



Krooninen väsymysoireyhtymä

Etiologia, diagnostiikka, hoito
sekä kuntoutusinterventiot

Iris Pasternack, Anni Remahl,
Anneli Ahovuo-Saloranta, Jaana Isojärvi
ja Eeva Mäkinen



Kirjoittajat

Iris Pasternack, lääketieteen lisensiaatti, työterveyshuollon erikoislääkäri,
toimitusjohtaja
Summaryx Oy
etunimi.sukunimi@summaryx.eu

Anni Remahl, terveystieteiden maisteri, tutkija
Summaryx Oy
etunimi.sukunimi@hotmail.com

Anneli Ahovuo-Saloranta, hammaslääketieteen lisensiaatti, tutkija
Summaryx Oy
etunimi.sukunimi@fimnet.fi

Jaana Isojärvi, informaatikko
Summaryx Oy
etunimi.sukunimi@summaryx.eu

Eeva Mäkinen, lääketieteen lisensiaatti, yleislääketieteen erikoislääkäri
Summaryx Oy
etunimi.sukunimi@fimnet.fi



© Kirjoittajat ja Kela

Graafinen suunnittelu Pekka Loiri

ISBN 978-952-284-023-3 (pdf)

ISSN-L 2343-2780

ISSN 2343-2799 (verkkojulkaisu)

Julkaisija: Kela, Helsinki, 2017

KELAN TUTKIMUS

julkaisut@kela.fi
www.kela.fi/tutkimus
www.fpa.fi/forskning
www.kela.fi/research



Tiivistelmä

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. 76 s. ISBN 978-952-284-023-3 (pdf).

Tämän kroonisen väsymysoireyhtymän (KVO) diagnostiikkaa, etiologiaa ja hoitokeinojen vaikuttavuutta koskevan selvityksen menetelminä ovat systemaattinen kirjallisuuskatsaus ja kysely. Aiheen laajuuden vuoksi liikkeelle lähdettiin julkaistuista systemaattisista kirjallisuuskatsauksista, ja näistä saatavaa tietoa täydennettiin uusilla alkuperäistutkimuksilla. Katsausten ja hoitotutkimusten laatu arvioitiin ja näytönaste arvioitiin lopputulosmuuttujittain. Suomen hoitokäytännöistä haettiin lisätietoa KVO-potilaille sekä heitä hoitaville lääkäreille suunnatulla kyselyllä. Työ on tehty elokuun 2015 ja marraskuun 2016 välisenä aikana. Kroonisen väsymysoireyhtymän riskitekijöitä ovat traumaattiset kokemukset, aiempi masennus, yliaktiivinen elämäntapa ja täydellisyyden tavoittelu mutta toisaalta myös passiivisuus tai liikunnan välttely. Immuunijärjestelmä, neuroendokriininen järjestelmä ja autonominen hermosto ovat osallisia oireyhtymän patofysiologiassa. Pitkäkestoisella stressillä näyttää olevan tärkeä välittävä rooli. Kroonisen väsymysoireyhtymän diagnostiikassa oleellista on muiden väsymystä aiheuttavien, mahdollisesti henkeä uhkaavien, sairauksien poissulku. Erotusdiagnoosi tehdään myös muiden väsymyksenä ilmenevien oireyhtymien tunnistamiseksi. Taudinmäärittelyyn on käytettävissä useita erilaisia kansainvälisiä diagnostisia kriteeristöjä. Kansallisia hoitosuosituksia tarvittaisiin yhdenmukaistamaan KVO-potilaiden nykyisellään kirjavaa diagnostiikkaa ja hoitoa Suomessa. Porrastettu fyysinen harjoittelu ja kognitiivis-behavioraalinen terapia ovat pitkään olleet ainoita hoitoja, joiden vaikuttavuudesta on kohtalaista näyttöä. Käytössä on myös lääkkeitä ja terapioita, joita on tutkittu vain hyvin vähän tai ei ollenkaan. Rintatolimodi ja rituksimabi ovat laskimonsisäisesti annosteltavia lääkeaineita, joilla näyttö KVO-potilaiden fyysisen toimintakyvyn parantajina on heikko. Sama pätee muun muassa suun kautta annosteltuun hydrokortisoniin, yrtilääkkeisiin ja ravintolisiin.

Avainsanat: krooninen väsymysoireyhtymä, somatisaatio, kirjallisuuskatsaukset, kyselytutkimus, etiologia, diagnostiikka, vaikuttavuus, hoitomenetelmät, kuntoutus

Sammandrag

Pasternack I, Remahl A, Ahovuo-Saloranta A, Isojärvi J, Mäkinen E. **Kroniskt trötthetssyndrom. Etiologi, diagnostik, behandling och rehabiliteringsinterventioner.** Helsingfors: FPA, Social trygghet och hälsa: rapporter 3, 2017. 76 s. ISBN 978-952-284-023-3 (pdf).

Detta är en studie om diagnostik och etiologi i fråga om kroniskt trötthetssyndrom samt effektiviteten av dess behandlingar. Metoderna som använts är systematisk litteraturoversikt och ett frågeformulär för läkare, försäkringsbolag och patientorganisationer. På grund av ämnets omfattning tog vi som utgångspunkt att vår systematiska litteraturoversikt skall baseras på publicerade systematiska litteraturoversikter, som vi vid behov kompletterar med nya originalstudier. Kvaliteten på litteraturoversikter och behandlingsstudier bedömdes och evidensstyrkan graderades separat för varje forskningsresultat. Med frågeformulären sökte vi mera information om vårdpraxisen i Finland. Arbetet utfördes mellan augusti 2015 och november 2016. Till riskfaktorerna för kroniskt trötthetssyndrom räknas traumatiska upplevelser, tidigare depression, hyperaktiv livsstil och strävan efter perfektion, men å andra sidan också inaktivitet eller undvikande av fysisk aktivitet. Immunförsvaret, det neuroendokrina systemet och det autonoma nervsystemet är inblandade i syndromets patofysiologi. Långvarig stress verkar spela en viktig medlarroll. Uteslutande av andra, potentiellt livshotande sjukdomar som orsakar trötthet är en viktig del av diagnostiken i fråga om kroniskt trötthetssyndrom. Differentialdiagnoser omfattar identifiering av andra syndrom som förekommer med trötthet. Det finns en mängd internationella diagnoskriterier för kroniskt trötthetssyndrom. Nationella riktlinjer för behandlingen behövs för att harmonisera den nuvarande brokiga diagnostiken och behandlingen i Finland. Graderad motionsbehandling och kognitiv beteendeterapi har länge varit de enda behandlingsformerna för vilka evidensen för effektiviteten är graderad som måttlig. Mediciner och terapier som har studerats mycket lite eller inte alls är också i bruk. Två intravenöst doserade läkemedel, rintatolimod och rituximab, har svag evidensstyrka för förbättring av fysisk funktion. Detsamma gäller bland annat administration av peroralt hydrokortison, några växtbaserade läkemedel eller kosttillskott.

Nyckelord: kroniskt trötthetssyndrom, somatisering, litteraturoversikter, enkätundersökning, etiologi, diagnostik, effektivitet, behandlingsmetoder, rehabilitering

Summary

Pasternack I, Remahl A, Ahovuo-Saloranta A, Isojärvi J, Mäkinen E. **Chronic fatigue syndrome. Aetiology, diagnostics, treatment and rehabilitation interventions.** Helsinki: The Social Insurance Institution of Finland, Social security and health reports 3, 2017. 76 pp. ISBN 978-952-284-023-3 (pdf).

This is a study of the diagnostics, aetiology and effectiveness of treatments for chronic fatigue syndrome (CFS). The methods used are systematic literature review and a survey. Given the scale of the topic, we started by analysing published systematic literature reviews and, when applicable, added information obtained from recent original research. The quality of the reviews and clinical trials were assessed, and the level of evidence graded by outcome. Information about care practices in Finland was obtained with a brief questionnaire sent to CFS patients and their doctors. Our study was conducted in the period between August 2015 and November 2016. Risk factors for chronic fatigue syndrome include traumatic experiences, previous depression, hyperactive lifestyle and the pursuit of perfection, on the one hand, and inactivity or avoidance of physical activity, on the other. The immune system, the neuroendocrinological system and the autonomic nervous system are involved in the pathophysiology of the syndrome, and chronic stress seems to have an important mediating role. The exclusion of other possible causes of fatigue, such as potentially life-threatening diseases, is essential in the diagnosis of chronic fatigue disease. Differential diagnosis is also carried out to identify other syndromes presenting with fatigue. There are several international diagnostic criteria for chronic fatigue syndrome. National treatment guidelines are needed to harmonize the currently varied diagnostic practices and treatment of CFS patients in Finland. Graded exercise therapy and cognitive behavioral therapy have long been the only treatments for which there is moderate evidence of effectiveness. There are also medicines and therapies in use about which there is little, if any, evidence. Rintatolimod and rituximab are intravenously administered drugs which may improve physical function of patients with chronic fatigue syndrome, but the level of evidence is low. The same applies to administration of, e.g., oral hydrocortisone, herbal medicines and food supplements.

Keywords: chronic fatigue syndrome, somatization, literature reviews, questionnaire study, aetiology, diagnostics, effectiveness, therapeutics, rehabilitation

Alkusanat

Tämä raportti on katsaus kroonisen väsymysoireyhtymän (KVO) etiologiaan, diagnostiikkaan ja hoitokeinojen vaikuttavuuteen. Käsittelytapana on systemaattinen kirjallisuuskatsaus, jota on täydennetty suppealla potilaille, lääkäreille sekä kuntoutuksen ja työkyvyttömyyden maksajille (Kela ja työeläkevakuuttajat) suunnatulla kyselyllä. Eettistä lupaa ei tarvittu.

Suomessa ei ole kansallista suositusta kroonisen väsymysoireyhtymän diagnostiikasta ja hoidosta. Osittain siitä syystä potilaiden hoito on kirjavaa, ja korvaushakemusten perusteella on epäilty, että KVO-potilaille tehdään Suomessa paljon aiheettomia diagnostisia tutkimuksia. Myös hoitokäytännöt vaihtelevat ja yksittäisten lääkäreiden hoitovalintoja on kyseenalaistettu Suomessa. Käytössä on vakiintuneen aseman saaneiden hoitomuotojen, kuten fysioterapioiden ja psykoterapioiden, lisäksi kokeellisia hoitomuotoja, joita ei ole juuri tutkittu. Toisaalta vaikeastikin oireilevat potilaat voivat jäädä ilman asianmukaista hoitoa. KVO-potilaiden hoito on luonteeltaan moniammatillista ja siinä tarvitaan monta lääketieteen erikoisalaa. Kansallisesti sovittuja hoitoketjuja, työnjakoa tai hoidon porrastusta ei kuitenkaan ole. Virallisten hoitopolkujen puuttuessa potilaat saattavat herkemmin hakeutua uskomushoitoihin, joista voi olla enemmän haittaa kuin hyötyä.

Tämän raportin tarve syntyi Kelan työkyvyttömyyseläkeryhmässä, jossa todettiin KVO-potilaiden etuushakemusten määrän selvästi lisääntyneen. Tutkittua tietoa todettiin tarvittavan kroonisen väsymysoireyhtymän diagnoosi- ja hoitokäytäntöjen asianmukaisuuden arvioinnin tueksi. Raportti ei ole tarkoitettu kannanotoksi siihen, mikä on kroonisen väsymysoireyhtymän asianmukainen hoito Suomessa, vaan tietolähteeksi ja pohjaksi keskusteluille yhtenäisemmistä hoitokäytännöistä.

Raportin toteuttajaksi valittiin Kelan vuoden 2015 kohdennetussa haussa kilpailutuksen perusteella terveydenhuollon menetelmien arviointiin keskittyvä yritys Summaryx Oy Helsingistä. Tutkimusrahoitus perustuu lain Kansaneläkelaitoksen kuntoutusetuuksista ja kuntoutusrahaetuuksista (566/2005, myöhemmin KKRL) 12 §:ään. Hanke toteutettiin elokuun 2015 ja marraskuun 2016 välisenä aikana. Hankkeen alussa käytiin aiheen rajauksesta ja raportin sisällöstä keskustelua Kelan asiantuntijoiden ja Summaryxin välillä. Keskustelujen perusteella muokattiin tarjouskilpailussa olutta alustavaa tutkimussuunnitelmaa ja hyväksyttiin se. Mukana keskusteluissa olivat Kelasta Ilona Autti-Rämö, Kyösti Haukipu-

ro, Lauri Keso ja Hannu Vanhanen. Sama asiantuntijatiimi avusti kyselyiden muotoilussa. Tiivistelmä tutkimussuunnitelmasta lähetettiin nähtäväksi potilasjärjestö Suomen CFS-yhdistykselle sekä niille lääkäreille ja vakuutusyhtiöiden henkilöille, jotka olivat vastanneet suostuvansa kyselyymme. Kiitämme kaikkia vastaajia hyödyllisistä vastauksista, joilla oli oleellinen merkitys suomalaisen hoitokäytäntöjen hahmottamisessa.

Raportin ensimmäinen versio lähetettiin kesäkuussa 2016 kommentoitavaksi Kelan asiantuntijoille Katariina Kallio-Laineelle, Lauri Kesolle, Anneli Lauhiolle, Tanja Laukkalalle ja Kristiina Saajolle. Raporttia esiteltiin Sosiaalilääketieteen neuvottelukunnan kokouksessa syyskuussa 2016, ja kokouksen jälkeen Annikka Kalliokoski lähetti tärkeää lisätietoa rintatolimodi-lääkkeestä. Kiitos kaikille asiantuntijoille aktiivisesta palautteesta.

Kiitos raportin tekemisestä kuuluu Summaryxin kokeneelle tiimille, johon lisäksi kuuluivat informaatikko Jaana Isojärvi sekä tutkijalääkärit Anneli Ahovuo-Saloranta sekä Eeva Mäkinen. Summaryxin junioritutkijana systemaattisen katsauksen metodologia oli menestyksellisesti oppimassa terveystieteiden maisteri Anni Remahl. Ilman Kelan edellä nimettyjen asiantuntijoiden, vertaisarvioijien sekä tutkimusjulkaisujen toimituskunnan ja julkaisutoimituksen rakentavaa panosta raportin relevanssi ja laatu olisivat oleellisesti kärsineet. Tärkeää lisätietoa Suomen hoitokäytännöistä saimme potilasjärjestöltä, lääkäreiltä ja maksajien edustajilta. Kiitos heillekin tärkeästä panostuksesta ja vaivannäöstä.

Helsingissä maaliskuussa 2017

Iris Pasternack

Sisältö	
1 Johdanto	10
2 Aineisto ja menetelmät	11
2.1 Ensimmäinen kirjallisuushaku	11
2.2 Kysely.....	12
2.3 Toinen kirjallisuushaku.....	12
2.4 Laadun ja näytönasteen arviointi	12
3 Tulokset	14
3.1 Oireiden ja toimintakyvyn kuvaus.....	14
3.2 Ennuste.....	15
3.3 Diagnostiikka	15
3.3.1 Taudinmääritys	15
3.3.2 Kriteeristöjen kuvaus	18
3.3.3 Kriteeristöjen käytettävyys ja laatu.....	20
3.3.4 Laboratoriokokeet	21
3.3.5 Oirekyselyt.....	22
3.3.6 Erotusdiagnostiikka	22
3.3.7 Samanaikaissairaudet	23
3.3.8 Diagnostiikan haasteita.....	24
3.3.9 Suomalaiset diagnoosikäytännöt.....	27
3.4 Esiintyvyys.....	28
3.5 Etiologia.....	29
3.5.1 Riskitekijät.....	30
3.5.2 Patofysiologia	33
3.6 Hoito.....	35
3.6.1 Psykologiset interventiot	39
3.6.2 Porrastettu fyysinen harjoittelu.....	42
3.6.3 Muut fysioterapiat.....	44
3.6.4 Lääkehoidot.....	45
3.6.5 Yrttilääkkeet, homeopatia ja ravintolisät	48
3.6.6 Ravitseminen	49
3.6.7 Hoitoprosessi.....	49
3.7 Hoidon tehoon vaikuttavat tekijät.....	51
3.7.1 Demografiset tekijät.....	51
3.7.2 Sairauteen liittyvät tekijät.....	51
3.7.3 Potilaan elämäntapoihin ja asenteisiin liittyvät tekijät.....	52
3.7.4 Hoitoon liittyvät tekijät	52
3.7.5 Läheisiin liittyvät tekijät	54

4 Pohdinta	55
5 Päätelmät	58
Lähteet	59
Liiteluettelo	76

1 Johdanto

Krooninen väsymysoireyhtymä (KVO) on toiminnallinen oireyhtymä, jonka keskeinen oire on pitkäkestoinen väsymys, joka ei selity muilla sairauksilla eikä parane levolla. Tyypillisiä ovat myös kivut, autonomisen hermoston oireet ja kognitiiviset vaikeudet sekä oireilun aaltoileva luonne. Tilaan liittyy usein myös sosiaalista eristäytymistä ja lisääntyviä poissaoloja työstä. Oireisto voi pahimmillaan olla invalidisoiva. Samankaltaisia, alkuperältään tuntemattomia, toiminnallisia oireyhtymiä ovat muun muassa fibromyalgia, ympäristöyliherkkyys ja ärtyvän suolen oireyhtymä, joiden keskeiset oireet ja riskitekijät ovat usein samoja kuin kroonisessa väsymysoireyhtymässä. Monet raportin tuloksista lienevätkin osittain sovellettavissa muihin toiminnallisiin oireyhtymiin.

Kroonisen väsymysoireyhtymän diagnostiikkaan ei ole tarjolla spesifistä testiä, vaan muiden väsymystä aiheuttavien sairauksien sulkeminen pois on diagnostiikan kulmakivi. KVO-potilaille tehdään kuitenkin Suomessa paljon aiheettomia diagnostisia tutkimuksia, mikä on havahduttanut maksajat monin paikoin. Hoitoon ja kuntoutukseen käytetään fysioterapiaa ja psykoterapiaa sekä erilaisia, yleensä kokeellisia lääkehoitoja. Hoitokäytännöt vaihtelevat ja yksittäisten lääkkeiden valintoja on kyseenalaistettu Suomessa. Vaikeastikin oireilevat potilaat voivat jäädä ilman asianmukaista hoitoa. Kansallisia sovittuja hoitoketjuja, työnjakoa tai hoidon porrastusta ei ole. Virallisten hoitopolkujen puuttuessa potilaat hakeutuvat uskomushoitoihin, joista saattaa olla haittaa.

Tämän raportin tarve havaittiin Kelassa, kun KVO-potilaiden etuushakemusten määrä oli selvästi lisääntynyt. Tutkittua tietoa todettiin tarvittavan kroonisen väsymysoireyhtymän diagnoosi- ja hoitokäytäntöjen asianmukaisuuden arvioinnin tueksi. Raportti ei ota kantaa siihen, mikä on kroonisen väsymysoireyhtymän asianmukainen hoito Suomessa, mutta se voi toimia pohjana keskusteluille yhtenäisemmistä hoitokäytännöistä.

2 Aineisto ja menetelmät

Raporttiin on koottu julkaistu tutkimustieto kroonisen väsymysoireyhtymän diagnostiikasta, etiologiasta, epidemiologiasta ja hoidosta tai kuntoutuksesta. Perusmenetelmänä on systemaattinen kirjallisuuskatsaus. Aiheen laajuuden vuoksi liikkeelle lähdettiin julkaistuista laadukkaista kliinisistä hoitosuosituksista, menetelmänarviointiraporteista ja systemaattisista kirjallisuuskatsauksista. Näistä saatava tiivistetty tieto otettiin pohjaksi ja sitä täydennettiin uusilla alkuperäistutkimuksilla. Tarkastelu rajattiin aikuisiin: mukaan otetuissa tutkimuksissa pääosa tutkittavista oli yli 18-vuotiaita. Tutkimuskysymykset ovat:

1. Miten krooninen väsymysoireyhtymä diagnosoidaan Suomessa ja kansainvälisesti?
2. Mitä tiedetään kroonisen väsymysoireyhtymän yleisyydestä (ilmaantuvuus, esiintyvyys), tautikuormasta (haittaavuus), luonnollisesta kulusta, tautikirjosta, riskitekijöistä sekä sairauden synnystä ja kehityksestä
3. Mitä tiedetään hoito- ja kuntoutusinterventioiden vaikuttavuudesta?
4. Mitä tiedetään tekijöistä, jotka muokkaavat hoito- ja kuntoutusinterventioiden vaikuttavuutta?

2.1 Ensimmäinen kirjallisuushaku

Ensimmäinen kirjallisuushaku tehtiin elokuussa 2015 seuraavista viitetietokannoista: Cochrane Database of Systematic Reviews, Centre for Reviews and Dissemination (Health Technology Assessment HTA ja Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness DARE), Medline, Cinahl, PsycInfo, Ohtanen, Theseus, Medic, GIN International Guideline Library ja National Guideline Clearinghouse. Haku rajattiin viimeisen kymmenen vuoden aikana julkaistuihin kroonisen väsymysoireyhtymän epidemiologiaa, etiologiaa, diagnostiikkaa ja hoitoa koskeviin hoitosuosituksiin, järjestelmällisiin katsauksiin, meta-analyyseihin sekä terveydenhuollon menetelmien arviointiraportteihin. Hakustrategiat ovat liitteessä 1. Lisäksi kartoitettiin Terveystietokannasta Lääkärin käsikirjan ohjeet ja muu kotimainen suosituskirjallisuus. Ensimmäinen haku viitetietokantoihin tuotti 198 viitettä, joista 87 hylättiin tiivistelmätekstin perusteella. Syynä hylkäykselle olivat väärä sairaus tai ongelma (n = 45), lapsiin kohdistuva tutkimus (n = 7), alkuperäistutkimus tai vanhempi katsaus aiheesta, josta oli olemassa myös selvästi uudempi systemaattinen katsaus (n = 16), kuvailuva yleisartikkeli, tiivistelmä, tutkimussuunnitelma, kommentti (n = 15) tai kaksoiskappale (n = 4).

Kaksi arvioijaa (IP ja AR) kävi läpi viitelistöjen otsikot ja tiivistelmät ja merkitsi omat arvionsa hylkäämisistä ja niiden perusteluista. Erimielisyyksistä keskusteltiin ja päädyttiin konsensukseen hylkäämisestä tai hyväksymisestä. Hyväksytyt viitteet lajiteltiin neljään luokkaan: etiologiaa ja epidemiologiaa koskevat artikkelit, diagnostiikkaa koskevat, hoitoa koskevat ja hoidon tehoon vaikuttavia tekijöitä koskevat artikkelit. Artikkelit jaettiin työryhmässä kunkin osa-alueen tutkijalle.

2.2 Kysely

Koska suomalaisista hoitokäytännöistä ei löytynyt tutkittua tietoa, teimme suppean kyselyn, jonka lähetimme 24:lle erikoissairaanhoidon ylilääkärille (fysiatrია, neurologia, sisätaudit, infektiosairaudet, psykiatria) jokaiseen viiteen yliopistosairaalaan, työterveyslääkäreille keskitetysti Suomen Työterveys ry:n kautta, eläkevakuutuslaitoksille (Ilmarinen, Varma, Elo, Keva, Kela) sekä potilasjärjestölle (Suomen CFS-yhdistys). Vastauksia saatiin erikoissairaanhoidosta 10, työterveyshuollosta 3, vakuutusyhtiöiltä 3 sekä potilasjärjestöltä 8. Osa lääkäreistä tutki ja hoiti vain muutaman KVO-potilaan vuodessa ja osalla taas KVO-potilaita oli lähes viikoittain. Kyselyn kysymykset ovat liitteessä 2. Kyselyä ei vastaajien vähäisen määrän vuoksi analysoitu kvantitatiivisesti. Tarkoituksena oli lähinnä saada tietoa diagnostiikan ongelmista sekä käytetyistä hoidoista Suomessa.

2.3 Toinen kirjallisuushaku

Ensimmäisen kirjallisuushaun ja kyselyn tulosten perusteella laadittiin lista kroonisen väsymysoireyhtymän hoitointerventioista, jotka joko olivat satunnaistettujen hoitokokeiden perusteella lupaavia tai sellaisia, joita suomalaiset potilaat tai ammattilaiset olivat kyselyssä maininneet käyttävänsä. Toinen kirjallisuushaku, joka kohdistui edellä mainittuun listaan hoitointerventioista, tehtiin marraskuussa 2015 Centre for Reviews and Dissemination (Health Technology Assessment HTA ja Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness DARE) -tietokannassa. Hakuja tehtiin erikseen seuraaville interventioryhmille: behavioraaliset, fysioterapia ja konehoidot, liikunta sekä lisäravinteet ja yrtilääkintä. Toisen kirjallisuushaun hakustrategiat ovat liitteessä 1. Haku tuotti 370 viitettä, joista 230 hylättiin tiivistelmätekstin perusteella. Syynä hylkäykselle olivat väärä sairaus tai ongelma (n = 87), lapsiin kohdistuva tutkimus (n = 10), alkuperäistutkimus tai vanhempi katsaus aiheesta, josta oli selvästi uudempi systemaattinen katsaus (n = 4), kuvaileva yleisartikkeli, tiivistelmä, tutkimussuunnitelma, kommentti (n = 22) tai kaksoiskappale (n = 107). Tarkistushaku tehtiin lokakuussa 2016 Medline-tietokannassa, mutta se ei tuottanut lisää satunnaistettuja hoitotutkimuksia.

2.4 Laadun ja näytönasteen arviointi

Systemaattisten katsausten laatu arvioitiin AMSTAR-työkalulla (Shea ym. 2007). Laatuarvioinnin tulokset ovat liitteessä 3. Hoitoa koskevien tutkimusten tuli olla satunnaistettuja kontrolloituja kokeita. Satunnaistettujen hoitokokeiden laatua arvioitiin Cochrane Risk Of Bias -työkalulla (Cochrane handbook 2011) tai käytettiin katsauksen tekijöiden käyttämää valmista laadunarviointia. Laatuarvioinnin tulokset ovat liitteessä 4. Tutkimustulosten näytönaste arvioitiin tulosmuuttujittain soveltaen GRADE-työkalua (Grade Working Group) huomioiden seuraavat tekijät: tutkimuksen laatu, tulosten epäyhtenäisyys, tulosten epäsuoruus, tulosten epätarkkuus sekä julkaisuharha. Näytönaste luokiteltiin neliportaisesti: näyttö hyvin heikko, heikko, kohtalainen tai vahva suomalaisten hoitosuosittelujen käytäntöjen mukaisesti (Jousi-

maa ym. 2010). Jos katsauksessa oli määritelty näytönasteluokitukset tulosmuuttujittain, käytettiin niitä sellaisenaan. Diagnostiikkaa ja epidemiologiaa koskeville tutkimuksille ei tehty muodollista laadunarviointia, mutta metodisia laatuasioita, kuten tutkimuksen kokoa, tutkimustyyppiä ja sekoittavien tekijöiden huomiointia, kommentoitiin tarvittaessa tekstissä. Aineisto analysoitiin kvalitatiivisin menetelmin.

3 Tulokset

3.1 Oireiden ja toimintakyvyn kuvaus

Väsymys, väsyvyys ja toimintakyvyn heikentymä ovat kroonisen väsymysoireyhtymän tärkeimmät oireet. Väsymyksellä tarkoitetaan rasituksen aiheuttamaa toimintakyvyn heikentymistä ja siihen liittyvää subjektiivista uupumisen tunnetta (Fischler 1999). Fyysinen väsymys näkyy kyvyttömyytenä ylläpitää voimantuottoa ja psyykinen väsymys heikkoutena selviytyä ajattelua vaativista tehtävistä. Väsyvyys tarkoittaa taipumusta joutua väsymyksen valtaan pieninkin psyykkisen tai fyysisen rasituksen jälkeen (Carruthers ym. 2011). Väsymys voi alkaa nopeasti, esimerkiksi infektion jälkeen, tai hitaasti, pidemmän ajan kuluessa. Krooniseen väsymysoireyhtymään liittyy usein myös flunssan kaltaisia oireita, unihäiriöitä ja ilman elimellistä syytä ilmeneviä kipuja. Muita yleisiä oireita ovat aamujäykkyys, vatsan turpoaminen, ripuli, silmien tai suun kuivuus, korvien humina, huimaus, sydämen rytmihäiriöt, pahoinvointi, yöhikoilu, alkoholi-intoleranssi ja painon lasku (Fukuda ym. 1994).

Epidemiologisissa tutkimuksissa kroonisen väsymysoireyhtymän oireiden alkamisikä on keskimäärin 29–35 vuotta, potilaat olivat oireilleet 3–9 vuotta ennen tutkimusajankohtaa ja esiintyvyys oli tavallisinta 40–49 vuoden iässä (Health Council of the Netherlands 2005). Epidemiologisten tutkimusten mukaan enemmistö KVO-potilaista on naisia: naisten osuus vaihtelee tutkimuksissa 63:n ja 75 prosentin välillä (Jason ym. 1999; Afari ja Buchwald 2003; Gallagher ym. 2004; Reeves ym. 2007; Nacul ym. 2011). Naisilla oireet ovat keskimäärin vaikeampia kuin miehillä ja toimintakyky heikentyneempi (Afari ja Buchwald 2003; Ross ym. 2004). Kroonisen väsymysoireyhtymän oireet aaltoilevat ennakoimattomasti ja potilailla on vuoroin hyviä ja huonoja päiviä. KVO-potilaiden elämänlaatu on tutkimuksissa mitattuna ollut selkeästi huonompi kuin väestössä keskimäärin (Hardt ym. 2001; Rakib ym. 2005; Falk Hvidberg ym. 2015).

Suurin osa KVO-potilaista valittaa kognitiivisten taitojen, kuten huomiokyvyn, heikentymistä, keskittymisvaikeuksia ja muistiongelmia. He myös kokevat liikkumisen ja muun aktiivisuuden suuremmaksi ponnistukseksi kuin terveet verrokkit. Tutkimusten mukaan potilaat kuitenkin aliarvioivat sekä kognitiivisia että fyysisiä kykyjään (Fulcher ja White 2000; Working Group of the Royal Australasian College of Physicians 2002; Afari ja Buchwald 2003). Testien perusteella on arvioitu, että KVO-potilailla on tyypillisesti kohtalaisia vaikeuksia tiedon prosessointinopeudessa, oppimisessa ja työmuistin toiminnassa (Michiels ja Cluydts 2001).

On helppo kuvitella, että väsymys, kipu ja kognitiiviset ongelmat, jotka ovat kroonisen väsymysoireyhtymän tyypioireita, rajoittavat herkästi aktiivisuutta ja sosiaalisia suhteita. Tutkimuksissa onkin todettu, että KVO-potilaiden toimintakyky ja hyvinvointi mitattuna SF-36-mittarilla on heikompi kuin terveillä verrokeilla tai masennuspotilailla (Buchwald ym. 1996; Komaroff ym. 1996). KVO-potilaiden työkykyä

mittaavista tutkimuksista voi todeta, että suurin osa niihin osallistuneista potilaista oli työelämän ulkopuolella (Ross ym. 2004). Lääkärit kuvailevat, että oireiden ollessa vaikeimmillaan KVO-potilaat eivät pysty puhumaan tai seisomaan edes muutama minuuttia vaan ovat makuulla suurimman osan vuorokaudesta (Leppävuori 2006; Ruuskanen ja Salokangas 2015). Potilaat saavat apua arkipäivän toimintoihinsa useimmiten perheenjäseniltään. Yksin asuvilla ihmisillä esiintyykin enemmän vaikeuksia arkipäivän toimissa verrattuna parisuhteessa tai perheensä kanssa eläviin. (Health Council of the Netherlands 2005.)

3.2 Ennuste

1990-luvun lopulla tehty pitkittäistutkimuksista koostuva systemaattinen katsaus toteaa, että vajaa 10 prosenttia aikuisista KVO-potilaista saavuttaa sairastumista edeltävän toimintakykynsä (Joyce ym. 1997). Hieman tuoreemmassa katsauksessa vastaava luku (mediaani) on 5 prosenttia, tosin tutkimusten kesken oli vaihtelua (Cairns ja Hotopf 2005). Vain harva toipuu kokonaan, mutta selvästi useampi, tutkimusten mukaan vajaa puolet, saa ajan mittaan lievitystä oireisiinsa lääkärin seurannassa (Cairns ja Hotopf 2005; Koch ym. 2009a; Brown ym. 2012). Lapset ja nuoret näyttävät toipuvan aikuisia nopeammin, heistä yli puolet paranee kuuden kuukauden aikana (Smith ym. 2014). Hiljan ilmestyneessä brittitutkimuksessa todettiin KVO-potilaiden itsemurhariskin olevan suurempi kuin iän ja sukupuolen perusteella vakioidussa vertailuväestössä (Roberts ym. 2016). Tietolaatikossa (s. 16) kuvataan tarkemmin yksittäisten ennustetta käsittelevien tutkimusten sisältöä.

3.3 Diagnostiikka

3.3.1 Taudinmääritys

Kirjallisuudessa löytyi yhdeksän diagnostista kriteeristöä, joista kukin määrittelee KVO-potilaan hieman eri tavoin (taulukko 1, s. 17). Yhteistä kaikille on kriteerien perustuminen oireisiin sekä se, että diagnoosi edellyttää muiden mahdollisten sairauksien sulkemisen pois. Osa kriteeristöistä nimeää diagnoosin myalgiseksi enkefalomyeliitiksi (ME), mikä korostaa oireiston oletettua neurologista alkuperää, toiset taas käyttävät diagnoosista nimeä *chronic fatigue syndrome* (CFS) tai edellisten yhdistelmää (CFS/ME).

Kroonisella väsymysoireyhtymällä ei ole yhtä vakiintunutta koodia kansainvälisessä ICD-tautiluokituksissa. Etiologian epäselvyyden ja oireiden moninaisuuden vuoksi käytössä on monen eri erikoisalan koodeja ja niiden käyttö vaihtelee diagnoosin tekijän erikoisalan tai orientaation mukaan. WHO:n ICD-10-tautiluokituksen koodeista käytössä ovat neurologisten sairauksien koodi G93.3 'virusinfektion jälkeinen väsymysoireyhtymä' ja psykiatrisista diagnooseista koodit F48.0 'neurastenia' ja F45.0 'somatisaatiohäiriö' (THL 2012). Neurologista diagnoosikoodia käytetään riippumatta siitä, onko sairautta edeltänyt virusinfektio (tieto on peräisin tekemästämme kyselestä). Neurastenia-diagnoosia käytettäessä tulee ensin sulkea pois masennusjakson

tai ahdistuneisuushäiriön mahdollisuus. Diagnoosille keskeisiä ovat potilaan keskittyminen omaan heikkouteensa ja väsymykseensä sekä tunne fyysisestä ja henkisestä tehottomuudesta. Somatisaatiohäiriö-diagnoosia käytettäessä keskiössä ovat potilaan fyysiset oireet ja huoli ruumiillisen sairauden olemassaolosta (tiedot peräisin Kelan asiantuntijoiden kommentteista).

Kroonisen väsymysoireyhtymän ennuste tutkimusten mukaan

Cairnsin ja Hotopfin systemaattisessa katsauksessa on 14 eripituista kroonisen väsymysoireyhtymän ennustetta tarkastelevaa aikuisten seurantatutkimusta (Cairns ja Hotopf 2005, liite 5). Tutkimukset on tehty pääosin erikoissairaanhoidon potilaille, joilla taudinkuva on todennäköisesti ollut seurannan alussa suhteellisen vaikea. Mukana ei ole suomalaista aineistoa. Tutkimuspotilaista keskimäärin 7 prosenttia parantui oireistaan täysin seuranta-aikana, 40 prosenttia parantui osittain ja 5–20 prosentilla oireet olivat vaikeutuneet. Huonomman ennusteen riskitekijöitä olivat voimakkaampi väsymys seurannan alussa sekä potilaan oma kokemus oireiden hallitsemattomuudesta ja sairauden somaattisuudesta. Töihin palasi 8–30 prosenttia tutkimuksiin osallistuneista potilaista.

Cairnsin ja Hotopfin katsausta tuorempi on hollantilaistutkimus, jossa yleislääkärin hoidossa olevia, selittämättömistä oireista kärsiviä potilaita ($n = 444$) tutkittiin kyselyin ja analysoimalla sairauskertomuksia (Koch ym. 2009a). Kaksi kolmasosaa potilaista kärsi kroonisesta väsymyksestä. Vuoden kuluttua ensitapaamisesta 43 prosenttia potilaista kärsi samoista vaivoista kuin ensitapaamisella. Näistä noin puolet oli saatu selvitettyä ja toinen puoli oli edelleen vailla diagnoosia. Elämänlaatu ei ollut muuttunut vuoden aikana. Miehillä vaivat hävisivät tai saivat selityksen useammin kuin naisilla. Joka viidennellä potilaalla osoittautui olevan joku somaattinen, ei henkeä uhkaava sairaus. Selittämättömät oireet jatkuivat useammin potilailla, joilla oireet olivat kestäneet pisimpään ennen lääkärin ensitapaamista.

Yhdysvaltalaisutkimuksessa lähestyttiin KVO-potilaita kyselyin 25 vuotta diagnoosin teon jälkeen (Brown ym. 2012). Kahdestakymmenestäviidestä KVO-potilaasta vain viisi ilmoitti sairastavansa kyseistä sairautta enää. Heillä oli kuitenkin yhtä paljon oireita ja toimintakyvyyttömyyttä kuin niillä, joilla KVO-diagnoosi oli yhä voimassa. Tutkimuksessa arvioitiin, että suuri osa KVO-diagnoseista jää pois käytöstä vuosien varrella, vaikka henkilöt eivät saavutakaan sairastumista edeltävää oireettomuutta.

Taulukko 1. Yhteenvedo kroonista väsymysoireyhtymää koskevan yhdeksän diagnostisen kriteeristön sisällöstä.

Kriteeristö ja viite	Käytetty nimi	Yleistila				Neurologiset ja neurokognitiiviset oireet/löydökset				Neuroendokriiniset ja immunologiset oireet/löydökset				Muiden elinjärjestelmien oireet/löydökset								
		Väsymys tai väsymys	Yhtäkertainen tai uusi oire	Päivittäisten toimintojen vaikeutuminen	Lihashäikkous	Lihaskivut	Rastituksen jälkeinen huonovointisuus	Päänsärky uutena oireena	Nivelkivut	Unihäiriöt	Neurologiset tai neuropsykiatriset oireet/löydökset	Muistin tai kognitiivisten toimintojen heikkeneminen	Tasapainohäiriöt	Autonomisen hermoston oireet/löydökset	Kuume tai vilunväristykset	Kurkkukipu	Artstavat immusolmukkeet	Neuroendokriiniset oireet/löydökset	Immunologiset oireet/löydökset	Sydän ja verenkierroelinten oireet/löydökset	Hengityselimistön oireet/löydökset	Ruansultausjärjestelmän oireet/löydökset
IOM (IOM 2015)	SEID	x	x	> 6 kk		x			x		x								x ^a			
ICC (Carruthers ym. 2011)	ME					x			x ^c	x ^c	x ^c									x ^e	x ^e	x ^e
Uusitut kanadalaiset (Jason ym. 2010)	ME/CFS	≥ 6 kk			x				x		x									x ^f		
CDC Reeves (Reeves ym. 2005)	CFS	≥ 6 kk	x			x	x	x	x													
Kanadalaiset (Carruthers ym. 2003)	ME/CFS	≥ 6 kk	x			x	x	x	x	x	x										x	
London (Dowsett ym. 1994)	ME	x							x ⁷	x ⁷	x ⁷	x										
CDC Fukuda (Fukuda ym. 1994)	CFS	≥ 6 kk				x	x	x	x	x	x											x
Oxford (Sharpe ym. 1991)	CFS	≥ 6 kk tai > 50 % ajasta	x	x							x											
CDC Holmes (Holmes ym. 1988)	CFS	≥ 6 kk	x	≥ 50 %	x	x	x	x	x	x												

^a Ortoastaattinen intoleranssi; ^b Ainakin yksi näistä; ^c Lämmönsäätelyn häiriö; ^d Ainakin yksi näistä; ^e Ainakin yksi näistä; ^f Ainakin yksi näistä; ^g Ainakin yksi näistä; CDC = Centers for Disease Control and Prevention; CFS = Chronic fatigue syndrome; IOM = Institute of Medicine; ME = Myalgic encephalomyelitis; SEID = Systemic exertion intolerance disease.

3.3.2 Kriteeristöjen kuvaus

Jo 1800-luvun lopulla kuvasi amerikkalainen neurologi Beard (1839–1883) tilan, jota hän kutsui neurasteniaksi (Morris ja Maes 2013a). Siihen kuului henkinen ja fyysinen väsymys, lihasheikkous, masennus, impotenssi, yleinen huonovointisuus, autonomisen hermoston oireet, huimaus ja pyörtyily, unettomuus ja voimakkaat päänsäryt. Beard piti näitä oireita keskushermostoperäisinä ja epäili viruksien olevan osallisia taudin synnyssä. 1930-luvun Euroopassa ilmeni lääkäreille aiemmin tuntematon tauti, jota alkuun pidettiin poliona ja jota kutsuttiin epideemiseksi neuromyasteniaksi (Parish 1978). Tutkittuaan tarkemmin potilastapauksia useissa maissa Acheson määritteli vuonna 1959 myalgisen enkefalomyeliitin (ME) tilaksi, jolle on ominaista suhteellisen äkillisesti alkaneet lihaskivut, päänsärky, puutumisoireet, lihaskouristukset, masentunut mieliala sekä normaali tai hieman kohonnut ruumiinlämpötila (Acheson 1959). Tätä määritelmää hioi edelleen Ramsay ME:n diagnostiseksi kriteereiksi (Ramsay 1981). Ramsayn määritelmä korosti sitä, että oireet tyypillisesti pahenevat fyysisen tai kognitiivisen rasituksen jälkeen. Kriteereihin lisättiin myös virusperäisyys ja se, että tauti voi alkaa äkisti tai vähitellen. Ramsay katsoi ME:n olevan ensisijaisesti neurologinen sairaus, vaikka myös muiden elinjärjestelmien oireilu oli tyypillistä. Taudin todettiin olevan krooninen ja siihen liittyy ennakoimattomia pahenemis- ja paranemisvaiheita.

Kroonisen väsymysoireyhtymän virusalkuperää on pidetty vahvana, mikä näkyy väsymysoireyhtymistä kautta vuosikymmenten käytetyistä nimityksistä, sellaisista kuin postviraalinen väsymys, krooninen Epstein-Barrin oireyhtymä ja krooninen mononukleosi. Akureyrin tauti viittaa epidemian kaltaisesta ilmenneeseen väsymysoireyhtymään. Useimmat nimet ovat jääneet historiaan. Enkefalomyeliitti-nimitystä pidettiin jo varhain epäonnistuneena, sillä se viittaa keskushermoston tulehdustilaan, mistä ei kuitenkaan ole näyttöä. Vuonna 1988 otettiin käyttöön pääasiallista oiretta korostava nimitys krooninen väsymysoireyhtymä (*chronic fatigue syndrome*, CFS) (Holmes ym. 1988). Asialla oli tuolloin Yhdysvaltain tartuntatautivirasto Centre for Disease Control and Prevention (CDC). CDC päivitti diagnostiset kriteerit vuonna 1994, jolloin ne väljenivät huomattavasti (Fukuda ym. 1994). Alkuperäisestä vuoden 1988 Holmesin kriteeristöä poistettiin rasituksen oireita pahentava vaikutus pakollisten oireiden listalta. Samoihin aikoihin brittipsykiatrit laativat oman ohjeistuksensa väsymysoireisten neurasteniapotilaiden hoitoon. Näin syntyivät Oxfordin diagnostiset kriteerit (Sharpe ym. 1991), jotka ovat vielä Fukudan kriteereitäkin väljemmät: väsymys on ainoa pakollinen oire diagnoosille, eikä neurologisia oireita edellytetä lainkaan.

Kun käytettiin Fukudan kriteeristöä, diagnosoitiin myös sellaisia potilaita, joiden tautimuoto oli lievempi. KVO-potilaiksi diagnosoidaan potilaita, joiden väsymys johtuu todennäköisemmin psykososiaalisesta stressistä tai psykiatrisesta häiriöstä. Siirtyminen vuoden 1988 Holmesin kriteereistä vuoden 1994 Fukudan kriteereihin merkitsi kroonisen väsymysoireyhtymän esiintyvyyden kasvua Yhdysvalloissa yli

20-kertaiseksi, alle 0,1 promillesta yli 0,2 prosenttiin (Morris ja Maes 2013a). Fukudan diagnostisia kriteereitä on käytetty tieteellisissä tutkimuksissa enemmän kuin muita diagnostisia kriteereitä (Brurberg ym. 2014). Tiedemaailman ulkopuolella nimitys *myalgic encephalitis* (ME) säilytti suosionsa. Syynä on luultavasti se, että ME viittaa selkeämmin fyysiseen sairauteen, mikä on eduksi muun muassa potilaiden näkökulmasta, kun taas nimen CFS katsotaan banalisoivan väsymystä ja vähättelevän potilaiden muita oireita. Potilasjärjestöt eri maissa ovat suosineet ME-nimeä ja monet asiantuntijapaneelit ja tutkijat ovat siirtyneet käyttämään yhdistelmäyhenteitä ME/CFS tai CFS/ME julkaisuissaan.

Vuonna 2005 julkaistiin uudet yhdysvaltalaiset diagnostiset kriteerit, niin sanotut Reevesin kriteerit, jotka kehiteltiin Fukudan vuoden 1994 kriteerien pohjalta (Reeves ym. 2005). Reevesin kriteerien havaittiin kuitenkin olevan ongelmalliset, sillä niiden mukaan KVO-diagnoosin saattoi saada ilman minkäänlaisia fyysisiä oireita. Vain 10 prosentilla Reevesin kriteerein KVO-potilaiksi diagnosoiduista lopulta oli krooninen väsymysoireyhtymä, ja masennuspotilaista 38 prosenttia diagnosoitiin virheellisesti KVO-potilaiksi. Reevesin kriteerien käyttö kasvatti kroonisen väsymysoireyhtymän esiintyvyyden kymmenkertaiseksi (noin 0,2 %:sta 2,5 %:iin) Fukudan kriteerien käyttöön verrattuna sekä Yhdysvalloissa että Britanniassa (Jason ym. 2009).

Samoihin aikoihin Reevesin kriteerien kanssa Kanadassa kehiteltiin myalgisen enkefalomyeliitin konsensuskriteerit (Carruthers ym. 2003). Ne valikoivat Fukudan kriteereihin verrattuna selkeästi enemmän potilaita, joilla on neurologisia ja neuropsykiatrisia oireita ja vähemmän psykiatrista komorbiditeettia (Jason ym. 2004). Ne tekivät rasituksessa pahenevan oireilun jälleen pakolliseksi kriteeriksi diagnoosille. Potilaiksi valikoituvien toimintakyky ja lihasvoima ovat kanadalaiskriteereillä myös selkeästi heikompia kuin Fukudan kriteerein valikoituvilla potilailla. Kriteerien kirjoittajat korostavat sitä, että diagnostiset kriteerit on tarkoitettu nimenomaan ME:n, ei CFS:n diagnostiikkaan. He haluavat rajata väsymysoirepotilaiden suuresta ja kirjavasta joukosta osajoukon, jolla rasitus pahentaa oireita ja jolla on neurologisia tai neuroimmunologisia oireita ja löydöksiä. Tämä osajoukko kantaisi diagnoosia ME erotukseksi heterogeenisemmasta ja monietiologisesta CFS-potilasjoukosta. On arvioitu, että jos Fukudan kriteerein valitut potilaat jaettaisiin kahteen ryhmään sen mukaan, pahentaako rasitus oireita vai ei, ryhmien koot olisivat suurin piirtein yhtä suuret (Maes ym. 2012).

Kanadalaiset päivittivät ME:n diagnostiset kriteerinsä seuraavalla vuosikymmenellä kansainvälisiksi kriteereiksi, joita kutsutaan joko nimellä Carrutherin kriteerit tai *International Consensus Criteria*, ICC (Carruthers ym. 2011). ICC-kriteerit keskittyvät vielä selkeämmin neurologisiin oireisiin kuin edeltäjänsä ja kuuden kuukauden odotusajasta diagnoosin varmentamiseksi luovuttiin. Väsymystä (*fatigue*) ei enää pidetty välttämättömänä oireena vaan väsyvyyttä (*fatigability*) eli sitä, että potilaalla on taipumus reagoida ylimitoitetulla väsymyksellä (*neuroimmune exhaustion*) kuormi-

tukseen. Kriteerit korostavat myös kognitiivisen kuormituksen merkitystä oireiden laukaisijana tai pahentajana. ICC-kriteerit kuvaavat myös ME:lle tyypillisiä oireryypäitä, tarkoituksena auttaa kliinikkoa tunnistamaan laajasta oirekirjosta ME:lle tyypillisiä oireita ja oireiden yhdistelmiä.

Helmikuussa 2015 julkaisi yhdysvaltalainen riippumaton asiantuntijaorganisaatio Institute of Medicine (IOM) raportin kroonisen väsymysoireyhtymän diagnostiikasta käyttäen lähteenään kattavan otoksen julkaistuja artikkeleita sekä laajaa potilas- ja asiantuntijahaastatteluaineistoa (IOM 2015). Raportin keskeinen sanoma on se, että krooninen väsymysoireyhtymä on vakava, krooninen, monimuotoinen todellinen sairaus, joka usein rajoittaa merkittävästi potilaiden elämää. IOM:n asiantuntijaneeli laati uudet diagnostiset kriteerit ja ehdotti samalla sairauden nimen muuttamista kroonisesta väsymysoireyhtymästä (CFS) ”rasitusyliherkkyys-sairauksiksi” (*systemic exertion intolerance disease*, SEID, suomenkielistä vastinetta ei vielä ole). Nimenmuutosta perusteltiin sillä, että vanha nimi leimaa ja trivialisoi potilaiden ongelman pelkäksi väsymykseksi. IOM:n diagnostiset kriteerit ovat pääosin linjassa vanhempien KVO-kriteerien kanssa mutta muun muassa ortostaattista intoleranssia korostetaan enemmän. Ortostaattisella intoleranssilla tarkoitetaan sitä, että pystyssä oleminen aiheuttaa huonon olon, joka häviää potilaan käydessä makuulle. Kriteerit ovat myös väljemmät kuin useat muut kriteerit: diagnoosin saavilla on selkeästi vähemmän oireita ja toiminnan rajoitteita kuin vaikkapa Fukudan kriteerein diagnosoiduilla KVO-potilailla (Jason ym. 2015a). Verrattuna Fukudan kriteereihin uudet IOM:n kriteerit kasvattivat kroonisen väsymysoireyhtymän esiintyvyyttä 2,8-kerlaiseksi yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa (Jason ym. 2015b).

3.3.3 Kriteeristöjen käytettävyys ja laatu

Kroonisen väsymysoireyhtymän diagnostisten kriteeristöjen yhteneväisyyttä ja erotelukykyä koskevat tutkimukset on vastikään koottu systemaattisiin katsauksiin (Brurberg ym. 2014; Smith ym. 2014; Haney ym. 2015). Kriteerit, jotka käyttävät diagnoosista nimitystä ME tai CFS/ME, ovat tiukempia, ne diagnosoivat potilaiksi henkilöitä, joiden toimintakyky on heikompi ja oireet voimakkaampia kuin niillä, jotka on diagnosoitu potilaiksi CFS-nimitystä käytävillä kriteereillä. Oxfordin kriteerit (Reeves ym. 2005) ovat kaikkein väljimmät eli ne kaikkein herkimmin diagnosoivat KVO-potilaiksi henkilöitä, joita muut kriteeristöt eivät nimeä potilaiksi.

Kaikki kriteeristöt on luotu kliinisin perustein, kliinikoiden ja tutkijoiden konsensusena: yhdenkään kriteeristön validiteettia ei ole pystytty varmistamaan tilastollisin analyysin (Morris ja Maes 2013a). Näyttöä ei löytynyt siitä, että yksikään kriteeristöistä olisi toistaan parempi erottelemaan kroonisen väsymysoireyhtymän muista samantapaisia oireita aiheuttavista sairauksista (Brurberg ym. 2014; Haney ym. 2015). ME- tai KVO/ME-diagnoosinimikettä käyttävät kriteeristöt ovat tutkimuksissa osoittaneet kykynsä erotella KVO-potilaat terveistä verrokeista tai henkilöistä, joilla oli joku muu krooninen perussairaus (Haney ym. 2015). Kriteerien herk-

kyyttä ja spesifisyyttä ei kuitenkaan ole tutkittu tavanomaisissa potilasaineistoissa, joissa tutkittavilla epäillään olevan krooninen väsymysoireyhtymä, ja joukossa on myös henkilöitä, joilla on jokin muu väsymystä aiheuttava sairaus. Mikään kriteeristö ei tutkimuksissa osoittautunut ylivertaiseksi kroonisen väsymysoireyhtymän diagnostiikassa eikä mitään niistä ole nostettu kansainväliseksi standardiksi.

Fukudan kriteerit vuodelta 1994 ovat olleet yleisimmin käytössä tieteellisessä tutkimustyössä (Smith ym. 2014). Kriteerit kehitettiin tieteellistä käyttöä varten, pääasiallisena tavoitteenaan löytää mahdollisimman homogeeninen infektioalkuista väsymysoireyhtymää kantavien tutkimuspotilaiden ryhmä, mikä tekee sen vähemmän hyödylliseksi käytännön potilastyössä. Empiirisen validoinnin puuttuessa on epäselvää, edustaako Fukudan kriteerein KVO-diagnoosin saanut ryhmä mitään mielekkästä kliinistä alaryhmää väsymysoireisista ja toisaalta ovatko ne potilaat, jotka jäävät ilman diagnoosia, oleellisesti erilaisia kuin diagnoosin saaneet.

Uusimpia IOM-kriteerejä (IOM 2015) on pidetty parempina ja helppokäyttöisempinä kuin edeltäjiään, mutta myös kritiikkiä on esitetty. Kriteerien sanotaan valikoivan heterogeenisen potilasaineiston, joka koostuu sekä CFS- että ME-potilaista (Twisk 2016), mikä voi olla hoidon oikean kohdentamisen kannalta ongelmallista (Twisk 2015). Asentoon liittyvä poikkeava sykkeen muuttuminen ei näytä olevan diagnostinen krooniselle väsymysoireyhtymälle, toisin kuin kriteereissä oletetaan (Roerink ym. 2016).

Koska diagnostiset kriteeristöt on luotu ensisijaisesti tieteellistä tutkimusta varten, ne eivät välttämättä ole riittäviä määrittämään hoidon oikeaa kohdentamista, vaan siihen tarvitaan erillisiä suosituksia. Monessa maassa onkin laadittu kroonisen väsymysoireyhtymän hoitosuosituksia, joissa diagnostiikkaa koskevien ohjeiden pohjana on käytetty kansainvälisiä kriteeristöjä eri tavoin muokattuna ja lisätty niihin muun muassa laboratoriokokeita koskevia ohjeita.

3.3.4 Laboratoriokokeet

KVO-diagnoosille spesifeistä laboratoriotutkimuksista on hiljan tehty kattavia kirjallisuuskatsauksia (Turnbull ym. 2007; Smith 2014). Yhteenvetona voidaan todeta, että ei ole näyttöä siitä, että yksikään laboratoriokoe olisi luotettava tai käyttökelpoinen kroonisen väsymysoireyhtymän diagnostiikassa tai ennusteen määrittelyssä. Lisätietoa laboratoriotesteistä on liitteessä 6. Spesifisten testien sijaan oleellista kroonisen väsymysoireyhtymän diagnostiikassa on muiden väsymystä aiheuttavien sairauksien pois sulkeminen. Kunkin sairauden pois sulkemiseen on omia laboratoriotutkimuksia, joita ei tässä raportissa käsitellä.

3.3.5 Oirekyselyt

Kroonisen väsymysoireyhtymän diagnostiikassa ja hoidon seurannan tukena käytetyistä kyselyinstrumenteista on tehty kattava kirjallisuuskatsaus (Smith ym. 2014), jonka johtopäätös on, että yksikään tutkittu oirekysely ei näytä luotettavasti erottelevan KVO-potilaita tai erityisiä alaryhmiä KVO-potilaista väsymysoireisten potilaiden suuresta joukosta. Lupaavia oirekyselyjä kroonisen väsymysoireyhtymän diagnostiikassa olivat *Fatigue Impact Scale* (Fisk ym. 1994), *Chalder Fatigue Scale* (Chalder ym. 1993), *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) (Bjelland ym. 2002) sekä tietyt osat *36-Item Short Form* -kyselystä (SF-36) (Ware ja Sherbourne 1992) yhdistettynä Zungin depressiokyselyyn (Zung 1965). Näitä oirekyselyitä ei kuitenkaan ole tutkittu suoraan KVO-potilasaineistolla, joten niiden käyttökelpoisuus on epävarmaa. Esimerkiksi Chalderin väsymyskyselyn (Chalder ym. 1993) avulla on mahdollista erottaa KVO-potilaat terveistä henkilöistä, mutta kysely ei pysty erottelemaan, johtuuko väsymysoireisten henkilöiden väsymys kroonisesta väsymysoireyhtymästä vai jostain muusta sairaudesta (Jason ym. 1997). Chalderin väsymyskyselyn ongelma on myös se, että lähes 90 prosenttia potilaista saa kyselystä maksimipisteet fyysiselle väsymykselleen, vaikka heidän oireilunsa olisi vain kohtalaista (Morris ym. 2013). SF-36-kyselyn käyttöä kroonisen väsymysoireyhtymän hoitotutkimuksissa on kritisoitu, sillä sen tarjoamat muuttujat eivät kuvasta kliinikoiden ja potilaiden mielestä tärkeitä asioita hoidon tehokkuutta mitattaessa. Oirekyselyiden käyttökelpoisuutta rajoittaa yleisesti se, että fyysisen toimintakyvyn mittaamisessa potilaiden itsearviointin sanotaan olevan varsin epäluotettavaa (Morris ym. 2013).

3.3.6 Erotusdiagnostiikka

Spesifisten testien puuttuessa oleellinen osa kroonisen väsymysoireyhtymän diagnostiikkaa on muiden sairauksien pois sulkeminen. Väsymyksen ja muun oireilun takana voi olla muu hoidettavissa oleva, joskus vakavakin sairaus. Näitä on listattu taulukossa 2, s. 23. Kroonisen väsymysoireyhtymän diagnostiset kriteeristöt edellyttävät niin ikään, että erotusdiagnostisesti tärkeät sairaudet on suljettu pois. Erotusdiagnostiikkaa tehdään myös kroonisen väsymysoireyhtymän kaltaisten, väsymyksenä ja erilaisina kipuina ilmenevien tilojen, kuten fibromyalgian ja ärtyvän suolen oireyhtymän, pois sulkemiseksi tai tunnistamiseksi. Monet erotusdiagnostisesti tärkeät sairaudet edellyttävät seurantaa, ennen kuin voidaan todeta, sulkevatko ne pois kroonisen väsymysoireyhtymän vai onko kyseessä kenties samanaikaissairaus.

Taulukko 2. Erotusdiagnostisesti tärkeitä sairauksia.

Sairausryhmä	Esimerkkejä
Elinten vajaatoiminta	Sydämen, munuaisten, maksan tai keuhkojen vajaatoiminta
Krooniset infektiot	HIV, hepatiitti B tai C, tuberkuloosi
Reumaattiset ja krooniset tulehdustaudit	Nivelreuma, tulehdukselliset suolistosairaudet, LED, Sjögrenin oireyhtymä
Neurologiset sairaudet	Aivohalvaus, aivovammat, epilepsia, MS-tauti, Parkinsonin tauti, neuromuskulaariset sairaudet
Endokrinologiset sairaudet	Kilpirauhasen vajaatoiminta ja liikatoiminta, lisämunuaisten vajaatoiminta, aivolisäkkeen vajaatoiminta, diabetes
Primaariset unihäiriöt	Uniapnea, narkolepsia
Psykiatriset sairaudet	Masennustila, ahdistuneisuustilat, kaksisuuntainen mielialahäiriö, skitsofrenia, harhaluuloisuushäiriö, aivo-orgaaniset oireyhtymät, alkoholin tai huumeiden väärinkäyttö kahden vuoden aikana ennen väsymysoireilua
Muut	Syövät, anemiat, B12-vitamiinin puute, raudan kertymistä aiheuttavat sairaudet

3.3.7 Samanaikaissairaudet

KVO-potilailla on varsin usein erotusdiagnostisesti tärkeitä sairauksia samaan aikaan kroonisen väsymysoireyhtymän kanssa. KVO-potilaalla voi esimerkiksi olla lääkityksellä hyvässä hoitotasapainossa oleva kilpirauhasen vajaatoiminta tai masennus, mutta varsin usein samanaikaissairaudet eivät ole optimaalisessa hoitotasapainossa (Jones ym. 2009).

Psykiatrisia samanaikaissairauksia on raportoitu esiintyvän 45–82 prosentilla KVO-potilaista (Lawn ym. 2010). Esimerkiksi PACE-tutkimuksessa, jossa käytettiin kroonisen väsymysoireyhtymän diagnoosiin Oxfordin kriteerejä, todettiin samanainen psykiatrinen sairaus 56 prosentilla tutkituista 135 potilaasta (White ym. 2011). Tavallisimpia psykiatrisia samanaikaissairauksia ovat masennustila (noin 35 %:lla KVO-potilaista), yleistynyt ahdistuneisuus (10 %:lla), paniikkihäiriö (12 %:lla), julkisten paikkojen pelko (10 %:lla) ja somatisaatiohäiriö (noin 28 %:lla KVO-potilaista) (Shepherd 2001; Afari ja Buchwald 2003; Ciccone ym. 2003; Henningsen ym. 2003; Health Council of the Netherlands 2005). Persoonallisuushäiriöitä on kuvattu esiintyvän 35–40 prosentilla KVO-potilaista, yleisin niistä on obsessiivis-kompulsiivinen persoonallisuus (Ciccone ym. 2003; Henderson ja Tannock 2004). Erikoissairaanhoidon aineistossa KVO-potilaista noin kolmasosa kärsii erilaisista somatisaatio-oireista eli etiologialtaan epäselvistä somaattisista oireista ja kiputiloista (Maquet ym. 2006). Krooninen väsymysoireyhtymä ja fibromyalgia esiintyvät niin usein yhtä aikaa, että niiden on katsottu olevan osittain päällekkäisiä oireyhtymiä (Turnbull ym. 2007). Oireyhtymien läheiseen suhteeseen viittaa sekin, että 20–70 prosenttia fibromyalgiapotilaista täyttää kroonisen väsymysoireyhtymän diagnostiset kriteerit ja 35–70 prosentilla KVO-potilaista on samanaikainen fibromyalgia (Afari ja Buchwald 2003).

3.3.8 Diagnostiikan haasteita

Oireiden runsaus ja vaihtelu vaikeuttavat kroonisen väsymysoireyhtymän diagnostiikkaa. Tyypillisten oireiden kirjo on laaja eivätkä pääoireet, väsymys ja kivut, ole suinkaan aina selkeästi esillä alkuvaiheessa diagnoosia selvitetäessä (Smith ym. 2014). Oireilu voi alkaa joko vähitellen tai varsin nopeasti. Sitä voi edeltää muu sairaus tai kova stressi, mutta joskus se syntyy ilman mitään ilmeistä laukaisevaa tekijää. Oireet ja niiden voimakkuus voivat vaihdella viikkojen ja kuukausien edetessä. Oireiden kuvailu perustuu potilaan kertomaan ja kirjaaminen voi mittausinstrumenttien puuttuessa jäädä epätasemmiseksi. Väsymyksen erityispiirteiden tuntemus voi olla avuksi kroonisen väsymysoireyhtymän diagnostiikassa. Masennuspotilaat kuvaavat tyypillisesti motivaation puutetta ja ilottomuutta, kun heitä pyydetään tarkentamaan väsymyksen luonnetta, kun taas KVO-potilaat ilmaisevat väsymyksen olevan yleistä uupuneisuutta henkisten tai fyysisten tehtävien edessä (Maquet ym. 2006). Ylirasitus tyypillisesti pahentaa KVO-potilaan väsymystä ja muita oireita, ja oireet lievittyvät levossa vain hyvin vähän, jos ollenkaan. Työuupumukseen liittyvästä voimakkaasta väsymyksestä kärsivät henkilöt kokevat väsymyksensä yleensä psykologiseksi, kun taas KVO-potilaat tyypillisesti kokevat väsymyksensä taustaltaan somaattiseksi (Health Council of the Netherlands 2005).

Krooniselle väsymysoireyhtymälle spesifistä diagnostista testiä ei ole. Diagnostisten testien herkkyyden ja spesifisyyden arviointi on hankalaa, sillä kroonisen väsymysoireyhtymän diagnoosille ei ole olemassa niin sanottua kultaista standardia eli yhtä luotettavaa kriteeristöä, testiä tai muuta mittausmenetelmää, jota voisi käyttää vertailustandardina muille testeille. Testien tarkkuutta selvittelevissä tutkimuksissa on myös metodisia ongelmia. Otoskoot ovat yleensä pieniä (yleensä alle 50 henkilöä) ja potilaat edustavat erikoisklinikoiden valikoitua aineistoa. Testitulosten arviointia ei yleensä ole sokkoutettu ja verrokkeina käytetään usein terveitä tai väsymyksen suhteen oireettomia henkilöitä, mikä on ongelmallista diagnostisten testien luotettavuuden arvioinnin kannalta (Smith ym. 2014).

Kroonisen väsymysoireyhtymän diagnostiikkaan arvellaan liittyvän kohtalaisen runsaasti virhediagnostiikkaa (Lawn ym. 2010). Muiden väsymystä aiheuttavien sairauksien pois sulkeminen ei sekään aina suju ongelmitta: vääriä positiivisia tai negatiivisia diagnooseja on tutkimuksissa esiintynyt runsaasti (Reyes ym. 2003; Devasahayam ym. 2012; Brimmer ym. 2013). Psykiatriset samanaikaissairaudet, jotka ovat yleisiä KVO-potilailla, voivat myös jäädä tunnistamatta tai diagnoosit voivat olla vääriä (Deale ja Wessely 2000; Lawn ym. 2010). Lisätietoa tietolaatikossa (s. 25).

Kroonisen väsymysoireyhtymän diagnostiikan haasteita

ACE-tutkimuksessa tarkasteltiin lääkäreiden diagnosoimia psykiatrisia samanaikaissairauksia 135:llä Oxfordin kriteerein diagnosoidulla KVO-potilaalla (Lawn ym. 2010). SCID-haastattelulla (Structural Clinical Interview for DSM Disorders) arvioiden heistä 56 prosentilla oli psykiatrinen samanaikaissairaus, yleisimpinä ahdistuneisuushäiriö ja masennus. Lähetetietojen perusteella psykiatrinen samanaikaissairaus oli kuitenkin vain 44 prosentilla: läheteiden diagnooseista 22 prosenttia oli vääriä negatiivisia ja 10 prosenttia vääriä positiivisia. Lähettävistä 14 lääkäristä 10 oli psykiatreja.

Dealen ja Wesselyn brittitutkimuksessa 68 Fukudan kriteereillä diagnosoitua KVO-potilasta osallistui perusteelliseen psykiatriseen arviointiin vastaten SADS-kyselyyn (Deale ja Wessely 2000). Potilaista 46 prosentille oli jossain vaiheessa aiemmin asetettu psykiatrinen oheisdiagnoosi ja näistä kaksi kolmasosaa oli tutkijoiden psykiatrisen arvioinnin perusteella vääriä diagnooseja. Näistä kaksi kolmasosaa oli vääriä positiivisia (potilaita, joille ei kuuluisi mitään psykiatrista diagnoosia), ja yksi kolmasosa vääriä diagnooseja (potilaita, joille kuuluisi joku muu psykiatrinen diagnoosi). Vääriä negatiivisia diagnooseja oli viidesosalla tutkittavista: he olivat siis KVO-potilaita, jotka eivät olleet aiemmin saaneet psykiatrista diagnoosia mutta joilla tutkijoiden mukaan oli psykiatrinen samanaikaissairaus.

Väsymys on hyvin yleinen oire. Väestötutkimuksissa väsymyksestä on kertonut kärsivänsä kolmannes tai jopa puolet haastatelluista (Skapinakis ym. 2000; Dittner ym. 2004). Pitkäkestoisesta, yli kuuden kuukauden kestoista väsymyksestä on kertonut kärsivänsä vajaa kolmannes väestökyselyyn vastanneista Englannissa ja Hollannissa (Pawlikowska ym. 1997; Van't Leven ym. 2010). Yleislääkärin vastaanotolle hakeutuvien joukossa pitkäkestoista väsymystä valitti 14–40 prosenttia (Cathebras ym. 1992; Bates ym. 1993; Fuhrer ja Wessely 1995; Sharpe ja Wilks 2002). Suurin piirtein yhtä usein yleislääkärin vastaanotolla valitetaan erilaisia selittämättömiä oireita (Burton 2003). Myös somaattisten ja psyykkisten sairauksien yhteydessä väsymys on yleinen oire (Chaudhuri ja Behan 2004). Syöpäpotilaista ainakin viidennes (Stone ym. 2000; Lawrence ym. 2004) sekä reuma- (Wolfe ym. 1996) ja multipeliskleroosipotilaista (Bakshi 2003) vajaa puolet on tutkimuksissa raportoinut voimakasta väsymystä.

Ottaen huomioon väsymysoireen yleisyyden ja epäspesifisyyden välitön ja laaja testaus voi tuntua yleislääkäreiden mielestä turhalta (De Kay ja Asch 1998; Rovner 1998; Owens 1998). Kroonisen väsymysoireyhtymän hoitoon erikoistuneessa yhdysvaltalaisklinikassa vain kaksi prosenttia tehdyistä kliinisistä tutkimuksista tuotti mitään erotusdiagnostisesti relevanttia tietoa ja laboratoriotutkimukset pystyivät vahvistamaan taustalla olevan ongelman vain viidessä prosentissa tapauksista (Lane ym. 1990). Erikoisklinikoiden potilaat ovat kuitenkin erilaisia kuin perusterveyden-

huollon potilaat (Euba ym. 1996), ja on epäilty, että perusterveydenhuollossa laboratoriotutkimukset antavat useammin hyödyllistä diagnostista informaatiota (Elnicki ym. 1992). Toisaalta lääkärit haluavat välttää tilanteita, joissa oireiden taustalla olevan sairauden selvittelyt viivästyvät liian hitaan tai niukan diagnostiikan vuoksi. Hollannissa todettiin, että yhden vuoden aikana perusterveydenhuollossa väsymysoiretta valittavista uusista potilaista 8 prosentilla oli laboratoriotutkimusten perusteella joku oireita selittävä somaattinen sairaus (Koch ym. 2009b). Suurin osa sairauksista oli sellaisia, joiden toteamiseen riittää rajattu laboratoriotutkimusten valikoima (pieni verenkuva, verensokeri ja kilpirauhasen toimintakoe).

Laajojenkin poissulkututkimusten jälkeen KVO-diagnoosi voi jäädä asettamatta. Yhdysvaltalaisessa kroonisen väsymysoireyhtymän esiintyvyyttä selvittelevässä väestötutkimuksessa todettiin, että 2000-luvun alussa vain 15 prosenttia tutkijoiden Fukudan kriteerein diagnosoimista KVO-potilaista oli aiemmin terveydenhuollossa diagnosoitu KVO-potilaiksi (Solomon ja Reeves 2004). Todennäköisimmin oli diagnosoitu ne potilaat, joilla oireyhtymä oli alkanut akuutisti, esimerkiksi infektion jälkeen. Hollantilaisutkimuksessa havaittiin, että diagnoosin saivat useammin naiset, korkeamman älykkyysosamäärän omaavat henkilöt sekä ne, joilla oli enemmän somaattisia oireita (Kingma ym. 2013). Yhdysvalloissa selvitettiin lääkäreille suunnatulla kyselyllä, miksi jotkut lääkärit diagnosoivat kroonista väsymysoireyhtymää ja toiset taas eivät (Swoboda 2008). KVO-diagnoseja asettaneet lääkärit tunsivat kroonisen väsymysoireyhtymän diagnostiset kriteerit selvästi useammin kuin lääkärit, jotka eivät käyttäneet KVO-diagnoosia. Diagnoosia käyttäneet myös uskoivat, että tutkittua tietoa KVO-diagnoosin pätevyydelle on riittävästi. Lääkärit, jotka eivät käyttäneet KVO-diagnoosia, ajattelivat useammin oireilun johtuvan psykologisista tekijöistä. On arvioitu, että lääkärit epäröivät asettaa KVO-diagnoosin, koska he haluavat välttää riskiä, että jokin somaattinen sairaus, esimerkiksi epätyypillinen depressio tai elimellinen unihäiriö, jää tunnistamatta ja hoitamatta (Ho-Yen ja McNamara 1991; Steven ym. 2000), tai koska he arvelevat diagnoosin leimaavan tarpeettomasti ja jopa haitallisesti potilasta (Woodward ym. 1995; Chew-Graham ym. 2011).

Potilas voi ajatella lääkärin antaneen periksi päätyessään pitkän tutkimusjakson jälkeen KVO-diagnoosiin (Deale ja Wessely 2001). He voivat olla pettyneitä todetessaan, että tehokkaita hoitoja ei ole, ja loukkaantuneita psykiatrin konsultaatiosta. Epäonnistunut vuorovaikutus voi taas lisätä potilaan riskiä epäsuotuisille, paranevista hidastaville sairauskäsityksille (Kouyanou ym. 1997; Page ja Wessely 2003). Smithin katsauksessa (Smith ym. 2014) referoidaan viittä kansainvälistä haastatteluja kyselytutkimusta, joissa todettiin KVO-potilaiden kokevan, että diagnoosi leimaa heitä haitallisesti ajatellen ansio- ja elintaso, työmahdollisuuksia tai toisten ihmisten arvostusta. He kokivat KVO-diagnoosin aiheuttaneen myös ystävien etääntymistä, eristäytyneisyyttä ja vaikeuksia terveydenhuollon kontakteissa. Diagnoosi voi toisaalta olla toivottu asia, sillä se palauttaa potilaille sekä lääketieteellisen että sosiaalisen oikeutuksen oireiluunsa ja sairauteensa (Woodward ym. 1995).

Diagnostiikan haasteiden vuoksi kroonisen väsymysoireyhtymän diagnoosi on harvoin asetettavissa ensitapaamisen ja testien jälkeen. Eri maiden hoitosuosituksissa ehdotetaan, että kroonisen väsymysoireyhtymän diagnoosi asetettaisiin vasta pidemmän seurannan jälkeen, ja diagnoosin pätevyyttä arvioidaan myöhemmin säännöllisin väliajoin. Näin suositellaan siitä huolimatta, että potilaat ja heidän omaisensa toivoisivat saavansa pysyvän diagnoosin mahdollisimman pian. Malttia ja tilanteen toistuvaa arviointia tarvitaan paitsi erotusdiagnostisesti tärkeiden tilojen ja spontaanin paranemisen toteamiseksi myös ylidiagnostiikan välttämiseksi. Väsymystä ja muita krooniselle väsymysoireyhtymälle tyypillisiä normaaliin elämään kuuluvia oireita ei ole tarkoitus medikalisoida. Esimerkiksi akuutteja infektioita seuraa varsin usein krooninen väsymys ja toimintakyvyn heikkeneminen, mikä voi lisätä KVO-diagnooseja, jos ne tehdään liian nopeasti infektion jälkeen (Hickie ym. 2006). Toisaalta väsymyspotilaan pitää päästä riittävän nopeasti asianmukaisiin etiologisiin selvittelyihin, sillä esimerkiksi mikrobiologisten testien osuvuus heikkenee ajan kuluessa. Kroonisen väsymysoireyhtymän mahdollisuus ei myöskään saa heikentää väsymysoireisen potilaan mahdollisuuksia päästä mahdollisimman nopeasti vakavan sairauden hoitoon.

3.3.9 Suomalaiset diagnoosikäytännöt

Suomalaisista diagnoosikäytännöistä keräsimme tietoa suomalaisista lehtiartikkeleista, Terveysportin artikkelista ja tätä katsausta varten tekemästämme kyselystä. Suurin osa kyselyyn vastanneista kertoi, ettei mitään yhtenäisiä diagnostisia kriteereitä ole ollut käytössä. Joissain paikoissa diagnoosi tehdään moniammatillisessa tiimissä tai klinikan yhteispalaverissa. Neurologit käyttävät unihäiriökyselyä, unipäiväkirjaa ja erilaisia unitestejä hakiessaan primääriä unihäiriötä tai uniapneaa ja tarvittaessa psykiatrin konsultaatiota depressiosta aiheutuvan liikaunisuuden pois sulkemiseksi tai unityöryhmän konsultaatioita. Lähetediagnoosina ollut krooninen väsymysoireyhtymä vaihtuukin usein juuri unihäiriöksi tai psykiatriseksi diagnoosiksi. Työterveyslääkäreiden kyselyvastauksien mukaan kroonisen väsymysoireyhtymän diagnoosi perustuu pitkälti tyypillisiin oireisiin ja poissulikutkimuksiin; erikoissairaanhoidon konsultaatioita käytetään tarvittaessa. Ongelmallisena pidettiin sitä, miten rajataan poissulikutkimukset ja miten hallitaan hajanaisuutta, kun tutkimuksia tarvitaan eri erikoisaloilta. Kyselyvastauksissa mainittiin useampaan kertaan lääkärin ja erikoisaloiden eriyvät näkemykset kroonisen väsymysoireyhtymän etiologiasta ja asemasta sairautena. Tietolaatikossa (s. 28) kyselyyn vastanneet lääkärit kuvailevat tyypillistä suomalaista KVO-potilasta.

Antero Leppävuoren vuoden 2006 katsausta Aikakauskirja Duodecimissa (Leppävuori 2006) on kyselyyn vastanneiden lääkäreiden mukaan käytetty diagnostiikan ohjenuorana. Leppävuori kuvaa katsauksessaan väsymyspotilaan kliinisen arvioinnin sisältävän somaattisten ja psyykkisten oireiden perusteellisen anamneesin, arvon sosiaalisesta tilanteesta, väsymystä aiheuttavien lääkkeiden ja muiden aineiden käytön selvittelyn, perusteellisen somaattisen ja psykiatrisen tutkimuksen ja labora-

toriotutkimukset. Väsymyksen arvioinnin avuksi mainitaan muun muassa *Fatigue Symptom Scale* -kysely (Taylor ym. 2000). Toimintakyvyn arvioinnin tärkeydestä muistutetaan, sillä kroonisen väsymysoireyhtymän määritelmä edellyttää merkittävästi heikentynyttä toimintakykyä, mutta työkaluja arviointiin ei tarjota. Leppävuori (2006) korostaa, että diagnoosi tehdään potilaan haastattelussa antamien tietojen perusteella ja että kliinisiä löydöksiä ei edellytetä. Muiden väsymystä aiheuttavien tilojen pois sulkemiseksi laboratorionkokeiksi suositellaan täydellistä verenkuvausta, laskoa ja CRP:n, maksan, munuaisten ja kilpirauhasen toimintakokeita sekä albumiinin, verengluukoosin, elektrolyyttien ja virtsan tutkimuksia. Suuntaamattomien serologisten tai immunologisten tutkimusten sekä pään kuvantamistutkimusten todetaan olevan hyödyttömiä. Leppävuori toteaa vielä, että krooninen väsymysoireyhtymä on ICD-10-tautiluokituksessa sisällytetty psykiatrian neuroottisten häiriöiden ryhmään neurastenia (F48.0) ja ohjeena on ilmoittaa neurasteniaa edeltänyt fyysinen sairaus (kuten influenssa, virushepatiitti tai mononukleosi) lisäkoodilla.

Tyypillinen suomalainen KVO-potilas

Tekemämme kyselyn mukaan suomalaisten lääkäreiden KVO-potilaat ovat tyypillisesti alle 40-vuotiaita, hyvin koulutettuja naisia, joilla opinnot ja urakehitys ovat sujuneet vauhdikkaasti ja joilla oli taustalla traumaattisia tapahtumia tai elämänmuutoksia. Toisen tyypipotilaan kuvattiin olevan niveltien yli liikkuvuudesta kärsivä, laajaa kipua poteva alle 40-vuotias nainen, jonka työkyky on uhattuna tai olematon, kotona pärjääminen onnistuu vain ulkopuolisen avun turvin ja jolla kuvantamiset ja neurofysiologiset selvitykset ovat kautta linjan negatiiviset. Kyselyyn vastanneet lääkärit kertoivat potilaidensa olevan usein analyttisiä ja tutkistelemaan oireitaan tarkasti. Osa potilaista asettaa itselleen ankarat menestymisvaatimukset, olkoonpa kyse sitten työstä, urheilusta, lasten menestymisestä tai harrastuksista. Toisaalta kiinnitettiin huomiota poikkeavaan riippuvuuteen: joillakin aikuisilla potilailla saattaa olla oma vanhempi mukana vastaanotolla. Tuntiessaan olonsa paremmaksi KVO-potilailla on taipumus ryhtyä liian moneen asiaan yhtä aikaa ja väsyttää itsensä uudelleen.

3.4 Esiintyvyys

Usein siteerattu Afarin ja Buchwaldin katsaus vuodelta 2003 ilmoittaa kroonisen väsymysoireyhtymän esiintyvyydeksi aikuisväestössä 0,007–2,8 prosenttia ja yleislääkärin potilailla 0,006–3,0 prosenttia (Afari ja Buchwald 2003). Esiintyvyyksien suuret vaihteluvälit johtuvat eroista tiedonkeruun tavoissa, käytetyistä diagnostisista kriteereistä ja siitä, perustuvatko tiedot potilaiden itse raportoimaan diagnoosiin vai ammattilaisen tekemään kliiniseen arviointiin (Afari ja Buchwald 2003; Nacul ym. 2011; Johnston ym. 2013; Smith ym. 2014). Tuorein systemaattinen katsaus kroonisen väsymysoireyhtymän esiintyvyydestä aikuisväestössä (Johnston ym. 2013a, liite 7) on

yhteenvedon 14 kohorttitutkimuksen tuloksista vuosilta 1995–2011. Katsaukseen on hyväksytty ainoastaan ne tutkimukset, joissa diagnoosi perustui CDC:n vuoden 1994 Fukudan kriteereihin. Tiedot oli kerätty joko koko väestöstä tai perusterveydenhuollon potilaista ja diagnoosi perustui joko potilaiden omaan ilmoitukseen tai ammattilaisen arviointiin. Meta-analyysin tulosten mukaan potilaiden itse raportoimana kroonisen väsymysoireyhtymän esiintyvyys on noin 3,5 prosenttia, kun taas ammattilaisen kliiniseen arviointiin perustuvana esiintyvyys on 0,8 prosenttia. Edelleen, jos tarkastellaan vain ammattilaisten kliiniseen arvioon perustuvia diagnooseja, kroonisen väsymysoireyhtymän esiintyvyys oli perusterveydenhuollon potilailla noin 1,7 prosenttia ja väestötötkessä 0,9 prosenttia. Näissä tutkimuksissa ei ole mukana suomalaista aineistoa, mutta oletettavasti kroonisen väsymysoireyhtymän esiintyvyys on Suomessa samaa suuruusluokkaa kuin muualla. Yhdysvalloissa, Britanniassa ja Hollannissa tehdyissä tutkimuksissa on saatu Fukudan 1994 kriteeristöä käyttäen lasten ja nuorten kroonisen väsymysoireyhtymän esiintyvyydeksi 0,06–2,05 prosenttia (Johnston ym. 2013b).

Dinosin systemaattinen katsaus kroonisen väsymysoireyhtymän ja kroonisen väsymyksen yleisyydestä etnisillä alaryhmillä (Dinos ym. 2009) sisältää pääosin yhdysvaltalaisia tutkimuksia. Suurimmassa osassa tutkimuksista ei todettu yhteyttä kroonisen väsymysoireyhtymän esiintyvyyden ja etnisen vähemmistötaustan välillä, mutta myös ristiriitaisia tuloksia oli. Varhaisemmissa tutkimuksissa kroonista väsymysoireyhtymää raportoitiin esiintyvän erityisesti nuorilla, valkoisilla, koulutetuilla naisilla, kun taas osassa myöhemmistä tutkimuksista on krooninen väsymysoireyhtymä todettu yleisemmäksi vähemmän koulutetuilla ja etnisillä vähemmistöryhmillä. Erojen on arveltu johtuvan siitä, että varhempat tutkimukset perustuivat erikoissairaanhoidon aineistoihin, joihin oli valikoitunut enemmän nuoria, koulutettuja valtaväestön edustajia.

3.5 Etiologia

Kroonisen väsymysoireyhtymän alkuperä on toistaiseksi tuntematon. Etiologisiksi tekijöiksi on ehdotettu neurologisia, neuroendokriinisiä, immunologisia, geneettisiä, psykologisia, sosiaalisia ja elinympäristöön liittyviä tekijöitä, mutta mikään yksittäinen tekijä ei yksinään selitä oireiden koko kirjoa (Health Council of the Netherlands 2005; Hempel ym. 2008). Todennäköisenä pidetään sitä, että krooninen väsymysoireyhtymä on heterogeeninen tila, joka koostuu erilaisista alatyypeistä ja jonka taustalla voi olla erilaisia sisäisiä ja ulkoisia laukaisevia tekijöitä (Afari ja Buchwald 2003; Vollmer-Conna ym. 2006).

Etiologista tutkimusta on tehty suhteellisen paljon, mutta suuri osa siitä on heikkolaatuista (Health Council of the Netherlands 2005). Tutkittavat ryhmät ovat pieniä, vertailuryhmät puuttuvat ja niissä käytetään usein takautuvaa, muistinvaraista tiedonkeruuta. Sekoittavien tekijöiden erotteleminen on usein tekemättä, ja takautuva aineiston keruu korostaa asioita, joita potilaat helposti muistavat. Infektioiden

osuutta kroonisen väsymysoireyhtymän etiologiassa on ehkä juuri siksi tutkittu niin paljon. Etiologista tutkimusta vaikeuttaa biologisten mittarien puute, oireyhtymän heterogeenisuus ja vaikeus erottaa syy ja seuraus toisistaan (Working Group of the Royal Australasian College of Physicians 2002; Medical Research Council 2003). Tutkimustiedon systemaattisen kokoamisen ja kuvailemisen sijaan esittelemme tässä luvussa havaintoja ja oletuksia, joita kroonisen väsymysoireyhtymän etiologiasta on tehty, siteeraten pääosin niihin liittyviä katsauksia. Emme listaa kaikkia etiologisia tekijöitä, joita on tutkittu, sillä suurin osa niistä on sellaisia, joita ei ole toistetuissa tutkimuksissa pystytty vahvistamaan. Esimerkiksi kognitiivisten vaikeuksien merkityksestä kroonisen väsymysoireyhtymän riskitekijänä löytyy sekä riskitekijän olemassaoloa puoltavia että kieltäviä tutkimuksia (Van Geelen ym. 2007).

3.5.1 Riskitekijät

Riskitekijät jaotellaan seuraavaksi kirjallisuudessa yleisen jaottelun mukaan altistaviin, laukaiseviin ja oireita ylläpitäviin riskitekijöihin.

Altistavat tekijät

Altistavista tekijöistä on tutkimuksissa esiin nostettu sukupuoli, periytyminen, traumaattiset kokemukset, mielialaoireet ja elintavat. Kroonisen väsymysoireyhtymän esiintyvyys on selvästi suurempi naisilla kuin miehillä (Jason ym. 1999; Reyes ym. 2003; Afari ja Buchwald 2003). Perhe- ja kaksostutkimukset viittaavat siihen, että perimä on merkittävä altistava tekijä kroonisen väsymysoireyhtymän puhkeamiselle (Working Group of the Royal Australasian College of Physicians 2002; Bartels ym. 2003; Health Council of the Netherlands 2005). KVO-potilaiden sukulaisissa on todettu sairauden kasautumista ja samamunaisilla kaksosilla sairauden yhdenmukaisuus on suurempi kuin erimunaisilla (Afari ja Buchwald 2003). Geneettisen etiologian osuus näyttää olevan suurempi niissä kaksostutkimuksissa, joissa on käytetty tiukempia diagnostisia kriteerejä (Crawley ja Smith 2007). Syntymäjärjestys ja vanhempien ylikuolehtivaisuus tai ahdistuneisuus ovat useissa takautuvissa tutkimuksissa liittyneet kohonneeseen riskiin sairastua krooniseen väsymysoireyhtymään, mutta näitä yhteyksiä ei havaittu isossa tutkimuksessa, jossa tuhannen henkilön kohorttia seurattiin lapsuudesta 30 vuoden ikään asti (Viner ja Hotopf 2004). Tuoreessa meta-analyysissä todettiin, että lapsuus- tai aikuisiän traumat, mukaan lukien seksuaalinen väkivalta ja kriisikokemukset, assosioituvat selkeästi krooniseen väsymysoireyhtymään ja muihin toiminnallisiin somaattisiin oireyhtymiin (Afari ym. 2014). Trauman kokeneilla on 2,7-kertainen riski saada toiminnallinen somaattinen oireyhtymä. Tulos on tilastollisesti merkitsevä, vaikka tutkijat huomioivat tutkimusharhan mahdollisuuden ja alkuperäistutkimusten heikon laadun: kaikki tutkimukset olivat poikkileikkaustutkimuksia.

Sairastumista edeltävät masennus ja ahdistuneisuus ovat krooniselle väsymysoireyhtymälle altistavia riskitekijöitä (Working Group of the Royal Australasian College of

Physicians 2002; Afari ja Buchwald. 2003; Health Council of the Netherlands 2005). Tosin usein on vaikea sanoa, kumpi sairauksista oli ensin, masennus vai krooninen väsymysoireyhtymä (Maquet ym. 2006). Depressiivisillä tai pakkomielleisillä persoonallisuuspiirteillä ei näytä olevan roolia krooniselle väsymysoireyhtymälle altistavana riskitekijänä (Wood ja Wessely 1999; Maes ja Twisk 2010; Kempke ym. 2013). Sen sijaan itsekritiikin sävyttämä täydellisyudentavoittelu ja sosiaalisen hyväksynnän kaipuu näyttävät altistavan kroonisen väsymysoireyhtymän kehittymiselle ja ylläpitävän sen oireita (Lewis ym.1994; Surawy ym. 1995). Tätä tukevat viimeaikaiset havainnot, joiden mukaan perfektionistit reagoivat voimakkaasti testitulanteessa aiheutettuun stressiin, mutta heidän kortisolinerityksensä oli sitä vähäisempää, mitä voimakkaampia stressioireet olivat (Kempke ym. 2016). KVO-potilaat kertovat usein viettäneensä hyvin aktiivista elämää ennen sairastumistaan, esimerkiksi tehneensä ylitöitä tai urheilleensa todella paljon (Van Houdenhove ym. 2002; Health Council of the Netherlands 2005). Yliaktiivisella elämäntavalla näyttäisi olevan paitsi altistava myös kroonisen väsymysoireyhtymän laukaiseva ja ylläpitävä vaikutus (Van Geelen ym. 2007; Harvey ja Wessley 2009). Toisaalta liikkumattomuus on altistava tekijä krooniselle väsymysoireyhtymälle. Nuorena vähän liikkuvat sairastuvat myöhemmin elämässään useammin krooniseen väsymysoireyhtymään kuin nuorena paljon liikkuvat (Viner ja Hotopf 2004; White 2004; Viner ym. 2008). Erityisesti mononukleoosin jälkeen puhkeava krooninen väsymysoireyhtymä ilmaantuu useammin niille, jotka ovat harrastaneet vain vähän liikuntaa (Buchwald ym. 2000; White ym. 2001; Health Council of the Netherlands 2005; White 2007).

Allergiaa on epäilty yhdeksi krooniselle väsymysoireyhtymälle altistavaksi tekijäksi, sillä useissa tutkimuksissa on todettu KVO-potilailla esiintyvän enemmän allergiaa ja viivästynyttä yliherkkyyttä kuin terveillä verrokeilla (Straus ym. 1988). Kroonisen väsymysoireyhtymän on myös epäilty johtuvan erilaisten ravintoaineiden puutteesta tai ravinnon lisäaineista (Shephard 2001), mutta hoitotutkimuksista saatu tutkimustieto ei anna tukea näille epäilyille. Käsitys siitä, että KVO-potilaat ovat tavanomaista alttiimpia infektioille, ei ole saanut vahvistusta tutkimuksista (Evengård ja Klimas 2002; Working Group of the Royal Australasian College of Physicians 2002).

Laukaisevat tekijät

Kroonisen väsymysoireyhtymän laukaisevista tekijöistä on erityisesti mainittu infektiot ja äkilliset fyysiset ja henkiset kuormitustilanteet. Kolme neljäsosaa KVO-potilaista kokee, että sairauden on laukaissut infektio, usein tavanomainen ylähengitysteiden infektio tai suolistoinfektio (Salit 1997; De Becker ym. 2001; Health Council of the Netherlands 2005). Monet potilaista myös uskovat, että infektio estää väsymysoireilun paranemisen (Health Council of the Netherlands 2005).

Epstein–Barrin viruksen aiheuttaman rauhaskuumeen (mononukleoosin) jälkeen jopa 10 prosentille potilaista kehittyy yli kuusi kuukautta kestävä väsymystila (Medical Research Council 2003), mutta vain harva heistä saa varsinaisen kroonisen

väsymysoireyhtymän (Health Council of the Netherlands 2005). Mononukleosin sairastamisen jälkeen virus jää elimistöön, mutta virusaktiivisuus tai viruksen aiheuttama immuunivaste on yhtä suuri niillä henkilöillä, joille kehittyy krooninen väsymysoireyhtymä, kuin niillä, joille ei kehity kroonista väsymysoireyhtymää (Swanink ym. 1995a ja 1995b). Väsymys, kognitiiviset oireet ja lihaskivut ovat tavallisia monien muidenkin infektiosairauksien akuuttivaiheessa, mutta ne häviävät yleensä itsestään toipumisen edistyessä.

Monien mikrobien yhteyksiä krooniseen väsymysoireyhtymään on tutkittu. Näitä ovat edellä mainitun Epstein–Barrin viruksen lisäksi muun muassa sytomegalovirus, herpes 6 ja 7 -virukset, vesirokkovirus, vihuriokkovirus, enterovirukset (coxsackie B ja polio), hepatiitti B ja C -virukset, *Borrelia burdorferii*, bornavirus, retrovirukset, tietyt mykoplasmat, helikobakteeri, keuhkoklamydian aiheuttajabakteeri, *Yersinia enterocolitica* -bakteeri, tietyt brucellabakteerit ja candidahiivasienet sekä *Toxoplasma gondii* -loinen. Pitkäkestoista väsymystä kehittyi suhteellisen suurelle osalle muun muassa viruksen aiheuttaman aivokalvontulehduksen, borreliosin ja Q-kuumeen jälkeen, mutta runsaasta tutkimuksesta huolimatta minkään yksittäisen mikrobien ei ole voitu osoittaa liittyvän spesifisesti krooniseen väsymysoireyhtymään (Health Council of the Netherlands 2005).

Äkilliset fyysiset kuormitustilanteet, kuten vakavat vammat, pitkäkestoiset unihäiriöt, kirurginen leikkaus sekä raskaus ja synnytys, on niin ikään mainittu kroonisen väsymysoireyhtymän laukaiseviksi tekijöiksi, mutta tätä tukeva näyttö on niukkaa (Health Council of the Netherlands 2005). Psykologisesti kuormittavat elämäntapahallitukset, kuten läheisen kuolema tai avioero, saattavat laukaista kroonisen väsymysoireyhtymän (Salit 1997; Theorell ym. 1999; Hatcher ja House 2003). Sodan kokemista tai taisteluihin osallistumista, esimerkiksi kriisinhallintatehtävissä, sekä katastrofikoemuksia pidetään laukaisevana tekijänä somatisaatiohäiriöille, jotka muistuttavat paljon kroonista väsymysoireyhtymää (Health Council of the Netherlands 2005).

Ylläpitävät tekijät

Kroonista väsymysoireyhtymää ylläpitävistä tekijöistä on mainittu fyysinen passiivisuus ja ajoittainen yliaktiivisuus, potilaan käyttäytyminen, uskomukset ja asenteet sekä ympäristön asenteet. Monet KVO-potilaat pitävät sairautta selkeästi somaattisena, ja heillä on vähän mahdollisuuksia vaikuttaa sen kulkuun. Samalla he välttelevät liikuntaa ja käyvät tiheään lääkärin vastaanotolla (Health Council of the Netherlands 2005). Perfektionistiset piirteet, joista puhuttiin edellä altistavien tekijöiden yhteydessä, ovat myös oireita ylläpitäviä tekijöitä. Tutkimukset viittaavat vahvasti siihen, että tämän suuntaiset ajatukset ja käyttäytymismallit, hallinnan puuttuminen, liikunnan välttely ja täydellisyyden tavoittelu, ovat esteenä paranemiselle (muun muassa Heijmans 1998; Sharpe 1998; Working Group of the Royal Australasian College of Physicians 2002; Sharpe ja Wilks 2002; Silver ym. 2002; Afari ja Buchwald 2003; Burton 2003; Chalder ym. 2003; Creswell ja Chalder 2003; Hagger ja Orbell 2003).

Fyysisen passiivisuuden oireita ylläpitävä rooli on parhaiten osoitettu potilailla, joilla kroonista väsymysoireyhtymää edelsi mononukleoosi (Katon ym. 1999; White 2000; Fulcher ja White 2000; White ym. 2001; Candy ym. 2002). Paitsi passiivisuuden myös jaksottaisen yliaktiivisuuden epäillään ylläpitävän oireistoa (Health Council of the Netherlands 2005). Lääkärin tekemät erotusdiagnostiset tutkimukset saavat useimmat KVO-potilaat vakuuttuneiksi siitä, että heidän hoitonsa on hyvissä käsissä, mutta potilaat, joilla on psykiatrisia samanaikaissairauksia, eivät välttämättä vakuutu herkästi, vaan testien tulokset voivat jopa pahentaa heidän oireitaan (Howard ja Wessely 1996). On myös sanottu, että sairauden keräämä huomio ja saatu huolenpito sekä sosiaalietuudet voivat muodostua tottumuksiksi, jotka voivat jopa ylläpitää oireita (Schmaling ym. 2000; Working Group of the Royal Australasian College of Physicians 2002).

3.5.2 Patofysiologia

Seuraavissa kappaleissa kuvatuista havainnoista ja teorioista ei ole kyetty luomaan kiistatonta patofysiologista mallia krooniselle väsymysoireyhtymälle. Stressillä näyttäisi kuitenkin olevan keskeinen rooli löydöksiä yhdistävänä tekijänä. Stressissä todetut hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaiskuori-akselin ja immuunijärjestelmän toimintahäiriöt näyttäisivät tarjoavan mallin, joka yhdistäisi KVO-potilaiden fyysisen ja psykologisen oireilun toisiinsa. Stressimalli myös sitoo sopivalla tavalla yhteen KVO-potilailla todetut immunologiset, neuroendokriiniset ja autonomisen hermoston poikkeavat reaktiot (Health Council of the Netherlands 2005; Van Houdenhove ym. 2009). Toisaalta tutkijat pohtivat, voisivatko havaitut immunologiset, autonomiset ja neuroendokriiniset muutokset johtua KVO-potilaiden poikkeavasta unen ja liikunnan määrästä (Parker ym. 2001).

Immunologiset muutokset

Mikrobien roolia kroonisen väsymysoireyhtymän patofysiologiassa ja niiden laukaisemia immunologisia muutoksia on tutkittu suhteellisen paljon, mutta tulokset ovat olleet ristiriitaisia eikä tyydyttävää patofysiologista mallia ole löydetty. Vaikka krooninen väsymysoireyhtymä liitetään usein virusinfektioihin, mitään virusta ei ole tähän mennessä kyetty luotettavasti liittämään kroonisen väsymysoireyhtymän patofysiologiaan (Lyall ym. 2003). Yksi olettamuksista on, että infektio laukaisee jatkuvan immuuniaktivaation (Komaroff ja Cho 2011; Morris ja Maes 2013b). KVO-potilailla todettuja immunologisia poikkeavuuksia ovat muun muassa valkosolujen ylituotanto, epänormaali sytokiini tuotanto sekä muutokset T-solujen ja luonnollisten tappajisolujen määrissä (Vollmer-Conna ym. 2007). Immuunijärjestelmän aktivaatiosta seuraa myös sytokiini vapautumista, mikä saa aikaan sairauskäyttäytymistä, kuten uneliaisuutta, vähentynyttä kontaktin tarvetta, ruokahaluttomuutta, muistin ja keskittymiskyvyn herpaantumista ja lämpöilyä. Tuoreessa systemaattisessa katsauksessa koottiin yhteen tutkimukset, joissa tarkastellaan, miten KVO-potilaiden ja terveiden verrokkien immuunijärjestelmä reagoi liikuntaan (Nijs ym. 2014). Analyysin mu-

kaan verrattuna terveisiin koehenkilöihin KVO-potilaat reagoivat rasittavaan liikuntaan hitaalla mutta suurentuneella komplementtituotannolla. Oksidatiivinen stressi alkaa KVO-potilailla aiemmin kuin terveillä verrokeilla liikunnan jälkeen ja kestää pidempään. Myös antioksidanttituotanto on pienempi ja viivästynyt KVO-potilailla. Tiettyjen interleukiinien geeniekspressio lisääntyy kroonisessa väsymysoireyhtymässä enemmän kuin terveillä verrokeilla, mutta sytokiinien kohdalla vaste liikuntaan on normaali. Monet näistä immunologian muutoksista selittäisivät krooniselle väsymysoireyhtymälle tyypilliset oireet.

Autonomisen hermoston muutokset

Autonomisen hermoston, lähinnä sympaattisen hermoston (adrenaliini ja noradrenaliini) ja dopaminergisen hermoston, arvellaan liittyvän kroonisen väsymysoireyhtymän patofysiologiaan. Autonomisen hermoston säätelyhäiriöille on ominaista pyöräyttävä olo ja tajunnan menetykset, sekava olo, sydämen tykytykset, ripuli sekä tihentynyt virtsaaminen, myös yöllä. Monet näistä oireista ovat tavallisia KVO-potilailla. Systemaattisessa katsauksessa tutkittiin, reagoiko KVO-potilaiden autonominen hermosto erilaisille kuormitustekijöille eri lailla kuin terveillä verrokeilla (Van Cauwenbergh ym. 2014). Pyörtymisen diagnostiikassa käytettävässä kallistuskokeessa tapahtuva sydämen sykkeen nousu oli KVO-potilailla merkitsevästi suurempi kuin terveillä verrokeilla, samoin verenpaineen lasku (Shephard 2001). Toisessa systemaattisessa katsauksessa todettiin myös viitteitä siitä, että KVO-potilaiden unen-aikainen autonomisen hermoston toiminta eroaa terveiden koehenkilöiden vastavasta, mikä viittaa suurempaan sympaattisen hermoston yöaikaiseen aktiivisuuteen KVO-potilailla (Meeus ym. 2013). Monet KVO-potilaat kokevat huimausta ja lisääntynyttä väsymystä, kun he seisovat pitkiä aikoja lämpimässä, esimerkiksi kuumassa suihkussa. Tämä viittaa autonomisen hermoston säätelyhäiriöön, mutta myös pitkäaikainen passiivisuus voi altistaa ortostaattiselle hypotensiolle (Leppävuori 2006).

Neuroendokriiniset muutokset

Neuroendokriinisiä muutoksia löytyy monilta KVO-potilailta, mutta on epäselvää, ovatko nämä oireyhtymän syitä vai seurauksia (Afari ja Buchwald 2003). Näitä ovat muun muassa vähentynyt kortisolin erityys, korkea yöllinen melatoniinitaso sekä kortisolin ja hermovälittäjäaineiden yhteistoiminnan häiriöt. Hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisjärjestelmän (HPA-akselin) toimintaa KVO-potilailla ja muilla toiminnallisista somaattisista häiriöistä kärsivillä kartoittavassa meta-analyysissä, jossa oli 85 alkuperäistutkimusta, päädyttiin siihen, että KVO-potilailla esiintyy tilastollisesti merkitsevästi useammin kortisolin erityksen vajeusta (Tak ym. 2011). Hypotalamuksen toimintahäiriö selittäisi monia kroonisen väsymysoireyhtymän oireista (Evengård ja Klimas 2002). Kognitiivis-behavioraalisen hoidon, jonka tehosta on empiiristä näyttöä kroonisen väsymysoireyhtymän hoidossa, on todettu normalistavan HPA-akselin toimintaa (Cleare 2004). Pienet kortisoliannokset ovat hoitotutkimuksessa lievittäneet merkittävästi väsymystä ja normalistaneet kortisolivasteen

(Cleare ym. 1999). Neuroendokrinologiset muutokset ovat samankaltaisia kuin stressin aiheuttavat muutokset, mikä tukee ajatusta stressaavan elämänvaiheen, kroonisen ihmissuhdeongelman tai työstressin tärkeydestä kroonisen väsymysoireyhtymän laukaisevana tai ylläpitävänä tekijänä. Psykobiologisessa herkistymismallissa esitetään, että KVO-potilaiden aivojen limbiset alueet ovat pitkittyneen stressin seurauksena yliherkistyneet ärsykeille, jolloin keho tulkitsee tavanomaisetkin elimistön signaalit hälytystilaksi (Eriksen ja Ursin 2002; Gupta 2002; Eriksen ja Ursin 2004). Aivojen tietoisemmat kerrokset vielä pahentavat tilannetta laukaisemalla välttämiskäyttäytymistä, minkä seurauksena potilas välttelee räsitusta pitääkseen väsymyksen ja kivut poissa.

3.6 Hoito

Seuraavissa luvuissa kuvataan lyhyesti tutkimustieto yksittäisistä hoitointerventioista; yksityiskohtaisempaa tietoa löytyy taulukoituna liitteestä 8. Raportoimme kootun tutkimustiedon niistä hoitointerventioista, joista löytyy tietoa kroonisen väsymysoireyhtymän hoitoa käsittelevissä systemaattisissa katsauksissa, sekä niistä, jotka lääkärit ja potilaat ilmoittivat käyttäneensä tekemässämme kyselyssä (taulukko 3). Lukemamme ja kuulemamme perusteella on käynyt ilmi, että käytössä on tässä raportoitujen hoitointerventioiden lisäksi muitakin kokeellisia hoitomuotoja, joita emme ole kyenneet tähän raporttiin sisällyttämään.

Taulukko 3. Hoitointerventiot, niiden käyttö Suomessa ja vaikuttavuus.

Hoito	Onko hoito käytössä Suomessa ^a	Näytönaste (lopputulomuuttuja)	
		Hoito ei ole hyödyllinen tai näyttö hyödyistä puuttuu	Hoito on hyödyllinen
Psykologiset hoidot			
Kognitiivis-behavioraalinen terapia	On	Hyvin heikko (masennus, elämänlaatu, työkyky)	Kohtalainen (yleinen vointi ja terveys) Heikko (väsymys, fyysinen toimintakyky, ahdistuneisuus)
Psykoedukaatio	On	Hyvin heikko (elämänlaatu)	Kohtalainen (väsymys) Heikko (fyysinen toimintakyky)
Mindfulness	On	Heikko (ahdistuneisuus) Hyvin heikko (väsymys, fyysinen toimintakyky, psykososiaalinen toimintakyky)	Heikko (masennus)

Taulukko 3 jatkuu.

Jatkoa taulukkoon 3.

Hoito	Onko hoito käytössä Suomessa ^a	Näytönaste (lopputulosmuuttuja)	
		Hoito ei ole hyödyllinen tai näyttö hyödyistä puuttuu	Hoito on hyödyllinen
Liikunta ja fysioterapia			
Liikunta ja porrastettu fyysinen harjoittelu	On	Heikko (masennus) Hyvin heikko (ahdistuneisuus)	Kohtalainen (väsymys, koettu yleinen terveydentila) Heikko (unen laatu, fyysinen toimintakyky, työkyky)
Pragmaattinen kuntoutus ^b	?	Hyvin heikko (fyysinen toimintakyky, ahdistuneisuus)	Heikko (väsymys, unen laatu masennus)
Akupunktio	On	Hyvin heikko (elämänlaatu, yleinen mielenterveys)	Heikko (väsymys)
Hieronta	On	Hyvin heikko (väsymys, unen laatu, kivut)	
Hengitysharjoitukset	On	Hyvin heikko (hengitystiheyden lasku, kertahengitystilavuuden kasvu)	
Osteopatia	On	Hyvin heikko (väsymys, ahdistuneisuus, yleinen terveydentila)	
CPAP tai VPAP	On	Ei tutkimuksia ^c	
Faskiakäsittely	On	Ei tutkimuksia ^c	
Kiropraktiikka	On	Ei tutkimuksia ^c	
Kranio-sakraaliterapia	On	Ei tutkimuksia ^c	
Lymfahoito	On	Ei tutkimuksia ^c	
Puheterapeutin ääniharjoitukset	On	Ei tutkimuksia ^c	
Purentafysioterapia	On	Ei tutkimuksia ^c	
Toimintaterapeutin käsiharjoitteet	On	Ei tutkimuksia ^c	
Transkutaaninen vagusstimulaatio	On	Ei tutkimuksia ^c	
Ultraäänihoito	On	Ei tutkimuksia ^c	

Taulukko 3 jatkuu.

Jatkoa taulukkoon 3.

Hoito	Onko hoito käytössä Suomessa ^a	Näytönaste (lopputulospuuttaja)	
		Hoito ei ole hyödyllinen tai näyttö hyödyistä puuttuu	Hoito on hyödyllinen
Lääkkeet			
Rintatolimodi i.v.	?		Heikko (fyysinen toimintakyky, oirelääkkeiden käyttö). Väsymystä ei tutkittu.
Hydrokortisoni p.o.	On	Hyvin heikko (subjektiivinen oireilu, fyysinen toimintakyky, masennus)	Heikko (väsymys)
Rituksimabi i.v.	?	Hyvin heikko (koettu henkinen toimintakyky)	Heikko (väsymys, koettu yleinen terveys, fyysinen toimintakyky)
Immunoglobuliini G i.v.	?	Hyvin heikko (väsymys, elämänlaatu, oireilu, fyysinen toimintakyky, mieliala).	
Interferoni-alfa s.c.	?	Hyvin heikko (elämänlaatu, fyysinen aktiivisuus)	
Isoprinosiini p.o.	?	Hyvin heikko (väsymys, arjen toimintakyky)	
Antihistamiinit (terfenadiini)	On	Hyvin heikko	
Antibiootit (doksisykliini, minosykliini, atsitromysiini)	?	Ei tutkimuksia ^c	
Valgansikloviiri p.o.	?	Hyvin heikko (väsymys, oireet, toimintakyky)	
Fluoksetiini p.o.	? ^d	Heikko (väsymys, masennus)	
Fenelstiini p.o. (MAO-estäjä)	? ^d	Hyvin heikko (koettu oireilu)	
Moklobemidi p.o.	? ^d	Heikko (väsymys, koettu oireilu, masennus)	
Melatoniini	On	Hyvin heikko (unen laatu, kivut) ^e	
Keskushermostostimulantit: modafiniili, metyyylifenidaatti, deksamfetamiini	?	Hyvin heikko (väsymys, oireet ja koettu terveydentila, fyysinen toimintakyky, mieliala, keskittymiskyky)	
Beetasalpaajat	On	Ei tutkimuksia ^c	

Taulukko 3 jatkuu.

Jatkoa taulukkoon 3.

Hoito	Onko hoito käytössä Suomessa ^a	Näytönaste (loputulosmuuttuja)	
		Hoito ei ole hyödyllinen tai näyttö hyödyistä puuttuu	Hoito on hyödyllinen
Dopamiiniagonistit	On	Ei tutkimuksia ^c	
Kalsiumsalpaajat (amlodipiini, nimodipiini)	On	Ei tutkimuksia ^c	
Naltreksoni pienillä annoksilla	On	Ei tutkimuksia ^c	
Adrenaliini-injektiot	On	Ei tutkimuksia ^c	
Kortisoni-injektiot	On	Ei tutkimuksia ^c	
Yrtit, homeopatia, ravintolisät			
Yrttilääkkeet	On		Heikko (väsymys)
Homeopatia	On	Hyvin heikko (väsymys, fyysinen ja psykososiaalinen toimintakyky)	
Siitepölyuutteet	?	Hyvin heikko (väsymys, elämäntila)	
Asetyylikarnitiini, propionyylikarnitiini	On	Hyvin heikko (väsymys, lihaskivut, fyysinen toimintakyky, muisti)	
Aclydine	On	Heikko (väsymys, fyysinen toimintakyky) Hyvin heikko (yleinen vointi)	
NADH	?	Hyvin heikko (oireet)	
Magnesium	?	Hyvin heikko (yleinen vointi)	
Elektrolyytti-, hivenaine- ja rautainfuusiot	On	Ei tutkimuksia ^c	
Ravinto			
Niukasti sokeria ja hiivaa sisältävä ruokavalio	?	Hyvin heikko (väsymys, fyysinen toimintakyky)	
Histamiinin tuotantoa aiheuttavien ruokien välttäminen	On	Ei tutkimuksia ^c	
Suolaliuoksen juominen	On	Ei tutkimuksia ^c	
Vehnätön dieetti	On	Ei tutkimuksia ^c	
Voin käyttö	On	Ei tutkimuksia ^c	
Muut			
Riittävä lepo, tekemisen tauot	On	Ei tutkimuksia ^c	
Hyvä hoitosuhde	On	Ei tutkimuksia ^c	

Taulukko 3 jatkuu.

Jatkoa taulukkoon 3.

Hoito	Onko hoito käytössä Suomessa ^a	Näytönaste (lopputulospuuttaja)	
		Hoito ei ole hyödyllinen tai näyttö hyödyistä puuttuu	Hoito on hyödyllinen
Riittävä uni	On	Ei tutkimuksia ^c	
Sairausloma	On	Ei tutkimuksia ^c	
Työn tauotus ja muutokset	On	Ei tutkimuksia ^c	
Vertaistuki	On	Ei tutkimuksia ^c	
Autonomisen hermoston labiliteetin hoito	On	Ei tutkimuksia ^c	
Suolaliuosinfuusiot	On	Ei tutkimuksia ^c	
Suonensisäinen nesteytys	On	Ei tutkimuksia ^c	
Happihoito	On	Ei tutkimuksia ^c	

^aTieto hoidon käytöstä Suomessa perustuu tekemäämme kyselyyn. Kysymysmerkki tarkoittaa, että kukaan kyselyyn vastaajista ei maininnut hoitoa käytettävän.

^bPragmaattinen kuntoutus: potilaan kotona toteutettu, kognitiivis-behavioraalisen terapian ja porrastetun fyysisen harjoittelun elementtejä sisältävä kuntoutus.

^c’Ei tutkimuksia’ viittaa siihen, että aiheesta ei ole satunnaistettuja kontrolloituja hoitokokeita.

^dKyselyyn vastanneet raportoivat, että masennuslääkkeitä on käytetty, mutta spesifejä lääkkeitä ei mainittu.

^eMelatoniniin vaikuttavuutta verrattu valohoitoon.

p.o. = per os, suun kautta; i.v. = intravenosus, laskimoon annettu; s.c. = subcutaneus, ihon alle annettu.

3.6.1 Psykologiset interventiot

Kognitiivis-behavioraalista terapiaa on käytetty vuosikymmeniä erilaisten tilojen hoitoon. Sen avulla pyritään parantamaan henkilökohtaisia selviytymis- tai hallinta-keinoja vaikuttamalla potilaan käyttäytymiseen, ajatuksiin ja tunteisiin. Terapia kohdistuu konkreettisiin ongelmiin, ja terapeutin tehtävä on auttaa potilasta löytämään keinoja, joilla tämä saavuttaa tavoitteensa ja joilla tämän oireilu helpottuu. Hyödyttömien, ahdistusta herättävien ajatusten tunnistaminen, kyseenalaistaminen ja sitä kautta niistä irtaantuminen ovat keskeisiä terapian tavoitteita. Klassinen kognitiivis-behavioraalinen terapia koostuu 6–18:sta tunnin kestoisesta tapaamisesta 1–3 viikon välein. Tapaamiset voivat olla yksilöllisiä tai ryhmätapaamisia, ja myös etäyhteyksiä on käytetty. Terapian tukena käytetään usein kirjallista, omahoitoa tukevaa materiaalia. Koska liikunnan aiheuttama oireiden paheneminen on yksi keskeinen kroonisen väsymysoireyhtymän oire, KVO-potilaiden hoitoon käytetty kognitiivis-behavioraalinen terapia sisältää usein osuuden, jonka tavoitteena on liikunnan asteittainen lisääminen. Tätä kutsutaan porrastetuksi fyysiseksi harjoitteluksi (englanniksi *graded exercise therapy*). Porrastetun fyysisen harjoittelun ja kognitiivis-behavioraalisen terapian yhdistelmässä testataan fyysisen aktiivisuuden lisäämisen vaikutusta oireisiin tutkien samalla potilaan ajatuksia ja uskomuksia, jotka voivat olla esteenä paranemiselle. Kotona annettua, kyseisen terapian ja porrastetun fyysisen harjoittelun elementtejä yhdistävää terapiaa kutsutaan kansainvälisissä tutkimusar-

tikkeleissa ”käytännölliseksi kuntoutukseksi” (englanniksi *pragmatic rehabilitation*) (Wearden ym. 2012).

Kroonisen väsymysoireyhtymän hoitoon on käytetty myös muita psykologisia terapeutoita, joista tässä raportissa käsitellään mindfulness-terapiaa, josta löytyi satunnaistettuja tutkimuksia. Erilaisia mindfulness-terapeutoita on jo vuosikymmeniä käytetty monenlaisten fyysisten ja psykologisten häiriötilojen, mukaan lukien masennuksen, ahdistuneisuuden ja kroonisen kivun, kuntoutukseen. Mindfulness-terapiat perustuvat meditatiivisiin perinteisiin, joissa lähtökohtana on oireiden hyväksyminen osaksi elämää: potilaita ohjataan tarkkailemaan ajatuksiaan, tunteitaan ja tuntemuksiaan ilman pyrkimystä muuttaa niitä tai päästä niistä eroon. Psykoedukaatio on opetusta tai neuvontaa, jolla edistetään potilaita ja hänen läheistensä psykologista sopeutumista sairauteen ja mahdollisimman hyvää arjen hallintaa. Psykoedukaatioon voi sisältyä erilaisia yksilö- tai ryhmämuotoisia terapeutoita, kriisiapua, keskustelua ja ohjausta sekä asumis- ja työvalmennusta. Keskustelutukea ja ohjausta sisältävät vastaanottokäynnit (englanniksi mm. *counselling, peer counselling*) eivät ole varsinaisesti psykoterapiaa, vaan lyhytkestoisempaa käytännön ongelmiin kohdistuvaa neuvontaa ilman syvällistä lääketieteellistä tai psykologista sisältöä. Tämä on paljon käytetty työkalu etenkin työterveyshuollon vastaanotolla. Termien käyttö tutkimusartikkeleissa on kirjavaa: englannin kielen *counselling* voi viitata joko psykoedukaatioon tai tukea antaviin vastaanottokäynteihin ja *pragmaattisen kuntoutuksen* sanotaan yhtäällä olevan kognitiivis-behavioraalista terapiaa ja toisaalla *counselling*-tyyppistä toimintaa.

Kognitiivis-behavioraalinen terapia

Kognitiivis-behavioraalisen terapian vaikuttavuudesta KVO-potilailla meillä oli käytettävissä kaksi systemaattista katsausta, Pricen Cochrane-katsaus vuodelta 2008 (Price ym. 2008) sekä Smithin menetelmänarviointiraportti vuodelta 2014 (Smith ym. 2014). Katsauksiin oli sisällytetty 23 tätä terapiamuotoa tutkivaa satunnaistettua hoitokoetta, joissa oli yhteensä noin 2 700 potilasta. Kognitiivis-behavioraaliseen terapiaan liittyvät interventiot olivat joko yksilö- tai ryhmäinterventioita, kotiin vietyä ”pragmaattista kuntoutusta” tai sähköposti- tai puhelinkontaktein tehostettua omahoitoa. Vertailuryhmissä henkilöt olivat joko odotuslistalla tai saivat tukea antavaa keskustelua, rentoutushoitoa tai itse annosteltua fyysisistä harjoittelua. Katsaus-ten ongelmana oli se, että niihin oli sisällytetty kognitiivis-behavioraalista terapiaa koskevien tutkimusten lisäksi muitakin hoitoja käsitteleviä alkuperäistutkimuksia, joten emme voineet käyttää meta-analyysien tuloksia sellaisenaan hyväksi. Pricen katsauksen 15 satunnaistetusta tutkimuksesta 12 käsitteli perinteistä kognitiivis-behavioraalista terapiaa ja kolme tämän pohjalta kehitettyjä terapeutoita, kuten unihygieniakoulutusta tai mindfulness-harjoituksia. Smithin raportin 14 tutkimuksesta kahdeksan käsitteli kognitiivis-behavioraalista terapiaa ja kuusi keskustelutukea tai ohjausta. Lisäksi taulukoimme tietoa kahdesta uudesta satunnaistetusta tätä terapiaa käsittelevästä hoitokokeesta (White ym. 2011; Wiborg ym. 2015). Yksityiskohtaista tietoa löytyy taulukoituna liitteestä 8, taulukoista 1a-d.

Verrattuna vähemmän intensiiviseen kuntoutukseen perinteinen kognitiivis-behavioraalinen terapia näyttää vaikuttavan suotuisasti Fukudan tai Oxfordin kriteerein diagnosoitujen KVO-potilaiden yleiseen vointiin ja terveydentilaan (näytönaste kohtalainen). Terapiaryhmissä noin 40 prosenttia potilaista koki vointinsa parantuneen merkittävästi hoidon jälkeen, kun tavanomaista hoitoa tai muuta hoitoa saaneista verrokeista vain noin 25 prosenttia koki näin. Kognitiivis-behavioraalinen terapia saattaa myös parantaa saman potilasryhmän väsymystä ja fyysistä toimintakykyä ja helpottaa ahdistuneisuutta (näytönaste heikko). Näytönastetta heikentävät alkupe- räistutkimusten laatuongelmat sekä tulosten epäyhtenäisyys ja epätarkkuus. Elämän- laadun ja työkyvyn suhteen näyttö kognitiivis-behavioraalisen terapian vaikutuksesta oli riittämätön. Sen yksilö- ja ryhmämuotoisesta vertailusta ei löytynyt paljon tietoa. Henkilökohtaisia tapaamisia verrattiin puhelimitse tehtävään terapiaan englantilais- tutkimuksessa, jossa krooninen väsymysoireyhtymä diagnosoitiin joko Oxfordin tai Fukudan kriteerein. Siinä todettiin, että puhelimitse toteutettavana tämä terapia on kelvollinen hoito, kun siihen liitetään kaksi tapaamista (Burgess ym. 2012). Yleinen terveydentila parani tapaamisryhmässä selvästi todennäköisemmin kuin puhelin- ryhmässä, mutta väsymyksen, fyysisen toimintakyvyn ja työkyvyn suhteen interven- tioiden tuloksellisuudessa ei havaittu eroja.

Psykoedukaatio ja tukea antava keskustelu

Smithin systemoidussa katsauksessa oli viisi Fukudan tai Oxfordin kriteerein diag- nosoituihin KVO-potilaisiin kohdistuvaa, satunnaistettua hoitotutkimusta, joissa psykoedukaatiota tai tukea ja ohjausta antavia vastaanottokäyntejä oli verrattu ta- vanomaiseen hoitoon tai jonotuslistalla olemiseen (Smith ym. 2014). Psykoedukaatio näyttää vähentävän väsymystä, ja se saattaa parantaa myös fyysistä toimintakykyä (näytönaste kohtalainen, liite 8, taulukko 2). Hakuamme osui lisäksi yksi satunnais- tettu tutkimus, jossa potilaina oli pitkäkestoisesta väsymyksestä kärsiviä yleislääkärin potilaita, muttei varsinaisia KVO-potilaita (Ridsdale ym. 2012). Potilaat jaettiin kol- meen ryhmään: tukea antavaan vastaanottoon, kognitiivis-behavioraalista terapiaa ja porrastettua fyysistä harjoittelua yhdistävään interventioon ja tavanomaisen hoidon ryhmään opaskirjasen kera. Tukea antava vastaanotto sisälsi kymmenen 50 minuutin käyntiä, joiden aikana potilaan annettiin vapaasti kuvata vaikeuksiaan ja reflektoida nykyisiä ja vanhoja kokemuksiaan. Terapeutin antaman palautteen tavoitteena oli potilaan itseyttä ja ratkaisukeinojen lisääminen. Väsymys väheni kaikis- sa kolmessa ryhmässä, eikä merkitseviä eroja ryhmien välillä voitu todeta. Vuoden kuluttua harjoittelu- ja neuvontaryhmässä olleet potilaat olivat tyytyväisempiä saa- maansa hoitoon kuin tavanomaisen hoidon ja opaskirjasen saaneet potilaat.

Mindfulness

Mindfulness-terapia saattaa vähentää KVO-potilaiden masennusoireita, mutta näyt- tö on varsin niukkaa (liite 8, taulukko 3). Väsymyksen, fyysisen ja psykososiaalisen toimintakyvyn suhteen mindfulness-terapian vaikuttavuudesta ei voi sanoa mitään

luotettavasti tutkimusten niukkuuden, laadun ja tulosten ristiriitaisuuden vuoksi. Heikkoa näyttöä on siitä, että mindfulness-terapia ei lievitä KVO-potilaiden ahdistuneisuutta.

3.6.2 Porrastettu fyysinen harjoittelu

Monet KVO-potilaat kokevat liikunnan pahentavan oireitaan, mikä saa heidät välttelemään liikuntaa ja ylipäätään fyysistä kuormitusta. Vuonna 2011 julkaistiin kaksi systemaattista katsausta, joissa verrattiin KVO-potilaiden ja terveiden, istuvaa elämäntyyliä noudattavien henkilöiden liikunnan määrää (Evering ym. 2011; Nijs ym. 2011). Kummassakin katsauksessa liikunnalla tarkoitettiin nimenomaan arkiliikuntaa tai jokapäiväiseen elämään liittyvää liikuntaa. Molempien katsausten mukaan KVO-potilaat liikkuvat vähemmän kuin terveet, istuvaa elämäntyyliä noudattavat verrokkit ja myös heidän lihasvoimansa on heikompi. Seitsemän alkuperäistutkimuksen pohjalta tehdyssä meta-analyysissä arvioitiin KVO-potilaiden liikunnan määrän olevan 68 prosenttia verrokkien liikunnan määrästä (Evering ym. 2011).

Vähäisen liikkumisen on todettu ylläpitävän ja pitkittävän kroonisen väsymysoireyhtymän oireita (Health Council of the Netherlands 2005). Fyysisen aktiivisuuden lisäämiseen tähtäävien interventioiden voi siis olettaa lyhentävän KVO-potilaiden oireiden kestoa. Porrastettu fyysinen harjoittelu on kehitetty huomioiden KVO- ja fibromyalgiapotilaiden erityistarpeet. Potilaat kokevat rasituksen hallinnan ja riittävän levon olevan tärkeitä keinoja välttää fyysisen tai henkisen kuormituksen aiheuttamaa oireiden pahenemista. Liikunnan oikea annostelu ja hallinnan tunteen säilyttäminen ovat näillä potilasryhmillä siis erityisen tärkeitä hoitointervention piirteitä. Porrastettu fyysinen harjoittelu sisältää kävelyä, uintia tai pyöräilyä, joka aloitetaan 5–15 minuutin jaksoilla viisi kertaa viikossa, ja harjoituksen kestoa nostetaan asteittain potilaan vointia seuraten (Van Cauwenbergh ym. 2012). Harjoituksen intensiteetin nostotarpeen voi määritellä lääkäri tai potilas itse. Potilaan itsensä annostelemaa liikunta-terapiaa, johon liittyy erityinen rasituksen voimakkuuden itsehallintastrategia, kutsutaan kansainvälisessä tutkimuskirjallisuudessa *spacing*-terapiaksi. Pacing-terapian periaate on rohkaista KVO-potilaita olemaan mahdollisimman aktiivisia, sairauden asettamat rajoitteet kuitenkin huomioiden. Potilas määrittelee kuormitustason, jolla hän pystyy toimimaan viiden päivän ajan ilman merkittävää oireiden pahenemista. Liian korkeasta kuormitustasosta kertovat muun muassa lihasten heikkous, jäykkyys, kivut, sekavuus, päänsärky ja flunssaoireet. Niiden ilmetessä potilaan tulee lopettaa kuormitus tai vaihtaa aktiviteettia. Pacing-terapian periaatteita käytetään yksinään tai porrastetun fyysisen harjoittelun tai kognitiivis-behavioraalisen terapian osana.

Porrastettu fyysinen harjoittelu yhdistetään tyyppillisesti jonkunlaiseen psykoterapiaan, joko klassiseen kognitiivis-behavioraaliseen tai kevyempään terapiaan tai neuvontaan. Yksi tutkimuksissa kuvattu hoitomuoto, ”pragmaattinen kuntoutus”, yhdistää porrastetun fyysisen harjoittelun ja kognitiivis-behavioraalisen terapian elementtejä (Wearden ym. 2012). Kuntoutus sisältää noin 10 tapaamista potilaan kotona

noin puolen vuoden aikana, ja tapaamisissa hoitaja ja potilas yhdessä suunnittelivat ja toteuttivat kuntoutusohjelmaa, jonka tavoitteena on lisätä asteittain kuormitusta ja aktiivisuutta ja säännöllistä unta.

Porrastetun fyysisen harjoittelun vaikuttavuutta koskevista tutkimuksista löytyi kaksi tuoretta systemaattista katsausta (Smith ym. 2014; Larun ym. 2016) (liite 8, taulukko 4a). Viidessä satunnaistetussa hoitokokeessa verrattiin porrastettua fyysistä harjoittelua tavanomaiseen kroonisen väsymysoireyhtymän hoitoon tai rentoutusterapiaan. Potilaat olivat pääasiassa länsimaisiakeski-ikäisiä naisia, joilla krooninen väsymysoireyhtymä oli diagnosoitu joko Oxfordin tai Fukudan kriteerein, ja taudin kesto vaihteli kahden ja yhdeksän vuoden välillä. Näiden tutkimusten perusteella näyttää siltä, että fyysisen harjoittelun porrastaminen vähentäisi KVO-potilaiden väsymystä, ainakin lyhytkestoisesti, ja parantaisi koettua yleistä terveydentilaa (näyttö kohtalainen). Tällä harjoittelumuodolla saattaa myös olla edullisia vaikutuksia fyysiseen toimintakykyyn, unen laatuun ja työkykyyn (näyttö heikko). Kolmen satunnaistetun hoitokokeen tulokset viittaavat siihen, että porrastetulla fyysisellä harjoittelulla ei olisi vaikutusta KVO-potilaiden masennukseen. Ahdistuneisuutta oli mitattu yhdessä porrastettua fyysistä harjoittelua ja tavanomaista hoitoa vertailevassa tutkimuksessa eikä siinä havaittu hoitoryhmien välillä eroja (näyttö hyvin heikko). Haittavaikutukset oli puutteellisesti raportoitu, mutta vakavia haittoja esiintyi tätä harjoittelua tekevissä ryhmissä yhtä usein kuin verrokkiryhmissä. Porrastetun fyysisen harjoittelun ryhmissä oli kuitenkin useammin hoidon keskeyttäneitä.

Porrastetun fyysisen harjoittelun ja kognitiivis-behavioraalisen terapian vaikuttavuutta KVO-potilaiden hoidossa verrattiin yhdessä laadultaan kohtalaisessa satunnaistetussa tutkimuksessa, jossa on 640 Oxfordin kriteerein diagnosoitua KVO-potilasta. (PACE-tutkimus, White ym. 2011). Siinä todettiin interventiodien olevan samanveroisia väsymyksen, yleisen terveydentilan, fyysisen toimintakyvyn, mielialan ja haittojen suhteen (liite 8, taulukko 4b). Toinen PACE-tutkimuksen sisältämistä vertailuista oli pacing-terapia verrattuna kognitiivis-behavioraaliseen ja tavanomaiseen hoitoon (White ym. 2011). Pacing-terapia sisälsi enintään 15 terapeutin tapaamista, joiden tarkoituksena oli opettaa potilasta tunnistamaan ja hallitsemaan kuormitusta siten, että hän toimisi enintään 70 prosentin teholla itse koetusta rasisituksensiedon maksimistaan. Tulosten mukaan pacing-terapia oli vähemmän vaikuttavaa kuin kognitiivis-behavioraalinen terapia tai porrastettu fyysinen harjoittelu. Toisessa tuoreessa satunnaistetussa hoitokokeessa saatiin 33 KVO-potilaan ryhmässä alustavia lupaavia tuloksia pacing-strategian vaikutuksista toimintakykyyn ja tyytyväisyyteen verrattuna rentoutusharjoituksiin (Kos ym. 2015). Pragmaattinen kuntoutus saattaa vähentää KVO-potilaiden väsymystä ja masennusta ja parantaa unen laatua verrattuna tavanomaiseen hoitoon, ainakin lyhytaikaisesti (liite 8, taulukko 5). Tulos perustuu yhden laadukkaan satunnaistetun hoitokokeen tuloksiin, jossa oli noin 260 Oxfordin kriteerein diagnosoitua KVO-potilasta (Wearden ym. 2010).

Edellä kuvattujen vaikuttavuustulosten luotettavuutta arvioitaessa on huomioitava, että tarkasteltavat tulosmuuttajat ja samojenkin tulosmuuttajien määrittelyt ja mittaustavat ja -ajat vaihtelivat keskenään. Smithin katsaus (Smith ym. 2014) ei käsittele erikseen hoidon jälkeisiä ja seurannan jälkeisiä tulosmuuttajien tuloksia, vaan näyttää siltä, että tulokset eri mittaushetkiltä tutkimusten kesken on käsitelty yhdessä. Larunin ym. katsauksessa (Larun ym. 2016) taas on analysoitu erikseen jokaisessa tulosmuuttujassa sekä hoidon jälkeiset että seurannan jälkeiset tulokset. Smith ym. (2014) arvioivat tutkimusten puutteiksi pienehköt otoskoot, tulosten siirrettävyyden ja metodologisen laadun sekä pienehkön tutkimusmäärän. Subjektiiiviset lopputulosmuuttajien mittarit ovat myös yleisesti ongelmallisia laadun kannalta. Larunin ym. (2016) katsauksen harhan riskin arviointia tarkasteltaessa nähdään, että kahdessa tutkimuksessa viidestä todettiin valikoivaa raportointia, mutta muilta osin alkupe- räistutkimusten harhan riski oli pieni. Tutkimukset eivät tosin olleet sokkoutettuja, mutta sokkoutus tulee tämän tapaisissa interventioissa harvoin kyseeseen.

3.6.3 Muut fysioterapiat

Akupunktio saattaa vähentää Fukudan kriteerein diagnosoitujen KVO-potilaiden väsymystä: arvio perustuu kahdeksan satunnaistetun hoitokokeen tuloksiin (liite 8, taulukko 6). Vaikutus ei kuitenkaan ole kovin suuri, ja merkittävän eron saaminen ryhmien välillä riippui käytetystä mittarista. Alkuperäistutkimusten ongelmia ovat puutteellinen raportointi, statistinen heterogeenisuus sekä mahdollinen julkaisuharha, joka ilmenee siitä, että kaikissa tutkimuksissa tulokset olivat positiivisia. Tulosten käytettävyyttä Suomen olosuhteisiin heikentää edelleen se, että suurin osa alkupe- räistutkimuksista on toteutettu Kiinassa.

Hieronnan vaikuttavuudesta löytyi vain yksi heikkolaatuinen satunnaistettu tutki- mus, jossa vertailuinterventiona oli lumesähköhoito ja potilasvalinnassa käytettiin Holmesin diagnostisia kriteerejä (Field ym. 1997). Siinä hieronnalla saatiin aikaan merkittävää väsymyksen ja kipujen lievittymistä ja unen laadun paranemista, aina- kin lyhytkestoisesti.

Kyselyssämme tuli ilmi, että potilaita on hoidettu hengitysharjoituksin. Kirjallisuudesta löysimme vain yhden pilottitutkimuksen, jossa 20 Fukudan kriteerein diag- nosoidun KVO-potilaan joukosta viidellä todettiin epäsäännöllinen hengitys, jota saatiin yhdellä ohjauksella tasoittumaan (Nijs ym. 2008).

Suomalaisilla KVO-potilailla oli kyselyn perusteella kokemusta myös kiropraktiikas- ta, osteopatiasta ja mobilisoivista hoidoista. Tutkimustietoa löytyi vain osteopatiasta: yksi heikkolaatuinen vertaileva tutkimus, jossa osteopatialla saavutettiin suotuisia tuloksia väsymykseen, ahdistuneisuuteen ja yleiseen terveydentilaan Holmesin 1988 kriteerein valituilla KVO-potilailla (Perrin ym. 1998). Tulosten tilastollista merkit- sevyyttä ei kuitenkaan raportoitu. Kyselystämme kävi edelleen ilmi, että suomalaiset potilaat käyttävät monia fysioterapeuttisia hoitoja, kuten lymfahoitoa, ultraääntä ja

parentafysioterapiaa, joiden vaikuttavuudesta KVO-potilaiden hoidossa ei löytynyt lainkaan tutkittua tietoa (taulukko 3, s. 36–40).

3.6.4 Lääkehoidot

Tutkimusten mukaan krooniselle väsymysoireyhtymälle ei ole spesifistä parantavaa lääkehoitoa. Oireiden tarpeenmukainen hoito on kuitenkin yhtä tärkeää kuin muissakin sairauksissa. Sekä lääkärit että potilaat korostavat kroonisen väsymysoireyhtymän lääkehoidon olevan yksilöllistä: se mikä tehoaa yhteen potilaaseen, ei välttämättä tehoa toiseen. Tutkimustiedosta ei löydy tukea väitteille, joiden mukaan KVO-potilaat olisivat tavallista herkempiä lääkeaineiden haitallisille vaikutuksille (Turnbull ym. 2007). Jos potilas on tästä kuitenkin huolissaan, mikään ei estä lääkäriä aloittamasta lääkitystä tavallista pienemmällä annoksella nostaen annosta potilaan kanssa yhteisymmärryksessä. Seuraavissa kappaleissa käydään tiiviisti läpi satunnaistettuihin hoitokokeisiin perustuva tieto lääkkeiden vaikuttavuudesta kroonisen väsymysoireyhtymän hoidossa. Tarkempaa tietoa löytyy liitteen 8 taulukoista 7–17.

Rintatolimodi on immunomoduloiva, suonensisäisesti annosteltava lääke. Sillä ei ole Euroopan lääkeviraston (EMA) myöntämää myyntilupaa KVO-indikaatiolla, Yhdysvaltojen vastaava organisaatio (FDA) on myöntänyt lääkkeelle myyntiluvan harvinaislääkestatuksella. Kahden satunnaistetun lumekontrolloidun tutkimuksen perusteella rintatolimodi annosteltuna kahdesti viikossa yli puolen vuoden ajan saattaa vähentää oirelääkkeiden käyttöä ja parantaa fyysistä toimintakykyä Holmesin ja Fukudan kriteerein diagnosoiduilla KVO-potilailla (näytönaste heikko). Lääkkeen vaikutusta väsymykseen ei ole tutkittu (liite 8, taulukko 7).

Muutkin immuunijärjestelmään vaikuttavat lääkeaineet ovat olleet tutkijoiden kiinnostuksen kohteina. Fludrokortisonista ja hydrokortisonista löytyi tietoa tuoreesta hyvälaatuisesta systemaattisesta katsauksesta (Cleare ym. 2015). Clearen katsaus sisältää kolme satunnaistettua tutkimusta, jotka vertasivat fludrokortisonia, hydrokortisonia ja näiden yhdistelmää lumelääkkeeseen. Tähän katsaukseen sisällytettiin lisäksi kolme KVO-potilailla tehtyä lumekontrolloitua hydrokortisoni-hoitokoetta (liite 8, taulukot 8a–c). Tutkimusten mukaan hydrokortisoni saattaa vähentää väsymystä Oxfordin ja Fukudan kriteereillä diagnosoiduilla KVO-potilailla (näytönaste heikko) (liite 8, taulukko 8a). Fludrokortisonin sekä hydrokortisonin ja fludrokortisonin yhdistelmähoidossa ei havaittu etuja väsymyksen, hyvinvoinnin tai fyysisen toimintakyvyn suhteen (liite 8, taulukot 8b ja c). Hydrokortisonin haittoja tutkimuspotilailla olivat aknen paheneminen ja hermostuneisuus 10 prosentilla sekä lisämuuaiserityksen vajeisuus 40 prosentilla.

Immunoglobuliinista oli kolme heikkolaatuista, satunnaistettua tutkimusta, joissa kontrolliryhmä käytti albumiiniinlumeinfuusiota ja joissa KVO-potilaat olivat pääosin diagnosoitu Holmesin kriteereillä (liite 8, taulukko 9). Niissä ei todettu tilastollisesti merkitseviä eroja ryhmien välillä väsymyksen, elämänlaadun, oireiden, fyysisen

toimintakyvyn eikä mielialan suhteen. Fyysisen toimintakyvyn osalta oli ristiriitaisia tuloksia. Haittavaikutuksia, etenkin päänsärkyä ja muiden oireiden pahenemista, esiintyi suurimmalla osalla immunoglobuliini-infuusiota saavista potilaista. Interferonihoidosta löytyi vain kaksi pientä vertailevaa hoitotutkimusta, joissa kontrollina käytettiin lumeinfuusiota tai jonotuslistaa (liite 8, taulukko 10). Hoitoryhmien välillä ei havaittu merkitseviä eroja, joten interferonin vaikutuksesta fyysiseen toimintakykyyn ja elämänlaatuun ei voi sanoa tulosten perusteella mitään varmaa. Molemmissa tutkimuksissa KVO-potilaat oli diagnosoitu Holmesin kriteerein.

Isoprinosiinilla on sekä immuunijärjestelmää muokkaavia että antiviraalisia ominaisuuksia: se hidastaa monen viruksen, muun muassa HIV:n, herpesksen, polion ja ylähengitystievirusten, jakautumista. Isoprinosiinin käytöstä löytyi yksi pieni Holmesin ja Fukudan kriteereillä diagnosoiduilla KVO-potilailla tehty lumekontrolloitu hoitotutkimus, jossa ei saatu tilastollisesti merkitseviä eroja ryhmien välillä väsymyksen ja fyysisen toimintakyvyn suhteen (liite 8, taulukko 11).

Ainoassa antihistamiinien (terfenadiinin) vaikuttavuutta KVO-potilailla käsittelevässä pienessä heikkolaatuisessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa todettiin, että hoidolla ei ollut vaikuttavuutta väsymykseen, fyysisen tai sosiaaliseen toimintakykyyn tai mielenterveyteen (Steinberg ym. 1996). Tutkimukseen osallistui 28 Holmesin kriteerein diagnosoitua KVO-potilasta. Atopiatausta oli 73 prosentilla ja siihen viittaavat positiiviset ihotestit 53 prosentilla potilaista.

Rituksimabi on laskimonsisäisesti annosteltava monoklonaalinen vasta-aine, joka tuhoaa B-lymfosyyttejä. Sillä on Euroopan lääkeviraston EMAn myyntilupa tiettyjen lymfoomien ja leukemioiden, vaikean nivelreuman sekä tiettyjen verisuonten tulehdussairauksien hoitoon. Rituksimabista löytyi yksi satunnaistettu lumekontrolloitu tutkimus Fukudan kriteereillä diagnosoiduilla KVO-potilailla, annoksella kaksi infuusiota kahden viikon välein (liite 8, taulukko 12). Tulosten mukaan rituksimabi saattaa lievittää väsymystä sekä parantaa koettua yleistä terveyttä ja fyysistä toimintakykyä (näytönaste heikko). Hoitovaste saatiin vasta noin puolen vuoden viiveellä. Koettuun henkiseen terveyteen ei tässä tutkimuksessa saatu tilastollisesti merkitseviä eroja. Vakavia haittoja ei esiintynyt, mutta merkille pantavaa oli, että aiemmin sairastettu psoriaasi paheni kahdella rituksimabilla hoidetulla potilaalla.

Antibioottien vaikuttavuudesta kroonisen väsymysoireyhtymän hoidossa ei löytynyt laadukasta tutkimustietoa. Vuonna 2010 julkaistussa systemaattisessa katsauksessa (Van Houdenhove ym. 2010) oli kolme pientä heikkolaatuista tutkimusta bakteeriantibioottien vaikuttavuudesta kroonisen väsymysoireyhtymän hoidossa (Endresen 2003; Iwakami ym. 2005; Vermeulen ja Scholte 2006). Tutkimukset olivat yhden ryhmän pilottitutkimuksia, kaksi niistä oli takautuvia ja yksi kohdistui fibromyalgia-potilaihin. Suurimmalla osalla potilaista oli mykoplasman tai Coxiella burnetii -bakteerin aiheuttama infektio, ja hoidossa käytettiin doksisykliiniä, minosykliiniä tai

atsitromysiiniä. Hoitoajat vaihtelivat 1,5:n ja 3 kuukauden välillä. Hoito tehosi bakteerikantajuuteen, mutta kroonisen väsymysoireyhtymän tyypillisiin oireisiin sillä ei ollut todettavissa olevaa vaikutusta. Asikloviiristä löytyi yksi pieni tutkimus, jossa ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja ryhmien välillä väsymyksen ja toimintakyvyn suhteen (Straus ym. 1988). Valgansikloviirillä tehty uusi satunnaistettu hoitotutkimus tehtiin Fukudan kriteerein diagnosoiduilla KVO-potilailla (liite 8, taulukko 13). Tutkimuksen perusteella ei kuitenkaan voi sanoa mitään luotettavaa valgansikloviirin vaikutuksesta väsymykseen, koettuihin oireisiin ja toimintakykyyn (näytönaste hyvin heikko).

KVO-potilaiden hoidossa käytettyjen masennuslääkkeiden vaikuttavuudesta on julkaistu vain muutama pieni fluoksetiinia, moklobemidiä ja feneltsiiniä koskeva hoitotutkimus (liite 8, taulukot 14–16). Fluoksetiinilla ei näytä olevan suotuisaa vaikutusta Oxfordin kriteerein diagnosoitujen KVO-potilaiden väsymykseen tai masennukseen (näytönaste heikko). Tieto perustuu kahteen heikkolaatuiseen tutkimukseen, jotka on toteutettu käyttäen eri verokkiryhmiä ja joissa tulosten raportointi on puutteellista. Näiden kahden tutkimuksen tulokset ovat kuitenkin samansuuntaisia (liite 8, taulukko 14). Moklobemidiä on tutkittu yhdessä laadukkaassa satunnaistetussa hoitokokeessa, ja tulokset ovat samansuuntaiset kuin fluoksetiinia koskevat tulokset: lääke- ja lumeryhmien välillä ei ollut eroja väsymyksessä, oireilussa ja masennuksessa (liite 8, taulukko 15). Feneltsiini on MAO:n estäjä, jonka vaikutuksista Holmesin kriteerein diagnosoitujen KVO-potilaiden hoidossa on tutkittu yhdessä pienessä heikkolaatuisessa tutkimuksessa (liite 8, taulukko 16). Tutkimuksessa oli mitattu sairauden oireita, toimintakykyä ja masennusta, mutta feneltsiinin vaikutuksesta näihin ei voida sanoa mitään varmaa (näytönaste hyvin heikko). Melatoniin vaikuttavuutta on tutkittu vain yhdessä pienessä hoitokokeessa, jossa melatoniinia verrattiin valohoitoon Oxfordin kriteereillä valituilla KVO-potilailla (Williams ym. 2002). Unen laatu oli melatoniinia saavien ryhmässä hieman parempi, mutta kipuja oli enemmän.

Keskushermostostimulanttien (deksamfetamiini, metyyllifenidaatti ja modafiniili) vaikuttavuudesta löytyi kolme pientä heikkolaatuista tutkimusta (liite 8, taulukko 17). Raportin teon loppuvaiheessa saimme käsiimme vielä yhden satunnaistetun lumekontrolloidun lääketutkimuksen, joka on tehty lisdeksamfetamiini-dimesylaatilla (Young 2013). Tutkimuksen mukaan lääkettä käyttävien ryhmässä saatiin paremmat tulokset käyttäytymistä mittaavalla testillä (*Behavior Rating Inventory of Executive Function-Adult*, BRIEF-A) mitattuna. Taulukossa 17 olevien tutkimusten nojalla voidaan todeta, että keskushermostostimulanttien vaikuttavuudesta väsymykseen, koettuun terveydentilaan, fyysiseen toimintakykyyn, mielialaan, mielenterveyteen ja keskittymiskykyyn ei voida sanoa mitään varmaa (näytönaste hyvin heikko). Tutkimukset oli tehty Fukudan tai Oxfordin kriteerein diagnosoiduilla KVO-potilailla.

Tekemässämme kyselyssä kävi ilmi, että suomalaisia KVO-potilaita hoidetaan myös muilla lääkkeillä, esimerkiksi beeta- ja kalsiumsalpaajilla, dopamiiniagonisteilla, pie-

niannoksisella naltreksonilla sekä adrenaliini- ja kortisoni-injektioin (taulukko 3). Näistä ei kuitenkaan löydetty lainkaan satunnaistettuja hoitokokeita, jotka valaisisivat hoitojen vaikuttavuutta.

3.6.5 Yrttilääkkeet, homeopatia ja ravintolisät

Kiinalaisesta yrttilääkinnästä haussa löytyi kaksi systemaattista katsausta (Wang ym. 2014; Adams ym. 2009), joiden tulokset kuvataan lyhyesti tässä kappaleessa. Erillistä taulukointia ei ole tehty. Vuonna 2009 julkaistuun Cochrane-katsaukseen ei ole löydetty yhtään katsauksen tekijöiden laatukriteerit täyttävää satunnaistettua hoitotutkimusta, jossa yrttilääkkeitä verrattaisiin lumelääkkeeseen tai tavanomaiseen hoitoon KVO-potilailla ja jossa lopputulosmuuttujana mitattaisiin väsymystä (Adams ym. 2009). Wangin systemaattinen katsaus sisältää seitsemän kiinalaista satunnaistettua tutkimusta vuosilta 2004–2013 (Wang ym. 2014). Viidestä tutkimuksesta tehdyn meta-analyysin mukaan kiinalainen yrttilääkintä vähensi Fukudan kriteerein diagnosoitujen KVO-potilaiden väsymystä enemmän kuin tavanomainen hoito. Myös kaksi muuta alkuperäistutkimusta, joita ei heterogeenisuuden vuoksi voitu yhdistää meta-analyysiin, puolsivat yrttilääkintää. Harhan riski katsaukseen sisällytetyissä alkuperäistutkimuksissa on katsauksen kirjoittajan mukaan kuitenkin suuri. Neljä tutkimusta mainitsee satunnaistamisen muttei kuvaa, miten se on toteutettu. Vain yhdessä tutkimuksessa varmistettiin ryhmävalinnan salaus esimerkiksi läpinäkyvämmällä kirjekuorin. Tutkimukset eivät olleet sokkoutettuja tai sokkoutusta ei ollut mainittu, eikä tutkimuksen keskeyttäneiden määrää ollut raportoitu. Valikoiva raportointi on katsauksen kirjoittajien mukaan mahdollista, sillä tutkimussuunnitelmia ei ollut rekisteröity. Julkaisuharhan riskiä ei voitu analysoida tutkimusten heterogeenisuuden vuoksi.

Homeopatian vaikuttavuudesta löysimme kaksi satunnaistettua tutkimusta Oxfordin kriteerein diagnosoiduilla KVO-potilailla (liite 8, taulukko 18). Niiden tulosten perusteella homeopatian vaikuttavuudesta väsymykseen sekä fyysiseen tai psyykkiseen toimintakykyyn ei voida sanoa mitään varmaa (näytönaste hyvin heikko). Ravintolisien vaikuttavuudesta löytyi vertailevia tutkimuksia useasta systemaattisesta katsauksesta (Porter ym. 2010; van Houdenhove ym. 2010; Alraek ym. 2011; Kim ym. 2013). Koska samaa interventiota ei ollut tutkittu useammassa kuin yhdessä tutkimuksessa, emme taulukoineet tuloksia.

Yksittäisiä tutkimuksia on tehty muun muassa maksauutteiden, arabinoksyylanin, lääkinällisten sienten, C- ja B12-vitamiinien tai monivitamiinien vaikutuksesta KVO-potilaiden hoidossa, mutta tehoa ei näissä tutkimuksissa todettu. Smithin systemaattisessa katsauksessa (Smith ym. 2014) on yksi pieni heikkolaatuinen lumenkontrolloitu siitepölyuutteiden vaikuttavuutta koskeva tutkimus, jossa saavutettiin tilastollisesti merkitsevää parannusta Fukudan kriteerein diagnosoitujen KVO-potilaiden väsymykseen ja elämänlaatuun (Öckerman 2000).

Asetyyli-L-karnitiini on aminohappo, jonka asema neurologisissa sairauksissa ja vanhenemisessa on ollut tutkijoiden kiinnostuksen kohteena. Löysimme asetyyli-L-karnitiinista yhden lumekontrolloidun ja yhden eri aminohappoja vertailevan satunnaistetun hoitotutkimuksen KVO-potilailla (liite 8, taulukot 19a ja b). Näiden kahden tutkimuksen tulosten perusteella asetyylikarnitiinin vaikutuksesta Fukudan tai Holmesin kriteerein diagnosoitujen KVO-potilaiden väsymykseen sekä fyysiseen tai psyykkiseen toimintakykyyn ei voida sanoa mitään varmaa (näytönaste hyvin heikko).

Aclydine© on punakoiso-kasvista johdettu ravintolisä, johon on lisätty aminohappoja. Sen on sanottu lisäävän biologisesti aktiivisen insuliinin kaltaisen kasvutekijän (IGF-1) määrää. Yhdessä pienessä tutkimuksessa ei aineella saavutettu väsymyksen vähenemistä (liite 8, taulukko 20). On myös esitetty, että kroonisen väsymysoireyhtymän oireet kuvastaisivat magnesiumin puutetta. Pienessä hyvälaatuisessa hoitokohteessa vuodelta 1991 magnesiumlisää käyttänyt 15 KVO-potilaan ryhmä oli energisempi ja kivuttomampi kuin saman suuruinen lumeryhmä, toisaalta kaksi potilasta keskeytti tutkimuksen punoituksen vuoksi (Cox ym. 1991). Tulosta ei ole sen koommin toistettu.

Suun kautta nautitun nikotiiniamidiadeniinidinukleotidin (NADH) vaikuttavuutta 10 milligramman annoksella on verrattu lumeeseen tai psykoterapiaan kahdessa pienessä, heikkolaatuisessa KVO-potilain kohdistuneessa tutkimuksessa (Forsyth ym. 1999; Santaella ym. 2004). Forsythin tutkimuksessa Fukudan kriteerein diagnosoiduista KVO-potilaista tilastollisesti merkitsevästi useampi koki oireidensa paranevan yli 10 prosenttia verrattuna lumelääkeryhmän potilaisiin. Santaellan tutkimuksessa Holmesin kriteerein diagnosoiduilla potilailla NADH:lla ja psykoterapialla saavutettiin samanveroinen parannus kroonisen väsymysoireyhtymän oireisiin vuoden seurannassa.

3.6.6 Ravitseminen

Kyselyssämme kävi ilmi, että suomalaiset KVO-potilaat käyttävät muun muassa elektrolyytti-, hivenaine- ja rautainfuusioita, histamiinin tuotantoa aiheuttavien ruokien välttämistä, suolaliuoksen juomista, vehnätöntä dieettiä ja voim käyttöä ei-lääkkeellisinä hoitoina (taulukko 3). Näistä ei kuitenkaan löytynyt satunnaistettuihin hoitokokeisiin perustuvaa tutkittua tietoa lainkaan. Yhdessä pienessä tutkimuksessa verrattiin niukasti sokeria ja hiivaa sisältävän ruokavalion vaikutuksia tavanomaiseen terveelliseen ruokavalioon Fukudan kriteerein diagnosoiduilla KVO-potilailla (Hobday ym. 2008). Ryhmien välillä ei havaittu eroja väsymyksen ja fyysisen toimintakyvyn alueilla. Kirjallisuushaussa tuli vastaan myös pilottitutkimus, jossa kokeiltiin ulosteensiirtoa KVO-potilailla, joilla oli ärtyvän paksusuolen oireita. Yli puolet 60 koepotilaasta sai hoidosta pitkäkestoista apua. Tutkimuksen mukaan suoliston häiriintyneellä mikrobitasapainolla voisi olla tekemistä kroonisen väsymysoireyhtymän patogeneesin kanssa. (Borody ym. 2012.)

3.6.7 Hoitoprosessi

Parantavia hoitoja ei krooniseen väsymysoireyhtymään ole eivätkä käytössä olevat hoitokeinot näytä olevan kovinkaan tehokkaita edes oireiden lievitykseen. Useimpien hoitojen vaikuttavuus on satunnaistettujen hoitokokeiden perusteella epävarmaa, hoitoja ei aina ole saatavilla eivätkä kaikki hoidot sovellu kaikille potilaille. Hoitojen vaikuttavuuden vertailun sijaan monen maan hoitosuositukset korostavatkin hyvän hoitoprosessin merkitystä vaikuttavuudelle. Kun erotusdiagnostiikka on riittävää, oireiden seuranta ja hoito etenee portaittain ja potilas kohdataan ja häntä kuunnellaan toistuvasti, hoito on tuloksellista melkeinpä riippumatta käytetyistä menetelmistä (South Australian Department of Human Services 2004; Health Council of the Netherlands 2005; NICE Guidance 2007). KVO-diagnoosillakaan ei ole kiirettä, vaan se asetetaan aikaisintaan puolen vuoden seurannan jälkeen.

Kansainvälisissä kroonisen väsymysoireyhtymän hoitosuosituksissa yleinen linja on, että ensimmäisen kuukauden aikana lääkärin tehtävänä on haastatella potilasta, tehdä kliininen tutkimus etsien syitä väsymykselle ja kartoittaa samalla potilaan kärsimyksiä väsymyksen syistä. Laboratoriotesteistä annetaan eri maiden suosituksissa hie-man toisistaan poikkeavia ohjeita, mutta tavallisimmin alkuvaiheessa tehdään vain muutama perustesti, jos kliinisessä tutkimuksessa ei mitään huolestuttavaa ilmene. Lisäksi annetaan elintapaohjeita ja potilasta kehoitetaan palaamaan vastaanotolle kuukauden päästä. Suurin osa väsymyspotilaista paranee tässä ajassa. Jos potilas kuitenkin palaa tämän jälkeen vastaanotolle, spesifistä syytä väsymykselle haetaan uudelleen ja tarkemmin, ja haastattelussa kartoitetaan huolellisesti psykososiaaliset tekijät. Joskus on hyödyllistä pyytää potilasta pitämään päiväkirjaa stressikokemuksista. Elintapaohjeet toistetaan ja potilasta kehoitetaan tulemaan uudelleen kolmen kuukauden kuluttua, jos oireet jatkuvat. Vasta kun väsymys on jatkunut kuuden kuukauden ajan eikä poissulkututkimuksissa ole löytynyt mitään selittävää tekijää, ryhdytään harkitsemaan KVO-diagnoosia. Väsymyksen lisäksi diagnoosiin vaaditaan merkittävästi heikentynyt toimintakyky ja muita suosituksessa mainittuja oireita. Eri maiden hoitosuositukset poikkeavat jonkun verran toisistaan oirekriteerien määrittelyssä. Erikoislääkärin konsultaatio kuuluu hoitoprosessiin yleensä tässä vaiheessa, mutta kansallisia eroja löytyy: hollantilaisia yleislääkäreitä ohjeistetaan lähettämään potilaansa erikoislääkärille vain, jos erityistä syytä ilmenee tai jos käyntiä tarvitaan potilaan luottamuksen vahvistamiseksi. Oheissairauksien, kuten masennuksen ja ahdistuneisuuden, sekä kivun ja unettomuuden hyvä hoito ovat oleellinen osa kroonisen väsymysoireyhtymän hyvää hoitoa.

Kaikki edellä mainitut hoitosuositukset tähtäävät normaalin aktiivisuuden ja toimintakyvyn palauttamiseen. Työssä jaksaminen tulisi ottaa puheeksi jo varhain. Potilaita kannustetaan tekemään kaikkea sitä, mitä pystyvät. Eristäytymistä ja liikaa lepoa kannustetaan välttämään. Tavoitteena on asteittainen paluu normaaliin elämään, omassa tahdissa ja omien päämäärien mukaisesti. Elintapaohjausta ja oirelääkkeitä käytetään kuten muillakin potilasryhmillä. Englantilainen hoitosuositus kehottaa

kuitenkin erityisesti välttämään muun muassa viruslääkkeitä, tyroksiinia, glukokortikoideja, keskushermostostimulantteja tai monoamiinioksidaasin estäjiä KVO-potilaiden hoidossa. Ravintolisiä pidetään itsehoitolääkkeinä, eikä lääkäreiden suositella määräävän niitä potilailleen (NICE Guidance 2007).

3.7 Hoidon tehoon vaikuttavat tekijät

Osa tähän katsaukseen sisällytetyistä hoitotutkimuksista (Pardaens 2006; Wiborg ym. 2010; Schreurs ym. 2011) tai katsauksista (Ross ym. 2004; Smith ym. 2014; Marques ym. 2015) sisälsi tietoa paitsi hoidon vaikuttavuudesta myös tekijöistä, jotka vaikuttavat hoidon tuloksellisuuteen. Haussa löytyi myös tutkimuksia, joiden pää-tarkoitus oli alaryhmäanalyysin tai rekisteritutkimuksen keinoin analysoida kroonisen väsymysoireyhtymän hoitotulosten eroja ja niihin liittyviä tekijöitä (Ciccone 2010; Kempke ym. 2010; Cella ym. 2011; Heins ym. 2011; Crawley ym. 2013; Nyland ym. 2014). Potilaan ja lääkärin kohtaamisen merkitystä toiminnallisten somaattisten oireiden hoitotulosten kannalta pohditaan Pagen ja Wesselyn katsauksessa (Page ja Wessely 2003). Tutkimukset, jotka koskevat potilaan läheisten vaikutuksia kroonisen väsymysoireyhtymän hoitotuloksiin, on koottu systemaattiseen katsaukseen (Band ym. 2015). Nämä tutkimukset eivät edusta täysin kattavaa kuvaa hoidon tehoon vaikuttavista tekijöistä, mutta kuvaamme joitakin oleellisia piirteitä niistä seuraavissa luvuissa. Muutama luvussa 3.7 referoitu tutkimus koskee toiminnallisia somaattisia oireyhtymiä laajemmin, mutta oletimme, että oireyhtymien samankaltaisuuksien vuoksi näissä tutkimuksissa raportoidut hoidon tehoon vaikuttavat seikat ovat ainakin osittain sovellettavissa krooniseen väsymysoireyhtymään.

3.7.1 Demografiset tekijät

Ikä näyttää olevan ainoa demografinen tekijä, jolla tutkimusten mukaan saattaa olla merkitystä kroonisen väsymysoireyhtymän hoidon tuloksellisuudelle. Kroonisen väsymysoireyhtymän hoitoon keskittyneillä poliklinikoilla Britanniassa tehty 1 600 potilaan monimuuttujamallitusta käyttävä tutkimus viittasi siihen, että väsymys ja fyysinen toimintakyky korjaantuivat parhaiten nuorilla henkilöillä (Crawley ym. 2013). Samansuuntaiseen tulokseen päädyttiin Smithin menetelmärviointiraportissa neljän interventiotutkimuksen perusteella. Tutkimuksissa oli analysoitu alaryhmittäin eri hoitointerventioista hyötyjiä. (Smith ym. 2014.) Toisaalta Rossin systemaattisessa katsauksessa (Ross ym. 2004), joka sisältää 37 KVO-potilaiden toiminta- tai työkykyä arvioivaa hoitotutkimusta, potilaan demografisilla tekijöillä (ikä, sukupuoli, siviilisääty, koulutustaso) ei eri interventioilla havaittu olevan vaikutusta KVO-potilaiden toiminta- tai työkykyyn. Heinsin hollantilaistutkimuksessa todettiin kognitiivis-behavioraalisen terapian olevan yhtä tehokas hoitokeino KVO-potilailla riippumatta siitä, olivatko he kokeneet kaltoinkohtelua lapsuudessa vai eivät (Heins ym. 2011).

3.7.2 Sairauteen liittyvät tekijät

Hoito puree parhaiten niihin, joilla oireet alun perinkin olivat lievimmät. Tämän kaltaiseen tulokseen viittaavat Smithin katsauksen (Smith ym. 2014) sisältämän neljän hoitotutkimuksen alaryhmäanalyysit, Crawleyn tutkimus Britannian KVO-klinikoilta (Crawley ym. 2013) sekä brittitutkimus, jossa kognitiivis-behavioraalisen hoidon tuloksellisuuteen vaikuttavia tekijöitä kartoitettiin 236:lla Oxfordin kriteerein diagnosoidulla KVO-potilaalla (Cella ym. 2011). Oireiden lyhyt kesto ennakoii parempaa väsymyksen hoitotulosta hollantilaisessa kognitiivis-behavioraalisen hoidon ja porrastetun fyysisen harjoittelun yhdistelmähoitotutkimuksessa (Schreurs ym. 2011) ja parempaa työkykyä norjalaisessa työkyvyn seurantatutkimuksessa (Nyland ym. 2014). Samanaikainen masennus näyttää joissain tutkimuksissa liittyvän heikompaan työkykyyn (Ross ym. 2004; Nyland ym. 2014) ja heikompaan väsymyksen hoitotulokseen (Kempke ym. 2010), mutta vastakkaisiakin tuloksia on (Cella ym. 2011). Samanaikainen fibromylgia tai nivelkivut ennakoivat yksittäisissä tutkimuksissa huonoa hoitotulosta (Ciccone ym. 2010) ja työkykyä (Nyland ym. 2014).

3.7.3 Potilaan elämäntapoihin ja asenteisiin liittyvät tekijät

Hyvää hoitovastetta kognitiivis-behavioraalisisissa ja porrastetun fyysisen harjoittelun hoitokokeissa ennustivat potilaiden vähäisempi välttelykäyttäytyminen (Chalder ym. 2015) ja vähäisempi oireisiin keskittyminen (Cella ym. 2011; Smith ym. 2014). Smithin menetelmänarviointiraportin mukaan hyvää hoitovastetta hoitokokeissa ennustivat kotitehtävänä olleiden harjoitteiden noudattaminen (Smith ym. 2014). Hollantilaisessa tutkimuksessa kognitiivis-behavioraalisen terapian ja porrastetun fyysisen harjoittelun yhdistelmähoito vähensi väsymystä eniten niillä potilailla, joilla oli vahvempi oireiden hallinnan tunne (Schreurs ym. 2011).

Fyysisen aktiivisuuden merkityksestä kroonisen väsymysoireyhtymän hoitotuloksiin on ristiriitaista tietoa. Liikuntatottumuksilla ei ollut vaikutusta kognitiivis-behavioraalisella terapialla aikaansaatuun väsymyksen vähenemiseen kolmen hollantilaisen satunnaistetun hoitokokeen uudelleenanalyysissä (Wiborg ym. 2010). Toisaalta Cellan brittitutkimuksessa todettiin kognitiivis-behavioraalisen hoidon tulokset huonommiksi niillä potilailla, jotka lepäsivät paljon (Cella ym. 2011) ja hollantilaisessa tutkimuksessa kyseisen terapian ja porrastetun fyysisen harjoittelun yhdistelmähoito vähensi väsymystä eniten niillä potilailla, jotka olivat olleet fyysisesti aktiivisia jo ennen interventiota (Schreurs ym. 2011). Oireiden keston, kontrollin tunteen ja fyysisen aktiivisuuden roolista hoidon vaikuttavuuteen on myös vastakkaisia tutkimustuloksia (Pardaens ym. 2006; Kempke ym. 2010). Yhden brittitutkimuksen mukaan kognitiivis-behavioraalisen hoidon tulokset olivat huonoimpia potilailla, jotka raportoivat muita enemmän painon vaihtelua (Cella ym. 2011).

3.7.4 Hoitoon liittyvät tekijät

Marquesin ym. meta-analyysissä (2015) tarkasteltiin kognitiivis-behavioraalisen terapian ja porrastetun fyysisen harjoittelun yhdistelmähoitotutkimusten tulosten heterogeenisuutta ja annetun hoidon eroavaisuuksia. Katsaukseen sisältyy 16 tunnustettua hoitotutkimusta, ja niissä käytettiin potilaiden mukaanottokriteereinä joko Oxfordin tai CDC:n (Holmesin tai Fukudan) kriteerejä. Hoidon pituus ei ollut hoidon vaikuttavuutta selittävä tekijä minkään lopputulosmuuttujan suhteen. Psykologien tai psykoterapeuttien antama hoito oli tehokkaampaa kuin sairaanhoitajien kotikäynnit, fysioterapeuttien fyysisen harjoittelun ryhmät tai psykiatristen sairaanhoitajien pitämät porrastettua fyysistä harjoittelua tekevät ryhmät. Tätä tukee myös toisessa, 20 tutkimusta sisältävässä systemaattisessa katsauksessa saatu tulos, jonka mukaan psykoterapeuttien antama hoito toimii paremmin kuin yleislääkärin antama hoito toiminnallisten oireiden hoidossa (Gerger ym. 2015). Marquesin ym. katsauksessa (2013) väsymystä lopputulosmittarina tarkasteltaessa todettiin, että erikoissairaanhoidossa annettu hoito näytti tehoavan väsymykseen paremmin kuin perusterveydenhuollossa annettu hoito, mutta tulos saattoi johtua perusterveydenhuollossa toteutettujen tutkimusten pienestä määrästä ($n = 3$) tai siitä, että psykologit työskentelivät yleensä vain erikoissairaanhoidossa. Parhaiten väsymykseen tehosi hoito, joka perustui omahoitoa tukeviin oppaisiin ja etäyhteyksiin ja jossa tapaamisia ammattilaisten ja potilaiden välillä oli vähän, enintään kolme. Tätä tulosta tukevat myös muilla alueilla hiljattain tehdyt tutkimukset niin sanottujen *minimal contact*-terapioiden vaikuttavuudesta psykologisiin ja fyysisiin oireisiin. Samaan viittaa tutkimus, jossa kognitiivis-behavioraalinen terapia oli yhtä tehokasta KVO-potilailla riippumatta siitä, oliko hoito toteutettu terapiakäyntien muodossa tai puhelimitse yhden aloituskäynnin jälkeen (Burgess ym. 2012). Marquesin ym. katsauksessa (2013) todettiin kognitiivis-behavioraalisen terapian ja porrastetun fyysisen harjoittelun yhdistelmähoidolla olevan pieni mutta positiivinen vaikutus myös fyysiseen toimintakykyyn ja fyysiseen aktiivisuuteen, mutta tulosten vaihtelulle ei löytynyt selittäviä tekijöitä samaan tapaan kuin väsymyksen kohdalla. Edelleen yhdistelmähoito vaikutti hieman positiivisesti mielialaan. Minimaalisin tapaamisin toteutettu hoito vähensi depressiivisyyttä enemmän kuin useampia terapiakäyntejä sisältänyt hoito, samoin interventiot, jotka sallivat potilaiden joustavasti toteuttaa liikunnan lisäämistä. Kulttuurien välillä on merkittäviä eroja kroonisen väsymysoireyhtymän kliinisissä piirteissä ja psykologisissa tekijöissä (Marques ym. 2013) ja ne todennäköisesti vaikuttavat tutkimustiedon sovellettavuuteen.

Lääkärin ja potilaan kohtaaminen sisältää monia hoidon kulkuun ja tuloksellisuuteen liittyviä mahdollisuuksia. Käynnit saman lääkärin vastaanotolla voivat edistää positiivisia muutoksia toiminnallisista oireista kärsivän potilaan suhtautumisessa oireisiinsa (van Dulmen ym. 1995). Lääkärin vakuuttamistaidot ovat tärkeitä hoidon onnistumisessa. Monessa lähteessä mainitaan, että paras lähestymistapa on voimaannuttava vakuuttaminen, jossa potilaalle annetaan käsitys siitä, että heillä on valta vaikuttaa oireisiinsa (Salmon ym. 1999). Potilaan positiiviseksi kokemaa lääkärin

vastaanottokäynti näyttää vähentävän vastaanottokäyntien määrää, ainakin ärtyvän suolen oireyhtymää sairastavilla (Owens ym. 1995).

Pagen ja Wesselyn katsauksen mukaan lääkäreiden hyvää tarkoittavilla toimilla voi olla myös toiminnallisia somaattisia oireita ylläpitävä tai pahentava vaikutus (Page ja Wessely 2003). Potilas käy tyypillisesti usean erikoislääkärin konsultaatiossa ja voi saada hyvinkin ristiriitaista tietoa eri lääkäreiltä. Diagnostiset tutkimukset ja niissä todetut normaalit löydökset lievittävät tavallisesti potilaan ahdistuneisuutta, mutta niillä potilailla, joilla psyykkiset häiriöt ilmenevät ruumiillisina oireina, reaktio voi olla täysin päinvastainen. He voivat kokea normaalit testitulokset vihamielisyyden tai ristiriidan osoituksiksi. Somatisoivien potilaiden on myös epäilty altistuvan poikkeavan paljon tarpeettomille toimenpiteille, esimerkiksi leikkaushoidoille. Tanskassa todettiin, että toiminnallista somaattista oireilua sairastaville on annettu selvästi enemmän hoitoja ja tehty leikkauksia kuin ei-somatisoiville potilaille (Fink 1992). Leikkaukset olivat useimmiten gynekologisia ja vatsan alueen leikkauksia, joiden hoidollinen lopputulos oli huono kolmessa tapauksessa neljästä. Tutkijat arvioivat takautuvasti, että kaksi kolmesta toimenpiteestä oli tarpeettomia (Fink 1992).

3.7.5 Läheisiin liittyvät tekijät

KVO-potilaiden läheisten vaikutusta taudinkulkuun ja hoitotuloksiin koskevat tutkimukset on hiljan koottu systemaattiseen katsaukseen (Band ym. 2015). Tutkimusten mukaan potilaan läheisten kriittinen ja toisaalta liiallinen myötätunto voi pahentaa potilaan väsymystä ja masennusta. Potilaan ollessa masentuneempi läheisten negatiiviset reaktiot, kuten ärtymyksen ja turhautumisen ilmaiset ja suuttumus potilasta kohtaan, lisääntyivät, minkä katsotaan lisäävän potilaan masennusta, ahdistusta ja sairauskäyttäytymistä. Jos läheiset uskoivat kroonisen väsymysoireyhtymän olevan potilaasta itsestään riippuva psyykinen tila, potilaat kokivat sosiaalisen toimintakykynsä ja yleisvointinsa tavallista heikommaksi. Toisaalta läheisten antama kannustus ja neuvonta voi saada potilaan tuntemaan, että läheinen ei tunne empatiaa ja mitätöi potilaan kärsimyksen. Läheiseltään paljon huolenpitoa saaneet potilaat kokivat kivut kovempina ja toimintakykynsä huonommaksi. Potilaat, joiden läheiset kehottivat heitä lepäämään, olivat tavanomaista väsyneempiä ja toimintakyvyttömpiä.

Terveydenhuollon ulkopuolella toimivat terapeutit voivat tuottaa potilaalle haittaa, jos he tukevat potilaan haitallisia sairauskäsityksiä ja kannustavat välttämiskäyttäytymiseen tai vaikuttamattomiin hoitoihin (Black 1996). Sama pätee potilasjärjestöjen, median ja sosiaalisen median jakamaan informaatioon (Butler ym. 2001). Yksittäisissä tutkimuksissa oli tarkasteltu sosiaalivakuutuksen roolia paranemisessa: esimerkiksi hollantilaistutkimuksessa kognitiivis-behavioraalisen terapian ja porrastetun fyysisen harjoittelun yhdistelmähoito vähensi väsymystä eniten niillä potilailla, joilla ei ollut vakuutusta toimintakyvyn menetyksen varalta (Schreurs ym. 2011), ja brittitutkimuksessa raportoitiin lyhytterapeuttisen psykologisen hoidon olevan tehottomampi niillä KVO-potilailla, jotka osallistuivat potilaiden itseapuryhmiin ja jotka saivat jotain sosiaalietuutta sairautensa vuoksi (Bentall ym. 2002).

4 Pohdinta

Kroonisen väsymysoireyhtymän esiintyvyys on arviolta vajaan prosentin luokkaa, tyypillinen sairastumisikä on alle 40 vuotta ja enemmistö potilaista on naisia. KVO-potilaiden elämänlaatu ja toimintakyky ovat tutkimusten mukaan selkeästi huonompia kuin väestössä keskimäärin. Pahimmillaan oireet invalidisoivat potilaan täysin. 5–10 prosenttia potilaista parantuu kokonaan ja noin puolet saa ajan mittaan lievitystä oireisiinsa lääkärin seurannassa.

Riskitekijöitä ovat muun muassa perimä, traumaattiset kokemukset, aikaisempi masennus, yliaktiivinen elämäntyyli ja liikkumattomuus. Psykoneurobiologiset ja -immunologiset tutkimukset ovat antaneet vahvistusta sille näkemykselle, että keskushermosto, hormonit ja immuunijärjestelmä ovat kaikki mukana kroonisen väsymysoireyhtymän patofysiologiassa. Stressillä on merkittävä rooli oireilun laukaisijana ja ylläpitäjänä.

Kroonisen väsymysoireyhtymän lisäksi kipuina ja väsymyksenä ilmeneviä toiminnallisia somaattisia oireyhtymiä ovat muun muassa fibromyalgia, ärtyvän suolen oireyhtymä, interstitiaalinen kystiitti, myofaskiaalinen kipusyndrooma, temporo-mandibulaarinen dysfunktio, levottomat jalat, jännityspäänsärky, migreeni, kivuliaat kuukautiset, krooninen lantiokipu ja monikemikaaliyliherkkyys (Talotta 2015). Toiminnallisissa oireyhtymissä on paljon päällekkäisyyttä ja rinnakkaisuutta. Niiden samanaikainen esiintyminen on tavallista ja niiden diagnostiset kriteerit ja hoitokeinot ovat pitkälti yhteneväisiä (Henningsen ym. 2007). Tutkijat keskustelevat siitä, ovatko kaikki toiminnalliset somaattiset oireyhtymät samaa tautijatkumoa ja olisiko tutkimuksen kannalta edullista niputtaa ne yhteen, vai olisiko hedelmällisempää pyrkiä erottelemaan krooninen väsymysoireyhtymä ja muut oireyhtymät entistä selvemmin omiksi sairauksikseen. Oireyhtymien patofysiologian tutkiminen on tähän mennessä keskittynyt pitkälti oireyhtymien eroavuuksien selvittämiseen, vaikka yhtenevyyksiä on todettu runsaasti neurobiologisessa tutkimuksessa (Health Council of the Netherlands 2005).

Kroonisen väsymysoireyhtymän diagnostiikasta ei vallitse kansainvälistä konsensus-ta. Taudinmäärityksen kansainvälisiä kriteereitä on useita, mutta niiden valideetti tai paremmuus toisiinsa nähden on osoittamatta. Eri kriteerit poimivat erisuuruisia ja erilaisia potilasryhmiä väsymysoireisten henkilöiden joukosta. Tiukimmat kriteerit (Carruthersin ja Holmesin kriteerit) poimivat vain vaikeasti oireilevat ja neurologisin oirein ilmenevät tapaukset. Väljimpien kriteeristöjen (IOM, Fukuda ja Oxford) valitsema potilaskirjo kattaa myös lievempiä tautimuotoja ja niitä, joiden väsymys johtuu psykososiaalisista tekijöistä. Yhteistä kaikille diagnostisille kriteereille on, että diagnoosi asetetaan vasta puolen vuoden seurannan jälkeen. Erotusdiagnostiset selvittelyt tulee kuitenkin tehdä ripeästi mahdollisten vakavien sairauksien selvittämiseksi. Väsymysoireisella potilaalla on oikeus tulla perusteellisesti tutkituksi vakavien sairauksien varalta, vaikka diagnoosiksi epäillään kroonista väsymysoireyhtymää.

Kroonisen väsymysoireyhtymän hoitovalikoimaan ei ole viime vuosina tullut uusia, tieteellisten tutkimustulosten perusteella vaikuttaviksi havaittuja hoitoja. Porrastettu fyysinen harjoittelu ja kognitiivis-behavioraalinen terapia ovat pitkään olleet ja ovat yhä edelleen kroonisen väsymysoireyhtymän hoidon kulmakivi. Näyttö lääkkeiden ja muiden hoitojen tehosta on enimmilläänkin heikkoa. Hoitotutkimuksista suurin osa on tehty kaikkein väljimmillä Fukudan tai Oxfordin kriteereillä, eikä tutkittua tietoa ole siitä, hyötyvätkö tarkemmin diagnosoidut potilaat hoidosta muita paremmin.

Oireet ovat kuitenkin pahimmillaan invalidisoivia ja potilaat tarvitsevat niihin apua. Näytön puuttuessa potilaiden hoidossa päädytään kokeilemaan erilaisia kokeellisia tai jopa vaikuttamattomiksi osoitettuja hoitomuotoja. Yleiskuva toiminnallisten somaattisten oireyhtymien hoidon vaikuttavuudesta tutkimustiedon perusteella on se, että potilasta aktivoivat keinot, kuten liikunta ja psykoterapia, ovat tehokkaampia kuin passiiviset hoidot, kuten injektiot ja leikkaukset (Henningsen ym. 2007). Parantavaa hoitoa ei tunneta, vaan hoidot keskittyvät lähinnä oireiden lievittämiseen tai parempaan hallintaan. Tavoitteena on se, että potilas voi mahdollisimman pian jatkaa normaalia elämää. Tilapäisesti voidaan potilasta hoitaa myös vähentämällä kuormitustekijöitä, mutta tämä ei ole hoidon perimmäinen tarkoitus.

Vaikuttavia hoitomenetelmiä tärkeämpää on hyvä hoitoprosessi. Toistuvat tapaamiset, oireiden kehittymisen seuranta, tukea ja tietoa antavat keskustelut ja kuunteleminen voivat jo sellaisenaan auttaa potilasta enemmän kuin mikään yksittäinen hoitomenetelmä. Työkyky tulee ottaa puheeksi jo varhain ja toimintakykyä tulee testata kyselyin ja havainnoin. Potilaan omat käsitykset ja asenteet sairaudestaan sekä työn teon esteistä voivat vaikuttaa työkykyyn enemmän kuin oireiden voimakkuus.

Nykyaikaa leimaa korostunut kiinnostus terveyteen ja sairauteen. Sosiaalinen media myös saattaa samaan tapaan oireilevia ihmisiä toistensa yhteyteen. Tietoa ja mielipiteitä on runsaasti saatavilla, mutta ne voivat edustaa yksipuolisia näkemyksiä. Potilasjärjestöillä ja kaupallisilla toimijoilla on omat nettisivunsa, joilta löytyy tietoa uusistakin hoidoista, joita on kokeiltu jossain päin maailmaa. Asiantuntevallakin potilaalla voi olla vaikeuksia tulkita, mikä oikeasti pitää paikkansa, jos tutkimustietoon perustuvat ja muut hoidot esitellään samantarvoisina.

Lääkärin vastaanotolla on tärkeää pitää yllä kuntouttavaa, työhön suuntaavaa toimintaotetta ja kannustaa potilasta miettimään, mitkä tekijät auttaisivat häntä suoriutumaan työstään oireista huolimatta. Työhön paluuta ei tule odottaa siihen asti, että tila on sataprosenttisesti parantunut ennalleen, vaan tulee tähdätä vaiheittaiseen etenemiseen ja työhön paluun aikaistamiseen. Pysyvän työkyvyttömyyden ja rajoitteiden korostamisen sijaan tulee asennoitua niin, että potilas on tilapäisesti kykenevän suoriutumaan töistään. Jos potilaita hoitavat työterveyslääkärin lisäksi muut lääkärit, on tärkeää, että potilas saa kaikilta samansuuntaisen viestin.

KVO-potilaiden hoidon yhdenmukaistamiseksi ja sen laadun parantamiseksi kaivattaisiin kansallista hoitosuositusta, jossa kuvataan diagnostiikka sekä somaattisen ja psyykkisen rajat ylittävä hoito- ja kuntoutuspolku. Oleellista on sopia paikallinen työnjako ja yhteistyö erikoisalojen välillä, samaan tapaan kuin on sovittu psykiatrien ja neurologien työnjaosta muistihäiriöiden kohdalla.

5 Päätelmät

Kroonisen väsymysoireyhtymän aiheuttajaksi epäillään monimuotoista immunologisen ja neuroendokriinisen järjestelmän sekä autonomisen hermoston toimintahäiriötä. Pitkäkestoinen stressi lienee merkittävä tekijä oireyhtymän kehittymisessä. Muut toiminnalliset somaattiset oireyhtymät, kuten fibromyalgia tai ärtyvän suolen oireyhtymä, lienevät saman häiriötyypin edustajia.

KVO-potilaille tehdään herkästi aiheettomia diagnostisia tutkimuksia. Osa väsymysoireisista potilaista taas saattaa saada lääkäriltään liian vähän huomiota juuri KVO-epäilyn vuoksi. Diagnostiikan yhdenmukaistamiseksi tarvitaan kansallista suositusta. Suurimmalle osalle väsymyspotilaista erotusdiagnostiikkaan riittää suppea laboratoriotuotekoelikoima, muihin tutkimuksiin edetään löydösten mukaan. Varisinaisella KVO-diagnoosilla ei ole kiirettä, vaan se asetetaan vasta pidemmän seurannan jälkeen.

Kroonisen väsymysoireyhtymän hoitomenetelmissä ei ole aikoihin tapahtunut mitään uutta tai mullistavaa. Porrastettu fyysinen harjoittelu sekä ymmärrystä ja henkilökohtaisia selviytymiskeinoja lisäävä psykoterapia ovat edelleen parhaiten tutkittuja ja vaikuttaviksi todettuja hoitoja. Muita käytössä olevia hoitomenetelmiä on tutkittu satunnaistetuin hoitokokein hyvin vähän tai ei ollenkaan.

Krooninen väsymysoireyhtymä on vaikeimmillaan jopa invalidisoiva tila. Parantavan hoidon puuttuessa oleellista on samanaikaissairauksien ja oireiden hyvä hoito sekä normaaliin elämään tähtäävä kuntoutus. Hyvä hoitoprosessi, jossa potilasta aina kuunnellaan ja oireiden kehitystä seurataan, saattaa olla vaikuttavampi kuin mikään yksittäinen hoitomenetelmä.

Lähteet

Acheson D. The clinical syndrome variously called benign myalgic encephalomyelitis, Iceland disease and epidemic neuromyasthenia. *Am J Med* 1959; 26: 569–595.

Adams D, Wu T, Yang X, Tai S, Vohra S. Traditional Chinese medicinal herbs for the treatment of idiopathic chronic fatigue and chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; (4). Art. No.: CD006348. DOI: 10.1002/14651858.CD006348.pub2.

Afari N, Buchwald D. Chronic Fatigue Syndrome. A review. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 221–236.

Afari N, Ahumada SM, Wright LJ ym. Psychological trauma and functional somatic syndromes. A systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med* 2014; 76 (1): 2–11.

Alraek T, Lee MS, Choi TY, Cao H, Liu J. Complementary and alternative medicine for patients with chronic fatigue syndrome. A systematic review. *BMC Complement Altern Med* 2011; 11: 87. DOI: 10.1186/1472-6882-11-87.

Bakshi R. Fatigue associated with multiple sclerosis. Diagnosis, impact and management. *Mult Scler* 2003; 9 (3): 219–227.

Band R, Wearden A, Barrowclough C. Patient outcomes in association with significant other responses to chronic fatigue syndrome. A systematic review of the literature. *Clin Psychol (New York)* 2015; 22 (1): 29–46.

Bartels M, Van den Berg M, Sluyter F, Boomsma DI, de Geus EJ. Heritability of cortisol levels. Review and simultaneous analysis of twin studies. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28 (2): 121–137.

Bates DW, Schmitt W, Buchwald D ym. Prevalence of fatigue and chronic fatigue syndrome in a primary care practice. *Arch Intern Med* 1993; 153: 2759–2765.

Bentall RP, Powell P, Nye FJ, Edwards RH. Predictors of response to treatment for chronic fatigue syndrome. *Br J Psychiatry* 2002; 181: 248–252.

Bjelland I, Dahl AA, Haug TT ym. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res* 2002; 52 (2): 69–77.

Black D. Iatrogenic (physician-induced) hypochondriasis. *Psychosom* 1996; 37: 390–393.

Borody TJ, Nowak A, Finlayson S. The GI microbiome and its role in chronic fatigue syndrome. A summary of bacteriotherapy [online]. *J Aust Coll Nutr Env Med* 2012; 31: 3–8.

Brimmer DJ, Maloney E, Devlin R ym. A pilot registry of unexplained fatiguing illnesses and chronic fatigue syndrome. *BMC Res Notes* 2013; 6: 309. PMID: 23915640.

Brown MM, Bell DS, Jason LA, Christos C, Bell DE. Understanding long-term outcomes of chronic fatigue syndrome. *J Clin Psychol* 2012; 68 (9): 1028–1035. DOI: 10.1002/jclp.21880.

Brurberg KG, Fonhus MS, Larun L, Flottorp S, Malterud K. Case definitions for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). A systematic review. *BMJ Open* 2014; 4 (2): e003973.

Buchwald D, Pearlman T, Umali J, Schmaling K, Katon W. Functional status in patients with chronic fatigue syndrome, other fatiguing illnesses, and healthy individuals. *Am J Med* 1996; 101 (4): 364–370.

Buchwald DS, Rea TD, Katon WJ, Russo JE, Ashley RL. Acute infectious mononucleosis. Characteristics of patients who report failure to recover. *Am J Med* 2000; 109 (7): 531–537.

Burgess M, Andiappan M, Chalder T. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults. Face to face versus telephone treatment. A randomized controlled trial. *Behav Cogn Psychother* 2012; 40 (2): 175–191.

Burton C. Beyond somatisation. A review of the understanding and treatment of medically unexplained physical symptoms (MUPS). *Br J Gen Pract* 2003; 53 (488): 231–239.

Butler JA, Chalder T, Wessely S. Causal attributions for somatic sensations in patients with chronic fatigue syndrome and their partners. *Psychol Med* 2001; 31 (1): 97–105.

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

Candy B, Chalder T, Cleare AJ, Wessely S, White PD, Hotopf M. Recovery from infectious mononucleosis. A case for more than symptomatic therapy? A systematic review. *Br J Gen Pract* 2002; 52 (483): 844–851. Review.

Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL ym. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *J. Chronic Fatigue Syndr* 2003; 11: 7–116.

Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL ym. Myalgic encephalomyelitis. International consensus criteria. *J Intern Med* 2011; 270 (4): 327–338.

Cathebras PJ, Robbins JM, Kirmayer LJ ym. Fatigue in primary care. Prevalence, psychiatric comorbidity, illness behavior, and outcome. *J Gen Intern Med* 1992; 7: 276–286.

Cella M, Chalder T, White PD. Does the heterogeneity of chronic fatigue syndrome moderate the response to cognitive behaviour therapy? An exploratory study. *Psychother Psychosom* 2011; 80 (6): 353–358.

Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T ym. Development of a fatigue scale. *J Psychosom Res* 1993; 37 (2): 147–153.

Chalder T, Godfrey E, Ridsdale L, King M, Wessely S. Predictors of outcome in a fatigued population in primary care following a randomized controlled trial. *Psychol Med* 2003; 33 (2): 283–287.

Chalder T, Goldsmith KA, White PD, Sharpe M, Pickles AR. Rehabilitative therapies for chronic fatigue syndrome. A secondary mediation analysis of the pace trial. *Lancet Psychiatry* 2015; 2 (2): 141–152.

Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet* 2004; 363: 978–988.

Chew-Graham C, Dowrick C, Wearden A ym. Making the diagnosis of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalitis in primary care. A qualitative study. *BMC Fam Pract* 2010; 11: 16. PMID: 20178588.

Ciccone DS, Busichio K, Vickroy M, Natelson BH. Psychiatric morbidity in the chronic fatigue syndrome. Are patients with personality disorder more physically impaired? *J Psychosom Res* 2003; 54: 445–452.

Ciccone DS, Chandler HK, Natelson BH. Illness trajectories in the chronic fatigue syndrome. A longitudinal study of improvers versus non-improvers. *J Nerv Ment Dis* 2010; 198 (7): 486–493.

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.

Cleare AJ. The HPA axis and the genesis of chronic fatigue syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15 (2): 55–59.

Cleare AJ, Reid S, Chalder T, Hotopf M, Wessely S. Chronic fatigue syndrome. *BMJ Clinical Evidence*. Systematic review 1101.

Cochrane handbook. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. 2011. Saatavissa: <http://handbook.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm>.

Cox IM, Campbell MJ, Dowson D, Davies S, Walden RJ. Magnesium and chronic fatigue syndrome. *Lancet* 1991; 337: 1295.

Crawley E, Davey Smith G. Is chronic fatigue syndrome (CFS/ME) heritable in children, and if so, why does it matter? *Arch Dis Child*. 2007; 92 (12): 1058–1061.

Crawley E, Collin SM, White PD ym. CFS/ME National Outcomes Database. Treatment outcome in adults with chronic fatigue syndrome. A prospective study in England based on the CFS/ME National Outcomes Database. *QJM* 2013; 106 (6): 555–565.

Creswell C, Chalder T. The relationship between illness attributions and attributional style in Chronic Fatigue Syndrome. *Br J Clin Psychol* 2003; 42 (1): 101–104.

Deale A, Wessely S. Diagnosis of psychiatric disorder in clinical evaluation of chronic fatigue syndrome. *J R Soc Med* 2000; 93 (6): 310–312.

Deale A, Wessely S. Patients' perceptions of medical care in chronic fatigue syndrome. *Soc Sci Med* 2001; 52 (12): 1859–1864.

De Becker P, McGregor N, De Meirleir K. A definition-based analysis of symptoms in a large cohort of patients with chronic fatigue syndrome. *J Intern Med* 2001; 250 (3): 234–240.

Dekay ML, Asch DA. Is the defensive use of diagnostic tests good for patients, or bad? *Med Decis Making* 1998; 18 (1): 19–28.

Devasahayam A, Lawn T, Murphy M, White PD. Alternative diagnoses to chronic fatigue syndrome in referrals to a specialist service. Service evaluation survey. *JRSM Short Rep* 2012; 3 (1): 4. DOI: 10.1258/shorts.2011.011127.

Dinos S, Khoshaba B, Ashby D ym. A systematic review of chronic fatigue, its syndromes and ethnicity. Prevalence, severity, co-morbidity and coping. *Int J Epidemiol* 2009; 38 (6): 1554–1570.

Dittner AJ, Wessely SC, Brown RG. The assessment of fatigue. A practical guide for clinicians and researchers. *J Psychosom Research* 2004; 56: 157–170.

Dowsett E, Goudsmit E, Macintyre A, Shepherd C. London Criteria for myalgic encephalomyelitis. Julkaisu: Report from the National Task Force on chronic fatigue syndrome (CFS), post viral fatigue syndrome (PVFS), myalgic encephalomyelitis (ME). *Westcare* 1994: 96–98.

Elnicki DM, Shockcor WT, Brick JE, Beynon D. Evaluating the complaint of fatigue in primary care. Diagnoses and outcomes. *Am J Med* 1992; 93 (3): 303–306.

Endresen GK. Mycoplasma blood infection in chronic fatigue and fibromyalgia syndromes. *Rheumatol Int* 2003; 23 (5): 211–215.

Eriksen HR, Ursin H. Subjective health complaints, sensitization, and sustained cognitive activation (stress). *J Psychosom Res* 2004; 56 (4): 445–448.

Eriksen HR, Ursin H. Sensitization and subjective health complaints. *Scand J Psychol* 2002; 43 (2): 189–196.

Euba R, Chalder T, Deale A, Wessely S. A comparison of the characteristics of chronic fatigue syndrome in primary and tertiary care. *Br J Psychiatry* 1996; 168 (1): 121–126.

Evengård B, Klimas N. Chronic fatigue syndrome. Probable pathogenesis and possible treatments. *Drugs* 2002; 62: 2433–2446.

Evering RM, van Weering M, Groothuis-Oudshoorn K, Vollenbroek-Hutten M. Daily physical activity of patients with the chronic fatigue syndrome. A systematic review. *Clin Rehabil* 2011; 25 (2): 112–133.

Falk Hvidberg M, Brinth LS, Olesen AV, Petersen KD, Ehlers L. The health-related quality of life for patients with myalgic encephalomyelitis / chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *PLoS One* 2015; 10 (7): e0132421. DOI: 10.1371/journal.pone.0132421.

Field TM, Sunshine W, Hernandez-Reif M ym. Massage therapy effects on depression and somatic symptoms in chronic fatigue syndrome. *J Chron Fatigue Syndr* 1997; 3: 43–52.

Fink P. Surgery and medical treatment in persistent somatizing patients. *J Psychosom Res* 1992; 36: 439–447.

Fischler B. Review of clinical and psychobiological dimensions of the chronic fatigue syndrome. Differentiation from depression and contribution of sleep dysfunctions. *Sleep Medicine Rev* 1999; 3: 131–146.

Fisk JD, Ritvo PG, Ross L ym. Measuring the functional impact of fatigue. Initial validation of the fatigue impact scale. *Clin Infect Dis* 1994; 18 (Suppl 1): S79–S83.

Forsyth LM, Preuss HG, MacDowell AL, Chiaze L Jr, Birkmayer GD, Bellanti JA. Therapeutic effects of oral NADH on the symptoms of patients with chronic fatigue syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 185–191.

Fuhrer R, Wessely S. The epidemiology of fatigue and depression. A French primary-care study. *Psychol Med* 1995; 25: 895–905.

Fukuda K, Straus SE, Hickie I ym. The chronic fatigue syndrome. A comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 1994; 121 (12): 953–959.

Fulcher KY, White PD. Strength and physiological response to exercise in patients with chronic fatigue syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69 (3): 302–307.

Gallagher AM, Thomas JM, Hamilton WT, White PD. Incidence of fatigue symptoms and diagnoses presenting in UK primary care from 1990 to 2001. *J R Soc Med* 2004; 97 (12): 571–575. Erratum in: *J R Soc Med* 2005; 98 (2): 88.

Gerger H, Hlavica M, Gaab J, Munder T, Barth J. Does it matter who provides psychological interventions for medically unexplained symptoms? A meta-analysis. *Psychother Psychosom* 2015; 84 (4): 217–26. doi: 10.1159/000380914.

Gupta A. Unconscious amygdalar fear conditioning in a subset of chronic fatigue syndrome patients. *Med Hypotheses* 2002; 59 (6): 727–735.

Hagger MS, Orbell S. A meta-analytic review of the common-sense model of illness representations. *Psychology & Health* 2003; 18 (2): 141–184.

Haney E, Smith ME, McDonagh M ym. Diagnostic methods for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. A systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med* 2015; 162 (12): 834–884.

Hardt J, Buchwald D, Wilks D, Sharpe M, Nix WA, Egle UT. Health-related quality of life in patients with chronic fatigue syndrome. An international study. *J Psychosom Res* 2001; 51 (2): 431–434.

Harvey SB, Wessely S. Chronic fatigue syndrome. Identifying zebras amongst the horses. *BMC Med* 2009; 7: 58. DOI: 10.1186/1741-7015-7-58.

Hatcher S, House A. Life events, difficulties and dilemmas in the onset of chronic fatigue syndrome. A case-control study. *Psychol Med* 2003; 33 (7): 1185–1192.

Health Council of the Netherlands. Chronic fatigue syndrome. The Hague: Health Council of the Netherlands, Publication no 2005/02E, 2005.

Heijmans MJ. Coping and adaptive outcome in chronic fatigue syndrome. Importance of illness cognitions. *J Psychosom Res* 1998; 45 (1): 39–51.

Heins MJ, Knoop H, Lobbestael J, Bleijenberg G. Childhood maltreatment and the response to cognitive behavior therapy for chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 2011; 71 (6): 404–410.

Hempel S, Chambers D, Bagnall AM ym. Risk factors for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. A systematic scoping review of multiple predictor studies. *Psychol Med* 2008; 38 (7): 915–926. PMID: 17892624.

Henderson M, Tannock C. Objective assessment of personality disorder in chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 2004; 56: 251–254.

Henningsen P, Zimmermann T, Sattel H. Medically unexplained physical symptoms, anxiety, and depression. A meta-analytic review. *Psychosom Med*. 2003; 65 (4): 528–533.

Henningsen P, Zipfel S, Herzog W. Management of functional somatic syndromes. *Lancet* 2007 17; 369 (9565): 946–955.

Hickie I, Davenport T, Wakefield D ym. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens. Prospective cohort study. *BMJ* 2006; 333 (7568): 575.

Hobday RA, Thomas S, O'Donovan A, ym. Dietary intervention in chronic fatigue syndrome. *J Hum Nutr Diet* 2008; 21 (2): 141–149.

Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM ym. Chronic fatigue syndrome. A working case definition. *Ann Intern Med* 1988; 108: 387–389.

Howard L, Wessely S. Reappraising reassurance—the role of investigations. *J Psychosom Res* 1996; 41: 307–11.

Ho-Yen DO, McNamara I. General practitioners' experience of the chronic fatigue syndrome. *Br J Gen Pract* 1991; 41 (349): 324–326.

IOM (Institute of Medicine). *Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Redefining an Illness*. Washington, DC: The National Academies Press, 2015.

Iwakami E, Arashima Y, Kato K ym. Treatment of chronic fatigue syndrome with antibiotics. Pilot study assessing the involvement of *Coxiella burnetii* infection. *Intern Med* 2005; 44 (12): 1258–1263.

Jason LA, Ropacki MT, Santoro NB ym. A screening scale for chronic fatigue syndrome. Reliability and validity. *JCFS* 1997; 3: 39–59.

Jason LA, Richman JA, Rademaker AW ym. A community-based study of chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 1999; 159 (18): 2129–2137.

Jason LA, Torres-Harding SR, Jurgens A ym. Comparing the Fukuda et al. criteria and the Canadian case definition for chronic fatigue syndrome. *J Chronic Fatigue Syndr* 2004; 12 (1): 37–52.

Jason LA, Najjar N, Porter N, Reh C. Evaluating the Centers for Disease Control's empirical chronic fatigue syndrome case definition. *J Disabil Pol Studies* 2009; 20: 91–100.

Jason L, Evans M, Porter N, ym. The development of a revised Canadian myalgic encephalomyelitis chronic fatigue syndrome case definition. *Am J Biochem Biotechnol* 2010; 6 (2): 120–135.

Jason LA, Sunnquist M, Brown A, McManimen S, Furst J. Reflections on the Institute of Medicine's systemic exertion intolerance disease. *Pol Arch Med Wewn* 2015a; 125 (7–8): 576–581.

Jason LA, Sunnquist M, Kot B, Brown A. Unintended consequences of not specifying exclusionary illnesses for systemic exertion intolerance disease. *Diagnostics (Basel)* 2015b; 5 (2): 272–286.

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.

Johnston S, Brenu EW, Staines DR, Marshall-Gradisnik S. The adoption of chronic fatigue syndrome / myalgic encephalomyelitis case definitions to assess prevalence. A systematic review. *Ann Epidemiol* 2013b; 23 (6): 371–376.

Jones JF, Lin JM, Maloney EM ym. An evaluation of exclusionary medical/psychiatric conditions in the definition of chronic fatigue syndrome. *BMC Med* 2009 12; 7: 57. DOI: 10.1186/1741-7015-7-57.

Jousimaa J, Liira H, Liira J, Komulainen J. Hoitosuosittelujen näytönasteen ja vahvuuden arviointi GRADE-työryhmän tapaan. *Duodecim* 2010; 126 (16): 1936–1943.

Joyce J, Hotopf M, Wessely S. The prognosis of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome. A systematic review. *QJM* 1997; 90 (3): 223–233.

Katon W, Russo J, Ashley RL, Buchwald D. Infectious mononucleosis. Psychological symptoms during acute and subacute phases of illness. *Gen Hosp Psychiatry* 1999; 21 (1): 21–29.

Kempke S, Goossens L, Luyten P, Bekaert P, Van Houdenhove B, Van Wambeke P. Predictors of outcome in a multi-component treatment program for chronic fatigue syndrome. *J Affect Disord* 2010; 126 (1–2): 174–179.

Kempke S, Van Den Eede F, Schotte C ym. Prevalence of DSM-IV personality disorders in patients with chronic fatigue syndrome. A controlled study. *Int J Behav Med* 2013; 20 (2): 219–228.

Kempke S, Luyten P, Mayes LC, Van Houdenhove B, Claes S. Self-critical perfectionism predicts lower cortisol response to experimental stress in patients with chronic fatigue syndrome. *Health Psychol* 2016; 35 (3): 298–307.

Kim KW, Chung WS, Song MY ym. Complementary and alternative medicine treatments in the management of chronic fatigue syndrome. A systematic review of randomized controlled trials. *Orient Pharm Exp Med* 2013; 13: 85. DOI:10.1007/s13596-012-0096-9.

Kingma EM, de Jonge P, Ormel J, Rosmalen JG. Predictors of a functional somatic syndrome diagnosis in patients with persistent functional somatic symptoms. *Int J Behav Med* 2013; 20 (2): 206–212.

Koch H, van Bokhoven MA, Bindels PJ, van der Weijden T, Dinant GJ, ter Riet G. The course of newly presented unexplained complaints in general practice patients. A prospective cohort study. *Fam Pract* 2009a; 26 (6): 455–465.

Koch H, van Bokhoven MA, ter Riet G ym. Ordering blood tests for patients with unexplained fatigue in general practice. What does it yield? Results of the VAMPIRE trial. *Br J Gen Pract* 2009b; 59 (561): 243–249.

Komaroff AL, Fagioli LR, Doolittle TH ym. Health status in patients with chronic fatigue syndrome and in general population and disease comparison groups. *Am J Med* 1996; 101 (3): 281–290.

Komaroff AL, Cho TA. Role of infection and neurologic dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Semin Neurol* 2011; 31 (3): 325–337.

Kos D, van Eupen I, Meirte J ym. Activity pacing self-management in chronic fatigue syndrome. A randomized controlled trial. *Am J Occup Ther* 2015; 69 (5): 6905290020. DOI: 10.5014/ajot.2015.016287.

Kouyanou K, Pither CE, Wessely S. Iatrogenic factors and chronic pain. *Psychosom Med* 1997; 59 (6): 597–604.

Lane TJ, Matthews DA, Manu P. The low yield of physical examinations and laboratory investigations of patients with chronic fatigue. *Am J Med Sci* 1990; 299 (5): 313–318.

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.

Lawn T, Kumar P, Knight B, Sharpe M, White PD. Psychiatric misdiagnoses in patients with chronic fatigue syndrome. *JRSM Short Rep* 2010; 1 (4): 28. DOI: 10.1258/shorts.2010.010042.

Lawrence DP, Kupelnick B, Miller K, Devine D, Lau J. Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of fatigue in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004; (32): 40–50.

Leppävuori A. Krooninen väsymysoireyhtymä. *Duodecim* 2006; 122: 545–553.

Lewis S, Cooper CL, Bennett D. Psychosocial factors and chronic fatigue syndrome. *Psychol Med* 1994; 24 (3): 661–671.

Lyall M, Peakman M, Wessely S. A systematic review and critical evaluation of the immunology of chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 2003; 55 (2): 79–90.

Maes M, Twisk FN. Chronic fatigue syndrome. Harvey and Wessely's (bio)psychosocial model versus a bio(psychosocial) model based on inflammatory and oxidative and nitrosative stress pathways. *BMC Med* 2010; 8: 35. DOI: 10.1186/1741-7015-8-35.

Maes M, Twisk FN, Johnson C. Myalgic encephalomyelitis (ME), chronic fatigue syndrome (CFS), and chronic fatigue (CF) are distinguished accurately. Results of supervised learning techniques applied on clinical and inflammatory data. *Psychiatry Res* 2012; 200: 754–760.

Maquet D, Demoulin C, Crielaard JM. Chronic fatigue syndrome. A systematic review. *Ann Readapt Med Phys* 2006; 49 (6): 337–347, 418–427.

Marques M, De Gucht V, Leal I, Maes S. A cross-cultural perspective on psychological determinants of chronic fatigue syndrome. A comparison between a Portuguese and a Dutch patient sample. *Int J Behav Med* 2013; 20 (2): 229–238.

Marques MM, De Gucht V, Gouveia MJ, Leal I, Maes S. Differential effects of behavioral interventions with a graded physical activity component in patients suffering from chronic fatigue (syndrome). An updated systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev* 2015; 40: 123–137.

Medical Research Council, MRC chronic fatigue syndrome/ME Research Advisory Group. Chronic fatigue syndrome/ME research strategy. London: Medical Research Council, 2003. Saatavissa: <www.mrc.ac.uk/pdf-cfs_me_research_strategy.pdf>.

Meeus M, Goubert D, De Backer F ym. Heart rate variability in patients with fibromyalgia and patients with chronic fatigue syndrome. A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 43: 279–287.

Michiels V, Cluydts R. Neuropsychological functioning in chronic fatigue syndrome. A review. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 103 (2): 84–93.

Morris G, Maes M. Case definitions and diagnostic criteria for myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome. From clinical-consensus to evidence-based case definitions. *Neuroendocrinol Lett* 2013a; 34 (3): 185–199.

Morris G, Maes M. A neuro-immune model of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Metab Brain Dis* 2013b; 28 (4): 523–540. PMID: 22718491.

Morris G, Anderson G, Galecki P, Berk M, Maes M. A narrative review on the similarities and dissimilarities between myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) and sickness behavior. *BMC Med* 2013; 11: 64. DOI: 10.1186/1741-7015-11-64.

Nacul LC, Lacerda EM, Pheby D ym. Prevalence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) in three regions of England. A repeated cross-sectional study in primary care. *BMC Med* 2011; 9: 91.

NICE Guidance. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy). Diagnosis and management. NICE guidelines [CG53]. London: NICE, 2017. Saatavissa: <<https://www.nice.org.uk/guidance/cg53/chapter/1-Guidance>>.

Nijs J, Adriaens J, Schuermans D, Buyl R, Vincken W. Breathing retraining in patients with chronic fatigue syndrome. A pilot study. *Physiother Theory Pract* 2008; 24 (2): 83–94.

Nijs J, Aelbrecht S, Meeus M, Van Oosterwijck J, Zinzen E, Clarys P. Tired of being inactive. A systematic literature review of physical activity, physiological exercise capacity and muscle strength in patients with chronic fatigue syndrome. *Disabil Rehabil* 2011; 33 (17–18): 1493–1500.

Nijs J, Nees A, Paul L ym. Altered immune response to exercise in patients with chronic fatigue syndrome / myalgic encephalomyelitis. A systematic literature review. *Exerc Immunol Rev* 2014; 20: 94–116.

Nyland M, Naess H, Birkeland JS, Nyland H. Longitudinal follow-up of employment status in patients with chronic fatigue syndrome after mononucleosis. *BMJ Open* 2014; 4 (11): e005798. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005798.

Owens DM, Nelson DK, Talley NJ. The irritable bowel syndrome. Long-term prognosis and the physician-patient interaction. *Ann Intern Med* 1995; 122 (2): 107–112.

Owens DK. Defensive diagnostic testing. A case of stolen utility? *Med Decis Making* 1998; 18 (1): 33–34.

Page LA, Wessely S. Medically unexplained symptoms. Exacerbating factors in the doctor-patient encounter. *J R Soc Med* 2003; 96 (5): 223–227.

Pardaens K, Haagdorens L, Van Wambeke P, Van den Broeck A, Van Houdenhove B. How relevant are exercise capacity measures for evaluating treatment effects in chronic fatigue syndrome? Results from a prospective, multidisciplinary outcome study. *Clin Rehabil* 2006; 20 (1): 56–66.

Parish JG. Early outbreaks of “epidemic neuromyasthenia”. *Postgraduate Medical Journal* 1978; 54: 711–717.

Parker AJ, Wessely S, Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Psychol Med* 2001; 31 (8): 1331–1345.

Pawlikowska T, Chalder T, Hirsch SR, Wallace P, Wright DJM, Wessely SC. Population-based study of fatigue and psychological distress. *Br Med J* 1994; 308: 763–766.

Perrin RN, Edwards J, Hartley P. An evaluation of the effectiveness of osteopathic treatment on symptoms associated with myalgic encephalomyelitis. A preliminary report. *J Med Eng Technol* 1998; 22 (1): 1–13.

Porter NS, Jason LA, Boulton A, Bothne N, Coleman B. Alternative medical interventions used in the treatment and management of myalgic encephalomyelitis / chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *J Altern Complement Med* 2010; 16 (3): 235–249. DOI: 10.1089/acm.2008.0376.

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.

Rakib A, White PD, Pinching AJ ym. Subjective quality of life in patients with chronic fatigue syndrome. *Qual Life Res* 2005; 14 (1): 11–19.

Ramsay M. Myalgic encephalomyelitis. A baffling syndrome. *Nurs Mirror* 1981; 153: 40–41.

Reeves WC, Wagner D, Nisenbaum R ym. Chronic fatigue syndrome. A clinically empirical approach to its definition and study. *BMC Med* 2005; 3: 19. PMID: 16356178.

Reeves WC, Jones JF, Maloney E ym. Prevalence of chronic fatigue syndrome in metropolitan, urban, and rural Georgia *Popul Health Metr* 2007; 5: 5.

Reyes M, Nisenbaum R, Hoaglin DC ym. Prevalence and incidence of chronic fatigue syndrome in Wichita, Kansas. *Arch Intern Med* 2003; 163 (13): 1530–1536. PMID: 12860574.

Ridsdale L, Hurley M, King M, McCrone P, Donaldson N. The effect of counselling, graded exercise and usual care for people with chronic fatigue in primary care. A randomized trial. *Psychol Med* 2012; 42 (10): 2217–2224.

Roberts E, Wessely S, Chalder T, Chang CK, Hotopf M. Mortality of people with chronic fatigue syndrome. A retrospective cohort study in England and Wales from the South London and Maudsley NHS Foundation Trust Biomedical Research Centre (SLaM BRC) Clinical Record Interactive Search (CRIS) Register. *Lancet* 2016; 387 (10028): 1638–1643.

Roerink ME, Lenders JW, Schmits IC ym. Postural orthostatic tachycardia is not a useful diagnostic marker for chronic fatigue syndrome. *J Intern Med* 2016 Oct 2. DOI: 10.1111/joim.12564.

Ross SD, Estok RP, Frame D, Stone LR, Ludensky V, Levine CB. Disability and chronic fatigue syndrome. A focus on function. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1098–1107.

Rovner DR. Laboratory testing may not glitter like gold. *Med Decis Making* 1998; 18 (1): 32–33.

Ruuskanen O, Salokangas RKR. Uusi nimi ja uudet kriteerit vakavalle sairaudelle. Krooninen väsymysoireyhtymä. *Duodecim* 2015; 131: 1532–1534.

Salit IE. Precipitating factors for the chronic fatigue syndrome. *J Psychiatr Res.* 1997; 31 (1): 59–65.

Salmon P, Peters S, Stanley I. Patients' perceptions of medical explanations for somatisation disorders. Qualitative analysis. *BMJ* 1999; 318: 372–376.

Santaella ML, Font I, Disdier OM. Comparison of oral nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) versus conventional therapy for chronic fatigue syndrome. *P R Health Sci J* 2004; 23: 89–93.

Schmalting KB, Smith WR, Buchwald DS. Significant other responses are associated with fatigue and functional status among patients with chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* 2000; 62 (3): 444–450.

Schreurs KM, Veehof MM, Passade L, Vollenbroek-Hutten MM. Cognitive behavioural treatment for chronic fatigue syndrome in a rehabilitation setting. Effectiveness and predictors of outcome. *Behav Res Ther* 2011; 49 (12): 908–913.

Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE, ym. A report--chronic fatigue syndrome. Guidelines for research. *J R Soc Med* 1991; 84 (2): 118–121. PMID: 1999813.

Sharpe M, Hawton K, Seagroatt V, Pasvol G. Follow-up of patients presenting with fatigue to an infectious disease clinic. *BMJ* 1992; 305: 147–152.

Sharpe M. Doctors' diagnoses and patients' perceptions. Lessons from chronic fatigue syndrome. *Gen Hosp Psychiatry* 1998; 20 (6): 335–338.

Sharpe M, Wilks D. ABC of psychological medicine. Fatigue. *BMJ* 2002; 325: 480–483.

Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA ym. Development of AMSTAR. A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007; 7: 10. PMID: 17302989.

Shephard RJ. Chronic fatigue syndrome. An update. *Sports Med* 2001; 31: 167–194.

Silver A, Haeney M, Vijayadurai P, Wilks D, Patrick M, Main CJ. The role of fear of physical movement and activity in chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 2002; 52 (6): 485–493.

Skapinakis P, Lewis G, Meltzer H. Clarifying the relationship between unexplained chronic fatigue and psychiatric morbidity. Results from a community survey in Britain. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1492–1498.

Smith MEB, Nelson HD, Haney E ym. Diagnosis and treatment of myalgic encephalomyelitis / chronic fatigue syndrome. Evidence report / technology assessment no. 219. AHRQ Publication No. 15-E001-EF. Rockville, MD. Agency for Healthcare Research and Quality, 2014.

Solomon L, Reeves WC. Factors influencing the diagnosis of chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2241–2245.

South Australian Department of Human Services. Myalgic encephalopathy (ME) and chronic fatigue syndrome (CFS). Management guidelines for general practitioners. A guideline for the diagnosis and management of ME/CFS in the community or primary care setting 2004.

Steinberg P, McNutt BE, Marshall P ym. Double-blind placebo-controlled study of the efficacy of oral terfenadine in the treatment of chronic fatigue syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 119–126.

Steven ID, McGrath B, Qureshi F ym. General practitioners' beliefs, attitudes and reported actions towards chronic fatigue syndrome. *Aust Fam Physician* 2000; 29 (1): 80–85.

Stone P, Richards M, A'Hern R, Hardy J. A study to investigate the prevalence, severity and correlates of fatigue among patients with cancer in comparison with a control group of volunteers without cancer. *Ann Oncol* 2000; 11 (5): 561–567.

Straus SE, Dale JK, Wright R, Metcalfe DD. Allergy and the chronic fatigue syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 791–795.

Surawy C, Hackmann A, Hawton K, Sharpe M. Chronic fatigue syndrome. A cognitive approach. *Behav Res Ther* 1995; 33 (5): 535–544.

Swanink CM, van der Meer JW, Vercoulen JH, Bleijenberg G, Fennis JF, Galama JM. Epstein-Barr virus (EBV) and the chronic fatigue syndrome. Normal virus load in blood and normal immunologic reactivity in the EBV regression assay. *Clin Infect Dis* 1995a; 20 (5): 1390–1392.

Swanink CM, Vercoulen JH, Bazelmans E ym. Viral antibodies in chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 1995b; 21 (3): 708–709.

Swoboda DA. Negotiating the diagnostic uncertainty of contested illnesses. Physician practices and paradigms. *Health (Lond)* 2008; 12 (4): 453–478.

Tak LM, Cleare AJ, Ormel J ym. Meta-analysis and meta-regression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in functional somatic disorders. *Biol Psychol* 2011; 87 (2): 183–194.

Talotta R, Atzeni F, Bazzichi L ym. Algo-dysfunctional syndromes. A critical digest of the recent literature. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33 (1): S102–S108.

Taylor RR, Jason LA, Torres A. Fatigue rating scales. An empirical comparison. *Psychol Med* 2000; 30 (4): 849–856.

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. Psykiatrian luokituskäsikirja. Suomalaisen Tautiluokitus ICD-10:n psykiatriaan liittyvät diagnoosit. Helsinki: Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, 2012.

Theorell T, Blomkvist V, Lindh G, Evengård B. Critical life events, infections, and symptoms during the year preceding chronic fatigue syndrome (CFS). An examination of CFS patients and subjects with a non-specific life crisis. *Psychosom Med* 1999; 61 (3): 304–310.

Turnbull N, Shaw EJ, Baker R ym. NICE Guideline. Chronic fatigue syndrome / myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy). Diagnosis and management of chronic fatigue syndrome / myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy) in adults and children. London: Royal College of General Practitioners, 2007.

Twisk FN. A critical analysis of the proposal of the Institute of Medicine to replace myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome by a new diagnostic entity called systemic exertion intolerance disease. *Curr Med Res Opin* 2015; 31 (7): 1333–1347. DOI: 10.1185/03007995.2015.1045472.

Twisk FN. Replacing myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome with systemic exercise intolerance disease is not the way forward. *Diagnostics (Basel)* 2016; 6 (1). pii: E10. DOI: 10.3390/diagnostics6010010.

Van Cauwenbergh D, De Koning M, Ickmans K, Nijs J. How to exercise people with chronic fatigue syndrome. Evidence-based practice guidelines 2012; 42 (10): 1136–1144.

Van Cauwenbergh D, Nijs J, Kos D, Van Weijnen L, Struyf F, Meeus M. Malfunctioning of the autonomic nervous system in patients with chronic fatigue syndrome. A systematic literature review *Eur J Clin Invest* 2014; 44 (5): 516–526.

Van Dulmen AM, Fennis JF, Mookink HG, Van der Velden HG, Bleijenberg G. Doctor-dependent changes in complaint-related cognitions and anxiety during medical consultations in functional abdominal complaints. *Psychol Med* 1995; 25 (5): 1011–1018.

van Geelen SM, Sinnema G, Hermans HJ, Kuis W. Personality and chronic fatigue syndrome. Methodological and conceptual issues. *Clin Psychol Rev* 2007; 27 (8): 885–903.

Van Houdenhove B, Neerinckx E, Onghena P, Vingerhoets A, Lysens R, Vertommen H. Daily hassles reported by chronic fatigue syndrome and fibromyalgia patients in tertiary care. A controlled quantitative and qualitative study. *Psychother Psychosom* 2002; 71 (4): 207–213.

Van Houdenhove B, Van Den Eede F, Luyten P. Does hypothalamic-pituitary-adrenal axis hypofunction in chronic fatigue syndrome reflect a ‘crash’ in the stress system? *Med Hypotheses* 2009; 72 (6): 701–705.

Van Houdenhove B, Pae CU, Luyten P. Chronic fatigue syndrome. Is there a role for non-antidepressant pharmacotherapy? *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11 (2): 215–223. DOI: 10.1517/14656560903487744.

Van't Leven M, Zielhuis GA, van der Meer JW, Verbeek AL, Bleijenberg G. Fatigue and chronic fatigue syndrome-like complaints in the general population. *Eur J Public Health* 2010; 20 (3): 251–257. DOI: 10.1093/eurpub/ckp113.

Vermeulen RC, Scholte HR. Azithromycin in chronic fatigue syndrome (CFS). An analysis of clinical data. *J Transl Med* 2006; (4): 34. DOI: 10.1186/1479-5876-4-34.

Viner R, Hotopf M. Childhood predictors of self reported chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis in adults. National birth cohort study. *BMJ* 2004; 329 (7472): 941.

Viner RM, Clark C, Taylor SJ ym. Longitudinal risk factors for persistent fatigue in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162 (5): 469–745.

Vollmer-Conna U, Aslakson E, White PD. An empirical delineation of the heterogeneity of chronic unexplained fatigue in women. *Pharmacogenomics* 2006; 7 (3): 355–364.

Vollmer-Conna U, Cameron B, Hadzi-Pavlovic D ym. Postinfective fatigue syndrome is not associated with altered cytokine production. *Clin Infect Dis* 2007; 45 (6): 732–735.

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.

Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30 (6): 473–483.

- Wearden AJ, Dunn G, Dowrick C, Morriss RK. Depressive symptoms and pragmatic rehabilitation for chronic fatigue syndrome. *Br J Psychiatry* 2012; 201 (3): 227–232.
- Wearden AJ, Dowrick C, Chew-Graham C ym. 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.
- White PD. The role of physical inactivity in the chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 2000; 49 (5): 283–284.
- White PD, Thomas JM, Kangro HO ym. Predictions and associations of fatigue syndromes and mood disorders that occur after infectious mononucleosis. *Lancet* 2001; 358 (9297): 1946–1954.
- White PD. What causes chronic fatigue syndrome? *BMJ* 2004; 329 (7472): 928–929.
- White PD. What causes prolonged fatigue after infectious mononucleosis – and does it tell us anything about chronic fatigue syndrome? *J Infect Dis* 2007; 196 (1): 4–5.
- 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, Knoop H, Stulemeijer M, Prins JB, Bleijenberg G. How does cognitive behaviour therapy reduce fatigue in patients with chronic fatigue syndrome? The role of physical activity. *Psychol Med*. 2010; 40 (8): 1281–1287.
- 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.
- Williams G, Waterhouse J, Mugarza J ym. Therapy of circadian rhythm disorders in chronic fatigue syndrome. No symptomatic improvement with melatonin or phototherapy. *Eur J Clin Invest* 2002; 32 (11): 831–837. PMID: 12423324.
- Wolfe F, Hawley DJ, Wilson K. The prevalence and meaning of fatigue in rheumatic disease. *J Rheumatol* 1996; 23: 1407–1417.
- Wood B, Wessely S. Personality and social attitudes in chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 1999; 47 (4): 385–397.
- Woodward RV, Broom DH, Legge DG. Diagnosis in chronic illness. Disabling or enabling. The case of chronic fatigue syndrome. *J R Soc Med* 1995; 88 (6): 325–329.

Working Group of the Royal Australasian College of Physicians. Chronic fatigue syndrome. Clinical practice guidelines 2002. *Med J Aust* 2002; 6 (176 Suppl): S23–S56.

Young JL. Use of lisdexamfetamine dimesylate in treatment of executive functioning deficits and chronic fatigue syndrome. A double blind, placebo-controlled study. *Psychiatry Res* 2013; 207 (1–2): 127–133.

Zung WW. A Self-Rating Depression Scale. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 12: 63–70.

Öckerman PA. Antioxidant treatment of chronic fatigue syndrome. *Clin Pract Alternat Med* 2000; 1 (2): 88–91.

Liiteluettelo

Liitteet ovat erillisessä tiedostossa.

Liite 1. Viitetietokantahaut

Liite 2. Kyselyt

Liite 3. Systemaattisten katsausten laadunarviointi

Liite 4. Satunnaistettujen hoitokokeiden laadunarviointi

Liite 5. Kroonisen väsymysoireyhtymän (KVO) ennuste

Liite 6. Lisätietoa laboratoriotesteistä

Liite 7. Kroonisen väsymysoireyhtymän (KVO) esiintyvyys

Liite 8. Tutkimustieto hoitointerventioista taulukoina

SOSIAALI- JA TERVEYSTURVAN RAPORTTEJA

- 1 Turunen E, Tillman P, Maunula N.** Yöpyminen sairaanhoidon matkalla. Sairausvakuutuksen yöpymiskorvaukset ja potilashotellitoiminta Suomessa sekä katsaus potilashotellitoimintaan ja tutkimuskirjallisuuteen muissa Pohjoismaissa. 2016. 62 s. ISBN 978-952-284-001-1 (nid.), ISBN 978-952-284-002-8 (pdf).
- 2 Vuori M, Tuulio-Henriksson A, Sandelin I, Nissinen H, Autti-Rämö I.** Kelan monimuotoiseen perhekuntoutukseen ohjautuminen ja perheenjäsenten kuntoutustoiveet. 2016. 55 s. ISBN 978-952-284-011-0 (nid.), ISBN 978-952-284-012-7 (pdf).