3).</li> </ul> <p>Pistemäärän erotus keskimäärin 1,10 (95% CI 0,03...2,20).</p> <p>Tulos: Ei merkitsevää eroa ryhmien välillä</p>	<p>Tutkimuksen keskeytti</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 24/68 (36 %) fluoksetiiniryhmässä</li> <li>• 16/69 (24 %) lumeryhmässä.</li> </ul> <p>Eron merkitsevyyttä ei arvioitu.</p> <p>Hikoilu</p> <p>Fluoksetiini ja lumeryhmän välillä raportoitiin olevan ero jonka p = 0,008.</p>

Yhteenveto alkuperäistutkimuksista: tulos ja näytön aste lopputulosmuuttujittain	Fluoksetiinilla ei vaikuta olevan suotuisaa vaikutusta väsymykseen. Näytön aste heikko (perustuu kahteen heikkolaatuiseen tutkimukseen, jotka toteutettu eri lailla ja tulosten raportointi epätarkkaa, tulokset kuitenkin samansuuntaisia)	Fluoksetiinilla ei vaikuta olevan suotuisaa vaikutusta masennukseen. Näytön aste heikko (perustuu kahteen heikkolaatuiseen tutkimukseen, jotka toteutettu eri lailla ja tulosten raportointi epätarkkaa, tulokset kuitenkin samansuuntaisia)	Fluoksetiiniiryhmissä enemmän keskeyttäneitä, mutta tilastollinen merkitsevyys epäselvä. Fluoksetiiniiryhmissä tilastollisesti merkitsevästi enemmän hikoilua ja vapinaa. Näytön aste heikko (perustuu kahteen heikkolaatuiseen tutkimukseen, jotka toteutettu eri lailla ja tulosten raportointi epätarkkaa, tulokset kuitenkin samansuuntaisia)
--	---	--	---

Lähde:

Vercoulen J, Swanink CMA, Zitman FG ym. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in chronic fatigue syndrome. Lancet 1996; 347: 858–861.

Wearden AJ, Morriss RK, Mullis R ym. Randomised, double-blind, placebo-controlled treatment trial of fluoxetine and graded exercise for chronic fatigue syndrome. Br J Psychiatry 1998; 172: 485–492.



Taulukko 15. Moklobemidi vs. lumelääke

Tutkimus, julkaisuvuosi, tutkimusasetelma, aineiston kuvaus	Mitatut lopputulosmuuttujat			
	Väsymys	Subjekttiivinen oireilu	Masennus	Haitat
<p>Hickie 2000, RCT, n = 90, laatu hyvä</p> <p>Interventio: moklobemidi 450–600 mg/pv</p> <p>Kontrolli: lumelääke</p> <p>KVO kriteerit: Australian diagnostiset kriteerit<sup>a</sup></p> <p>Potilaiden ikä keskimäärin 42 v, naisia 54 %, taudin kesto alle 2 v</p>	<p>Väsymys POMS-mittarilla</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interventioryhmässä pisteet alussa 18,0 ja muutos -0,05</li> <li>• Verrokkiryhmässä pisteet alussa 18,0 ja muutos -0,01.</li> </ul> <p>Ryhmiä välinen ero 0,04 (-0,2,...0,1)</p> <p>Tulos: Ei merkitsevää eroa ryhmien välillä</p> <p>Näytön aste: Heikko (perustuu yhteen tutkimukseen ja tulosten epätarkkuuteen, laajat luotamusvälit)</p>	<p>Niiden henkilöiden osuus, jotka ilmoittivat itse täytettävässä kyselyssä oireidensa parantuneen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 24/47 (51 %) moklobemidiryhmässä</li> <li>• 14/43 (33 %) lumeryhmässä.</li> </ul> <p>OR 2,16 (95% CI 0,90...5,10)</p> <p>Tulos: Ei merkitsevää eroa ryhmien välillä</p> <p>Paraneminen Karnofskyn mittarilla 6 viikon kohdalla</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,86 moklobemidiryhmässä</li> <li>• 0,58 lumeryhmässä.</li> </ul> <p>Keskimääräinen ero +0,28 (95 % CI -0,2...+0,8).</p> <p>Tulos: Ei merkitsevää eroa ryhmien välillä.</p> <p>Näytön aste: Heikko (perustuu yhteen tutkimukseen ja tulosten epätarkkuuteen, laajat luotamusvälit)</p>	<p>Masennus POMS-mittarilla</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interventioryhmässä pisteet alussa 12,9 ja muutos -0,06</li> <li>• Verrokkiryhmässä pisteet alussa 14,1 ja muutos -0,08.</li> </ul> <p>Ryhmiä välinen ero 0,07 (-3,0... 0,5)</p> <p>Tulos: Ei merkitsevää eroa ryhmien välillä</p> <p>Näytön aste: Heikko (perustuu yhteen tutkimukseen ja tulosten epätarkkuuteen, laajat luotamusvälit)</p>	<p>Tutkimuksen keskeytti hoidon hättävien vaikutusten vuoksi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 7/47 (15 %) moklobemidiryhmässä</li> <li>• 6/43 (14 %) lumeryhmässä.</li> </ul> <p>Eron merkitsevyyttä ei arvioitu.</p> <p>Hättävien vaikutuksia olivat: kiihtymys, päänsärky, unettomuus, mahaoireet, pahoinvointi, ahdistuneisuus.</p> <p>Näytön aste: Heikko (perustuu yhteen tutkimukseen ja puutteelliseen raportointiin).</p>

Lähteet:

Hickie IB, Wilson AJ, Wright J, Bennett BK, Wakefield D, Lloyd AR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of moclobemide in patients with chronic fatigue syndrome. J Clin Psychiatry 2000; 61: 643–648.

<sup>a</sup>Australian FASD Diagnostic Instrument. Released: 5 May 2016. Updated: 13 May 2016. Saatavissa: <<http://alcoholpregnancy.telethonkids.org.au/resources/fasd-diagnostic-guidelines/>>.

Taulukko 16. Fenelstiini vs. lumelääke

Tutkimus, julkaisuvuosi, tutkimusasetelma, aineiston kuvaus	Mitatut lopputulosmuuttajat			
	Oireet	Toimintakyky	Masennus	Haitat
<p>Natelson 1996, RCT n = 30, laatu heikko</p> <p>Interventio: fenelstiini 15 mg/pv 6 viikon ajan</p> <p>Kontrolli: lumelääke</p> <p>KVO kriteerit: CDC 1988 (Holmes)</p> <p>Potilaiden ikä keskimäärin 38 v, naisia 62 %, taudin kestoa ei raportoitu.</p>	<p>Oireiden lievittyminen modifioidulla Karnofskyn mittarilla.</p> <p>Absoluuttisia tuloksia tai erojen merkitsevyyksiä ei raportoitu.</p> <p>Tulos: Ei merkitsevää eroa ryhmien välillä.</p> <p>Näytön aste: Hyvin heikko (perustuu yhteen heikkolaatuiseen tutkimukseen, jossa raportointi puutteellista)</p>	<p>9 eri toimintakyvyn aluetta arvioitu Functional status questionnaire -mittarilla.</p> <p>Absoluuttisia tuloksia tai erojen merkitsevyyksiä ei raportoitu.</p> <p>Tulos: Merkitsevä ero saatiin sukupuolisuhteiden kohenemisen suhteen, muilla 8 osaluueella merkitseviä eroja ei ollut.</p> <p>Näytön aste: Hyvin heikko (perustuu yhteen heikkolaatuiseen tutkimukseen, jossa raportointi puutteellista)</p>	<p>Masennus mitattuna Centers for Epidemiological Studies of Depression (CES-D) -mittarilla.</p> <p>Absoluuttisia tuloksia tai erojen merkitsevyyksiä ei raportoitu.</p> <p>Tulos: Ei merkitsevää eroa ryhmien välillä.</p> <p>Näytön aste: Hyvin heikko (perustuu yhteen heikkolaatuiseen tutkimukseen, jossa raportointi puutteellista)</p>	<p>Tutkimuksen keskeytti hoidon hättävien vaikutusten vuoksi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3/15 (20 %) fenelstiiniryhmässä</li> <li>• 0/15 (0 %) lumeryhmässä</li> </ul> <p>Eron merkitsevyyttä ei arvioitu.</p> <p>Näytön aste: Hyvin heikko</p>

Lähde:

Natelson BH, Cheu J, Pareja J, Ellis P, Policastro T, Findley TW. Randomized, double blind, controlled placebo phase in trial of low dose phenelzine in the chronic fatigue syndrome. *Psychopharmacology* 1996; 124: 226–230.

Taulukko 17. Keskushermostostimulantit vs. lumelääke

Tutkimus, julkaisuvuosi, tutkimusasetelma, aineiston kuvaus	Mitatut lopputulosmuuttajat				
	Väsymys	Hyvinvointi, subjektiivinen oireilu	Fyysinen toimintakyky	Psykososiaalinen toimintakyky	Haitat
<p>Olson 2003, RCT, n = 20, laatu heikko</p> <p>Interventio: Dexamfetamiini 5 mg x 2 viikon ajan, sen jälkeen annosta nostettiin ad 20 mg/pv. Hoidon kesto 6 viikkoa.</p> <p>Kontrolli: lumelääke</p> <p>KVO kriteerit: CDC 1994</p> <p>Potilaiden ikä keskimäärin 32 v, naisia 60 %, taudin kesto keskimäärin 7 v</p>	<p>Väsymypisteet ennen ja jälkeen hoidon Fatigue Severity Scale -mittarilla (keskihajonta suluissa):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 6,1 (0,7) – 4,7 (1,2) interventoryhmässä</li> <li>• 5,9 (1,0) – 5,9 (0,9) vertailuryhmässä</li> </ul> <p>Tulos: Merkitsevä ero interventoryhmän eduksi, <math>p &lt; 0,02</math>.</p> <hr/> <p>Nukahtamiseen kuluva aika:</p> <p>Tulos: Ei merkitsevää eroa ryhmien välillä</p>	<p>Kivut, yleinen terveydentila, SF36-mittarilla:</p> <p>Tulos: Ei merkitsevää eroa ryhmien välillä</p>	<p>Fyysinen toimintakyky, SF36-mittarilla:</p> <p>Tulos: Ei merkitsevää eroa ryhmien välillä</p>	<p>Mielenterveys SF36-mittarilla:</p> <p>Tulos: Ei merkitsevää eroa ryhmien välillä</p>	<p>Ruokahaluttomuus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 interventoryhmässä</li> <li>• 1 vertailuryhmässä</li> </ul>
<p>Randall 2005 RCT, cross-over, n = 14, laatu heikko (huom. lyhyt intervention kesto)</p> <p>Interventio: modafiniili 200–400 mg/pv 20 pv:n ajan</p> <p>Kontrolli: lumelääke</p> <p>KVO kriteerit: ?</p> <p>Potilaiden ikä 22–63 v, naisia 50 %, taudin kesto ?</p>	<p>Tulos: Ei merkitsevää eroa ryhmien välillä</p>	<p>Tulos: Ei merkitsevää eroa ryhmien välillä</p>		<p>Mieliala:</p> <p>Tulos: Ei merkitsevää eroa ryhmien välillä</p> <p>Kognitiivisissa testeissä vaihtelevia tuloksia.</p>	<p>?</p>

<p>Blockmans 2006 RCT, cross-over n = 60, laatu heikko</p> <p>Interventio: metyyliifenidaatti 10 mg x 2 neljän viikon ajan.</p> <p>Kontrolli: lumelääke</p> <p>KVO kriteerit: Oxford</p> <p>Potilaiden ikä keskimäärin 22–63 v, naisia 50 %, taudin kesto ?</p>	<p>Väsymys väheni kliinisesti merkittävästi (&gt; 33 % paraneminen):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 (17 %) potilaalla interventioryhmässä</li> <li>• 0 (0 %) potilaalla vertailuryhmässä</li> </ul> <p>NNT = 6 (95 % CI 3,8–14,4)</p>	<p>Kivut:</p> <p>Tulos: Ei merkitsevää eroa ryhmien välillä</p>		<p>Keskittymiskyky parani Checklist of Individual Strength (CIS)-osa-alueittain:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 13 (22 %) potilaalla interventioryhmässä</li> <li>• 3 (5 %) potilaalla vertailuryhmässä</li> </ul> <p>p = 0,01</p> <p>NNT = 6 (95 % CI 4,6–8,6)</p> <p>Mielenterveys, masennus, ahdistus:</p> <p>Tulos: Ei merkitsevää eroa ryhmien välillä</p>	<p>Ei vakavia haittoja</p>
<p>Yhteenveto alkuperäistutkimuksista: tulos ja näytön aste lopputulosmuuttujittain</p>	<p>Dexamfetamiini ja metyyliifenidaatti näyttävät tehoavan väsymykseen, mutta asiasta ei voi sanoa mitään varmaa. Näytön aste hyvin heikko (perustuu yksittäisiin heikkolaatuisiin tutkimuksiin).</p>	<p>Keskushermostostimulantit eivät näytä vaikuttavan oireisiin tai koettuun terveydentilaan, mutta asiasta ei voi sanoa mitään varmaa. Näytön aste hyvin heikko (perustuu yksittäisiin heikkolaatuisiin tutkimuksiin).</p>	<p>Keskushermostostimulanttien vaikutuksista fyysiseen toimintakykyyn ei voi sanoa mitään varmaa. Näytön aste hyvin heikko (perustuu yksittäisiin heikkolaatuisiin tutkimuksiin).</p>	<p>Keskushermostostimulanttien vaikutuksista mielialaan, mielenterveyteen tai keskittymiskykyyn ei voi sanoa mitään varmaa. Näytön aste hyvin heikko (perustuu yksittäisiin heikkolaatuisiin tutkimuksiin).</p>	<p>Ei vakavia haittoja. Näytön aste hyvin heikko (perustuu yksittäisiin heikkolaatuisiin tutkimuksiin).</p>

Lähteet:

Olson LG, Ambrogetti A, Sutherland DC. A pilot randomized controlled trial of dexamphetamine in patients with chronic fatigue syndrome. *Psychosomatics* 2003; 44: 38–43.

Randall DC, Cafferty FH, Shneerson JM, Smith IE, Llewelyn MB, File SE. Chronic treatment with modafinil may not be beneficial in patients with chronic fatigue syndrome. *J Psychopharmacol* 2005; 19 (6): 647–660.

Blockmans D, Persoons P, Van Houdenhove B, Bobbaers H. Does methylphenidate reduce the symptoms of chronic fatigue syndrome? *Am J Med* 2006; 119 (2): 167.e23-30.

Taulukko 18. Homeopatia vs. lumelääke

Tutkimus, julkaisuvuosi, tutkimusasetelma, aineiston kuvaus	Mitatut lopputulosmuuttajat				
	Väsymys	Oireilu	Fyysinen toimintakyky	Psykososiaalinen toimintakyky	Haitat
<p>Awdry 1998, RCT, n = 64, laatu heikko</p> <p>Interventio: Erilaisia terapeutin sopivaksi katsomia homeopatiavalmisteita vuoden ajan.</p> <p>Kontrolli: Lumelääke valittiin kuten interventiolääke mutta sisälsi inerttiä ainetta. Käyttö 1 vuosi.</p> <p>KVO kriteerit: Oxford 1991</p> <p>Potilaiden ikä keskimäärin 40 v, naisia 70 %, taudin kesto keskimäärin 5 v</p>	<p>Itsearviointissa 5 osa-aluetta: väsymys, toimintakyky, mieliala, kivut ja unen laatu.</p> <p>Potilaiden määrä interventoryhmässä/lumeryhmässä:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• parantui kokonaan 6/0</li> <li>• parantui selvästi 4/1</li> <li>• parantui kohtalaisesti 3/0</li> <li>• parantui jonkun verran 6/4</li> <li>• ei muutosta 11/26.</li> </ul>				<p>3 keskeytti hoidon: 2 homeopatia ja 1 lumeryhmässä.</p> <p>Hoidosta aiheutuvia haittoja: ei raportoitu.</p>
Tutkimus, julkaisuvuosi, tutkimusasetelma, aineiston kuvaus	Mitatut lopputulosmuuttajat				
	Väsymys	Fyysinen toimintakyky	Psykososiaalinen toimintakyky	Haitat	
<p>Weatherley-Jones 2004, RCT n = 103, laatu hyvä</p> <p>Interventio: yksilöllinen lääkkeen valinta homeopaatin vastaanotolla kuukauden välein 6 kuukauden ajan</p> <p>Kontrolli: lumelääke, joka valikoitu samaan tapaan kuin interventoryhmän lääke</p> <p>KVO kriteerit: Oxford 1991</p> <p>Potilaiden ikä keskim. 39 v, naisia 57 %, taudin kesto keskim. 5 v</p>	<p>Keskimääräinen muutos (keskihajonta) yleisessä väsymyksessä Multidimensional Fatigue Inventory -mittarilla (MFI-20) (skaala 4–20, alempi pistemäärä merkitsee parempaa terveyttä)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• interventoryhmässä 2,7 (3,9)</li> <li>• verrokkiryhmässä 1,3 (2,7)</li> </ul> <p>p = 0,04</p> <p>Tulos: Merkitsevä ero homeopatiaryhmän eduksi.</p> <p>Ei tilastollisesti merkitseviä eroja kliinisesti merkitsevässä paranemisessa (vähintään 15 % lähtötilanteesta) eikä muissa mittarin dimensioissa</p>	<p>Muutos fyysisessä toimintakyvyssä (keskihajonta) Functional Limitations Profile:lla (FLP) mitattuna:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• interventoryhmässä 5,1 (8,8)</li> <li>• verrokkiryhmässä 2,7 (8,40)</li> </ul> <p>p = 0,04</p> <p>Tulos: Merkitsevä ero homeopatiaryhmän eduksi</p>	<p>Muutos psykososiaalisessa toimintakyvyssä Functional Limitations Profile -mittarilla (FLP) mitattuna:</p> <p>Tulos: ei tilastollisesti merkitseviä eroja ryhmien välillä.</p>	<p>Hoidon keskeytti</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 11 interventoryhmässä</li> <li>• 8 lumeryhmässä.</li> </ul> <p>Hoidosta aiheutuvia haittoja ei raportoitu.</p>	

	<p>(fyysinen väsymys, henkinen väsymys, alentunut aktiivisuus, alentunut motivaatio).</p> <p>Niiden potilaiden määrä, joilla todettiin paranemista kaikissa MFI-20N-dimensioissa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• interventioryhmässä 26 %</li> <li>• verrokkiryhmässä 9 %</li> </ul> <hr/> <p>Fatigue Impact Scalella mitattuna (kognitiivinen, fyysinen ja sosiaalinen dimensio)</p> <p>Tulos: ei tilastollisesti merkitseviä eroja ryhmien välillä</p>			
<p>Yhteenveto alkuperäistutkimuksista: tulos ja näytön aste lopputulosmuuttujittain</p>	<p>Homeopatian vaikutuksista KVO-potilaiden väsymykseen ei voi sanoa mitään varmaa. Näytön aste hyvin heikko (näytön astetta alentavat tutkimusten laatu, tulosten epäyhtenäisyys ja epätarkkuus)</p>	<p>Homeopatian vaikutuksista KVO-potilaiden fyysiseen toimintakykyyn ei voi sanoa mitään varmaa. Näytön aste hyvin heikko (näytön astetta alentavat tutkimusten laatu, tulosten epäyhtenäisyys ja epätarkkuus).</p>	<p>Homeopatian vaikutuksista KVO-potilaiden psykososiaaliseen toimintakykyyn ei voi sanoa mitään varmaa. Näytön aste hyvin heikko (näytön astetta alentavat tutkimusten laatu, tulosten epäyhtenäisyys ja epätarkkuus).</p>	<p>Homeopatiaryhmissä enemmän keskeyttäneitä. Näytön aste hyvin heikko (näytön astetta alentavat tutkimusten laatu, tulosten epäyhtenäisyys ja epätarkkuus).</p>

Lähteet:

Awdry R. Homeopathy may help ME. Int J Alternat Complement Med 1996; 14: 12–16.

Weatherley-Jones E, Nicholl JP, Thomas KJ ym. A randomised, controlled, triple-blind trial of the efficacy of homeopathic treatment for chronic fatigue syndrome. J Psychosom Res 2004; 56 (2): 189–197.

Taulukko 19. Asetyyli-L-karnitiini vs. lumelääke

Tutkimus, julkaisu vuosi, tutkimusasetelma, aineiston kuvaus	Mitatut lopputulosmuuttujat				
	Väsymys	Oireilu	Fyysinen toimintakyky	Psykososiaalinen toimintakyky	Haitat
<p>Malaguarnera 2008, RCT, n = 96, laatu heikko</p> <p>Interventio: asetyylikarnitiinia 2 g kahdesti päivässä kuuden kuukauden ajan</p> <p>Kontrolli: lumetabletti</p> <p>KVO kriteerit: CDC 1988 ja 1994</p> <p>Potilaiden ikä keskim. 76 v (71–88 v), naisia 52 %, taudin kesto ?</p>	<p>Väsymys Wessely and Powell ja (pisteet 0–26) ja Fatigue Severity Scale (pisteet 9–63) mittareilla mitattuna.</p> <p>Pitkittänyt rasituksen jälkeinen väsymys:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 51 %:lla potilaista interventoryhmässä</li> <li>• 4 %:lla vertailuryhmässä</li> </ul> <p>p &lt; 0,001</p> <p>Väsymyksen voimakkuus, muutos pisteissä:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• -22,5 interventoryhmässä</li> <li>• -1,2 vertailuryhmässä</li> </ul> <p>95 % CI -24,4...-17,6</p> <p>Fyysinen väsymys, muutos pisteissä:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• -7 interventoryhmässä</li> <li>• -0,5 vertailuryhmässä</li> </ul> <p>95 % CI -7,1...-5,3</p> <p>Henkinen väsymys, muutos pisteissä:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• -3,3 interventoryhmässä</li> <li>• -0,6 vertailuryhmässä</li> </ul> <p>95 % CI -3,5...-2,1</p> <p>Tulos: Asetyylikarnitiiniryhmässä väsymys väheni enemmän kuin lumeryhmässä.</p>	<p>Lihaskipu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 27 % interventoryhmässä</li> <li>• 3 % vertailuryhmässä</li> </ul> <p>p = 0,02</p> <p>Tulos: Asetyylikarnitiiniryhmässä lihaskivut vähenivät enemmän kuin lumeryhmässä.</p>	<p>Lee Physical functioning scale (isompi pistemäärä merkitsee parempaa toimintakykyä).</p> <p>Toimintakyky, muutos pisteissä:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• +17,1 interventoryhmässä</li> <li>• +0,6 vertailuryhmässä</li> </ul> <p>95 % CI 8,7...23,5</p> <p>Tulos: Asetyylikarnitiiniryhmässä toimintakyky parani enemmän kuin lumeryhmässä.</p>	<p>MMSE (0-30), muutos pisteissä</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• +3,4 interventoryhmässä</li> <li>• +0,5 vertailuryhmässä</li> </ul> <p>95% CI 1,5...3,9</p> <p>Tulos: Asetyylikarnitiiniryhmässä MMSE muistitestin tulos parani enemmän kuin lumeryhmässä.</p>	<p>Haittoja ei raportoitu.</p>

Lähde:

Malaguarnera M, Gargante MP, Cristaldi E ym. Acetyl L-carnitine (ALC) treatment in elderly patients with fatigue. Arch Gerontol Geriatr 2008; 46 (2): 181–190.

**Asetyyli-L-karnitiini vs. propionyli-L-karnitiini tai niiden yhdistelmä**

Tutkimus, julkaisuvuosi, tutkimusasetelma, aineiston kuvaus	Mitatut lopputulosmuuttujat			
	Väsymys	Hyvinvointi, subjektiivinen oireilu	Psykososiaalinen toimintakyky	Haitat
<p>Vermeulen ja Scholte 2004, RCT, n = 90, laatu kohtalainen</p> <p>Interventio: asetyyli-L-karnitiini (ALK) 2 g/pv 24 viikon ajan</p> <p>Kontrolli: propionyli-L-karnitiini (PLK) 2 g/pv tai asetyyli- ja propionylikarnitiinin yhdistelmä 24 viikon ajan</p> <p>KVO kriteerit: CDC 1994 (Fu-kuda)</p> <p>Potilaiden ikä keskimäärin 37 v, naisia 77 %, taudin keston mediaani 5,5 v</p>	<p>Yleinen väsymys Multidimensional fatigue inventory (MFI-20) -mittarilla, pistemäärä ennen ja jälkeen hoidon (keskihajonta suluissa):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 17,6 (2,1) – 15,9 (4,2) ALK-ryhmässä</li> <li>• 18,0 (2,4) – 16,5 (3,1) PLK-ryhmässä, p = 0,004</li> <li>• 19,0 (1,5) – 17,3 (3,3) kombinaatioryhmässä</li> </ul> <p>Tulos: Tilastollisesti merkitsevä paraneminen PLK- ja kombinaatioryhmissä.</p> <p>Ryhmien välisiä eroja ei analysoitu.</p> <p>Fyysinen väsymys MFI-20-mittarilla</p> <p>Tulos: Tilastollisesti merkitsevä paraneminen ALK- ja kombinaatioryhmissä.</p> <p>Psyykkinen väsymys MFI-20-mittarilla</p> <p>Tulos: Tilastollisesti merkitsevä paraneminen ALK-ryhmässä</p>	<p>Yleinen kliininen paraneminen potilaiden itsensä arvioimana, kuinka moni ilmoitti paranemista:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 17 ALK-ryhmässä</li> <li>• 16 PLK-ryhmässä</li> <li>• 11 kombinaatioryhmässä</li> </ul> <p>Kaksi viikkoa hoidon päättymisen jälkeen yksikään potilas ei missään ryhmässä ilmoittanut vointiaan parantuneeksi.</p> <p>Kipu McGill Pain -kyselyllä:</p> <p>Tulos: Ei tilastollisesti merkitsevää eroa missään ryhmässä.</p>	<p>Keskittymiskyky Stroop-testillä:</p> <p>Tulos: Kaikissa ryhmässä tilastollisesti merkitsevää parantumista</p>	<p>8 potilasta keskeytti hoidon tehottomuuden vuoksi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 ALC-ryhmässä</li> <li>• 1 PLC-ryhmässä</li> <li>• 3 kombinaatioryhmässä.</li> </ul> <p>8 potilasta keskeytti hoidon haittavaikutusten vuoksi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 ALC-ryhmässä</li> <li>• 2 PLC-ryhmässä</li> <li>• 3 kombinaatioryhmässä.</li> </ul>

Lähde: Vermeulen RCW, Scholte HR. Exploratory open label, randomized study of acetyl- and propionylcarnitine in chronic fatigue syndrome. Psychosom Med 2004; 66 (2): 276–282. PMID: 15039515.



	<b>Väsymys</b>	<b>Hyvinvointi, subjektiivinen oireilu</b>	<b>Fyysinen toimintakyky</b>	<b>Psykososiaalinen toimintakyky</b>	<b>Haitat</b>
Yhteenveto alkuperäis- tutkimuksista: tulos ja näytön aste lopputulos- muuttujittain	Asetyylikarnitiinin vai- kutuksesta väsymykseen ei voi sanoa mitään luotet- tavasti. Näytön aste hy- vin heikko (tutkimusten laatu, tulosten epäsuo- ruus, epätarkkuus)	Asetyylikarnitiinin vaikut- uksesta lihaskipuihin ei voi sanoa mitään luotettavasti. Näytön aste hyvin heikko (tutkimusten laatu, tulosten epäsuoruus, epätarkkuus)	Asetyylikarnitiinin vai- kutuksesta fyysiseen toimintakykyyn ei voi sanoa mitään luotetta- vasti. Näytön aste hyvin heikko (tutkimusten laatu, tulosten epäsuo- ruus, epätarkkuus)	Asetyylikarnitiinin vai- kutuksesta muistiin ei voi sanoa mitään luo- tettavasti. Näytön aste hyvin heikko (tutkimus- ten laatu, tulosten epä- suoruus, epätarkkuus)	Hyvin heikko (tutkimus- ten laatu, tulosten epä- suoruus, epätarkkuus)

Taulukko 20. Aclydine vs. lumelääke

**Aclydine® vs. lumelääke**

<b>Tutkimus, julkaisuvuosi, tutkimusasetelma, aineiston kuvaus</b>	<b>Mitatut lopputulosmuuttajat</b>		
	<b>Väsymys</b>	<b>Hyvinvointi, subjektiivinen oireilu</b>	<b>Fyysinen toimintakyky</b>
<p>The 2007, RCT, n = 57, laatu hyvä</p> <p>Interventio: Aclydine-kapseli 14 viikon kestoi- nen hoito laskevin annoksin: viikot 1–2 1 000 mg/pv, vko 3–6 750 mg/pv, vko 7–8 500 mg/pv, vko 9–10 500 mg joka toinen pv, vko 11–12 250 mg/pv ja vko 13–14 250 mg joka toinen pv. Hoi- toon lisättiin aminohappolisät.</p> <p>Kontrolli: lumelääkekapselit ja aminohappoli- sät.</p> <p>KVO kriteerit: CDC 1994 (Fukuda)</p> <p>Potilaiden ikä keskimäärin 41 v, naisia 77 %, taudin kesto ?</p>	<p>Väsymyksen voimakkuus CIS fati- gue severity osa-alue -mittarilla, muutos aclydiiniryhmässä verrat- tuna lumeryhmään:</p> <p>+1,1; 95 % (CI -4,4 ... + 6,5)</p> <p>Itse arvioitu päivittäinen väsymyk- sen voimakkuus, muutos aclydii- niryhmässä verrattuna lumeryh- mään:</p> <p>-0,2 (95 % CI -1,2 ... +0,9).</p> <p>Tulos: Ei merkitsevää eroa ryhmien välillä</p>		<p>Päivittäisten toimien sujuminen The Sick- ness Impact profile -mittarilla (SIP-8), muutos aclydiiniryhmässä verrattuna lumeryhmään:</p> <p>+59,1 (95 % CI -201,7 ... + 319,8)</p> <p>Fyysinen aktiivisuus liikkeentunnistus- mittarilla, muutos aclydiiniryhmässä verrattuna lumeryhmään:</p> <p>+4,1 (95 % CI -5,9 ... +14,0)</p> <p>Tulos: Ei merkitsevää eroa ryhmien vä- lillä</p>

<p>de Becker 2001, CT, n = 90, laatu heikko</p> <p>Interventio: Aclydiini 250 mg neljästi päivässä yhdessä aminohappojen kanssa 4 viikon ajan, sen jälkeen aclydiini 250 mg kahdesti päivässä yhdessä aminohappojen kanssa seuraavan 4 viikon ajan.</p> <p>Kontrolli: lumelääke</p> <p>KVO kriteerit: CDC 1994 (Fukuda)</p> <p>Potilaiden ikä ?, naisia ?, taudin kesto ?</p>		<p>Clinical Global Impression -mittarilla:</p> <p>Paranemista 4 viikon (p &lt; 0,004) ja 8 viikon (p &lt; 0,0003) kohdalla interventioryhmässä.</p> <p>Ei merkittävää paranemista vertailuryhmässä.</p> <hr/> <p>Ryhmien välistä vertailua ei ollut.</p> <hr/> <p>Oireiden paraneminen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 54 % interventioryhmässä</li> <li>• 16 % vertailuryhmässä</li> </ul>	
<p>Yhteenveto alkuperäistutkimuksista: tulos ja näytön aste lopputulosmuuttujittain</p>	<p>Näyttää siltä, että Aclydine ei vaikuta KVO-potilaiden väsymykseen. Näytön aste heikko (perustuu yhteen pienehköön, mutta hyvälaatuisen tutkimukseen, jossa tulokset epätarkkoja, laaja vaihteluväli).</p>	<p>Aclydinen vaikutuksesta yleiseen vointiin ei voi sanoa mitään luotettavasti. Näytön aste hyvin heikko (perustuu yhteen heikkolaatuisen tutkimukseen, jossa tulokset epätarkkoja ja raportointi puutteellista).</p>	<p>Näyttää siltä, että Aclydine ei vaikuta KVO-potilaiden fyysiseen toimintakykyyn. Näytön aste heikko (perustuu yhteen pienehköön, mutta hyvälaatuisen tutkimukseen, jossa tulokset epätarkkoja, laaja vaihteluväli).</p>

Lähteet:

De Becker P, Nijs J, Van HE, McGregor N, De MK. A double-blind, placebo controlled study of aclydine in combination with amino acids in patients with chronic fatigue syndrome. AHMF Proceedings "Myalgic Encephalopathy/Chronic Fatigue Syndrome The Medical Practitioners' Challenge in 2001" 2001. Saatavissa: <<http://www.pro-health.com/library/showarticle.cfm? libid=8547>>.

The GKH, Bleijenberg G, van der Meer JWM. The effect of aclydine in chronic fatigue syndrome. A randomized controlled trial. PLoS Clin Trials 2007; 2 (5): e19. PMID: 17525791.