

To paradigmer for ME/CFS

Et aksebasert kontrastdokument

Cohen Center for Recovery from Complex Chronic Illness (Mount Sinai)

VS.

Wyller-gruppen (Akershus universitetssykehus / Universitetet i Oslo)

Andre utgave – integrert med Wyller, Eriksen og Malteruds sustained arousal-modell (2009) og Jin et al.s patofysiologiske synteseartikkel (2026).

Bygget på primærpublikasjoner, IACCI Provider Manual (2. utg., april 2026), Helsedirektoratets høringsutkast (4. februar 2026), NICE NG206 og IOM 2015.

Innhold

Innhold	2
Sammendrag	4
De syv aksene.....	4
Sentral observasjon.....	5
Aktørene	6
Cohen Center for Recovery from Complex Chronic Illness (CoRE)	6
Wyller-gruppen	6
Akse 1 – Konseptuell ramme og diagnostiske kategorier	7
CoREs ramme: Infection-Associated Chronic Conditions and Illnesses (IACCler).....	7
Wyller-gruppens ramme: post-infeksiøs fatigue (PIFS) som overordnet kategori	7
Kontrast på akse 1.....	8
Akse 2 – Patofysiologisk modell og forskningsorientering	9
De to teoretiske referansearbeidene.....	9
Wyller, Eriksen og Malterud (2009) – sustained arousal-modellen	9
Modellens hovedstruktur	9
Onde sirkler.....	9
Modellens praktiske implikasjoner	10
Modellens karakter	10
Jin et al. (2026) – metabolisme, immunsystem og nervesystem som integrert mekanisme	10
To-treffsmodellen	10
Den firedelte patofysiologiske modellen	11
Modellens karakter	11
De to modellene direkte mot hverandre	12
CoREs forskningsorientering – biologisk presisjonsmedisin	12
Wyller-gruppens forskningsorientering – empirisk biomedisinsk dokumentasjon innenfor CATS-rammen.....	13
Fase 1 (2009–2014): Modellbygging og pilotstudier	13
Fase 2 (2015–2021): Bredt empirisk arbeid.....	13
Fase 3 (2022–2026): LongCOVIDKidsNorway og dyp biomedisinsk fenotyping	13
Den interne spenningen i Wyller-gruppens posisjon.....	14
Kontrast på akse 2.....	15
Akse 3 – Diagnostiske kriterier og PEMs status	16
CoREs posisjon på diagnostikk og PEM.....	16
Wyller-gruppens posisjon på diagnostikk og PEM.....	16
Kontrast på akse 3.....	17
Akse 4 – Intervensjonsfilosofi: pacing vs. CBT/CATS-rehabilitering	18

CoREs intervensjonsfilosofi: pacing som hovedstrategi	18
Wyller-gruppens intervensjonsfilosofi: CATS-basert kort poliklinisk rehabilitering	18
Resultatene fra Nerli 2024 og hvordan de tolkes	19
Kontrast på akse 4.....	20
Akse 5 – Evidensgrunnlag og kildevalg	21
CoREs evidensgrunnlag	21
Wyller-gruppens evidensgrunnlag.....	21
Hvilke kilder som vektlegges, og hvilke som ikke	21
Kontrast på akse 5.....	23
Akse 6 – Forhold til internasjonale retningslinjer	24
De viktigste internasjonale referansepunktene.....	24
IOM 2015 / Beyond ME/CFS	24
NICE NG206 (2021)	24
WHO ICD-11	24
US CDC og NIH.....	24
Andre europeiske myndigheter	24
CoREs forhold til disse rammeverkene	24
Wyller-gruppens forhold til disse rammeverkene	25
Norske retningslinjeprosessens internasjonale posisjonering	25
Akse 7 – Pasientmedvirkning og forhold til pasientorganisasjoner.....	26
CoRE og pasientmedvirkning	26
Wyller-gruppens forhold til pasientmedvirkning.....	26
Helsedirektoratets retningslinjeprosess og brukermedvirkning	26
Kontrast på akse 7.....	27
Syntese – hvor står Helsedirektoratets utkast?.....	28
De syv aksene oppsummert.....	28
Den dobbeltsidige dissensens analytiske betydning	28
Hva ville en konsistent norsk retningslinje sett ut som?	29
Avsluttende observasjoner	30
Kildeliste.....	31
Teoretiske syntesearbeider	31
CoRE / Mount Sinai	31
Wyller-gruppen	31
Internasjonale retningslinjer og rapporter	31
Helsedirektoratet.....	32
Pasientorganisasjoners offisielle dokumenter.....	32
Fagkronikker.....	32

Sammendrag

Dette dokumentet sammenligner to forskningsmiljøer som arbeider med det samme kliniske feltet – ME/CFS og long COVID – men med vesentlig forskjellige paradigmer for hvordan tilstanden best forstås, undersøkes og behandles.

Cohen Center for Recovery from Complex Chronic Illness (CoRE) ved Mount Sinai i New York, ledet av David Putrino, opererer innenfor en biomedisinsk patofysiologisk modell. CoRE behandler ME/CFS, long COVID, kronisk borreliose og lignende tilstander som «infection-associated chronic conditions and illnesses» (IACCI) – et overbegrep som klassifiserer dem som beslektede biomedisinske tilstander. CoREs IACCI Provider Manual (2. utgave, april 2026) er publisert som klinisk veileder for helsepersonell og er offentlig tilgjengelig. Den biomedisinske posisjonen finner ytterligere mekanistisk forankring i nyere syntesearbeider, særlig den integrative analysen av PEM-patofysiologi i Jin et al. (2026) i *Frontiers in Immunology*, som operasjonaliserer en flerlags interaksjonsmodell mellom metabolisme, immunsystem og nervesystem.

Wyller-gruppen ved Akershus universitetssykehus og Universitetet i Oslo, ledet av Vegard Bruun Bratholm Wyller, opererer innenfor en biopsykososial modell forankret i Cognitive Activation Theory of Stress (CATS). Den teoretiske kjernen i denne posisjonen ble formulert i Wyller, Eriksen og Malteruds sustained arousal-modell (2009) – publisert i *Behavioral and Brain Functions* – og forblir den eksplisitte teoretiske rammen i gruppens nyere intervensjonsforskning. Gruppen har omfattende empirisk produksjon, særlig gjennom LongCOVIDKidsNorway-kohorten (2022–2026), og har publisert sentrale studier i *JAMA Network Open* i 2023 og 2024. Førsteforfatteren av deres viktigste nyere intervensjonsstudie (Nerli 2024) tok i februar 2026 dissens fra Helsedirektoratets retningslinjeutkast.

De to miljøene representerer to ytterposisjoner i den internasjonale fagdebatten. En sammenligning mellom dem gir et analytisk grunnlag for å forstå hvor norske retningslinjer plasserer seg, og hvilke konsekvenser ulike valg har for klinisk praksis.

De syv aksene

Sammenligningen er strukturert langs syv dimensjoner som gir reell faglig kontrast og ikke bare retorisk forskjell:

- Akse 1: Konseptuell ramme og diagnostiske kategorier.
- Akse 2: Patofysiologisk modell og forskningsorientering.
- Akse 3: Diagnostiske kriterier og PEMs status.
- Akse 4: Intervensjonsfilosofi: pacing vs. CBT/CATS-rehabilitering.
- Akse 5: Evidensgrunnlag og kildevalg.
- Akse 6: Forhold til internasjonale retningslinjer (IOM 2015, NICE NG206).
- Akse 7: Pasientmedvirkning og forhold til pasientorganisasjoner.

Hver akse behandles parallelt, med samme analytiske strenghet på begge sider, og er belagt med primære dokumenter.

Sentral observasjon

Helsedirektoratets høringsutkast (4. februar 2026) plasserer seg ikke konsistent på én side i denne kontrasten. Det er et viktig analytisk poeng: utkastet tar ikke entydig stilling for verken den biomedisinske CoRE-tilnærmingen eller den biopsykososiale Wyller-tilnærmingen. Resultatet er at både fagpersoner med biopsykososial orientering (inkludert Tom Farnen Nerli, førsteforfatter på Wyller-gruppens viktigste intervensjonsstudie) og brukerorganisasjoner med biomedisinsk og PEM-orientert posisjon har tatt formell dissens. Den dobbeltsidige dissensen er en strukturell observasjon som dette dokumentet kan bidra til å forstå.

Aktørene

Cohen Center for Recovery from Complex Chronic Illness (CoRE)

CoRE er en hybrid forsknings- og klinisk enhet ved Icahn School of Medicine at Mount Sinai i New York, åpnet i 2024. Senteret er etablert som etterfølger og utvidelse av Mount Sinais Center for Post-COVID Care (CPCC, opprettet 2020). Senteret har en grunnkapital på 10 millioner USD fra blant andre Steven & Alexandra Cohen Foundation og Beth & Joshua Nash, som også navngir Putrinos direktørstilling.

Sentrale personer:

- David Putrino, PhD, Nash Family Director. Professor i rehabilitering og menneskelig prestasjon. Har behandlet over 3000 pasienter med long COVID siden august 2020.
- Akiko Iwasaki, PhD, Yale School of Medicine, sentral immunologisk samarbeidspartner.
- Amy Proal, PhD, PolyBio Research Foundation, samarbeidspartner på persistente patogenreservoarer.
- Henrik Zetterberg og Kaj Blennow, Gøteborg, samarbeidspartnere på hjerneskademarkører (NfL, GFAP).

Senteret har kapasitet til omtrent 700 nye pasienter per år. Pasientpopulasjonen er hovedsakelig amerikansk, og senteret har et eksplisitt mål om å skalere kunnskapen utover egen klinikk gjennom IACCI Provider Manual og utdanningsmateriell. Manualen er tilgjengelig gratis for klinikere via coresinai.org/manual.

Wyller-gruppen

Wyller-gruppen er en forskningsgruppe ved Avdeling for barne- og ungdomsmedisin, Akershus universitetssykehus (Ahus, Lørenskog), med sterke koblinger til Klinisk medisin ved Universitetet i Oslo. Gruppen ble formelt etablert tidlig på 2000-tallet rundt Vegard Bruun Bratholm Wyllers forskning på adolescent CFS, og har siden 2009 vært ledende i Norge på post-infeksiøs fatigue.

Sentrale personer:

- Vegard Bruun Bratholm Wyllers, professor og overlege ved Ahus og UiO. Programmatisk leder. Siste forfatter på de fleste sentrale gruppearbeidene.
- Joel Selvakumar, lege/forsker, korresponderende forfatter på Selvakumar 2023, kjernemedlem.
- Lise Beier Havdal, kjernemedlem på LongCOVIDKidsNorway-kohorten.
- Tom Farnen Nerli, lege i fysikalsk medisin og rehabilitering ved Sykehuset i Vestfold. Førsteforfatter på Nerli 2024 (JAMA Netw Open) – den sentrale intervensjonsstudien.
- Maria Pedersen, lege/forsker ved Ahus, OUS Rikshospitalet og UiO. Medforfatter på Nerli 2024. Tilknyttet Nasjonal kompetansetjeneste for CFS/ME.
- Internasjonalt samarbeid: Carolina Sandler og Andrew Lloyd (UNSW Sydney) er sentrale medforfattere på review-arbeider; Erin Cvejic (University of Sydney) på statistikk og metode.

Gruppen er sentral i International Collaborative on Fatigue Following Infection (COFFI), et internasjonalt forskningssamarbeid. Hovedkohorten LongCOVIDKidsNorway omfatter 382 SARS-CoV-2-positive og 85 SARS-CoV-2-negative ungdommer og unge voksne (12–25 år), prospektivt fulgt med PCR- og antistoffverifisert smittestatus.

Akse 1 – Konseptuell ramme og diagnostiske kategorier

CoREs ramme: Infection-Associated Chronic Conditions and Illnesses (IACCIer)

CoRE plasserer ME/CFS, long COVID, kronisk borreliose, vektorbårne tilstander, vaksineinjurier (sjeldne tilfeller), Ehlers-Danlos syndrom og hypermobilitet i samme overordnede konseptuelle kategori under begrepet IACCIer. Manualen åpner med følgende posisjon: «IACCIer refererer til et spekter av vedvarende helsetilstander som kan utvikle seg etter infeksjoner forårsaket av ulike patogener, herunder virus, bakterier og sopp.»

Den konseptuelle implikasjonen er vesentlig: alle disse tilstandene antas å dele biologiske mekanismer som overlapper. Manualen lister ti hovedmekanismer som kan opptre samtidig hos en pasient: patogenpersistens, patogenreakivering, mitokondriedysfunksjon, koagulasjons- og vaskulær dysfunksjon, autonom dysfunksjon, nevroinflammasjon, immundysregulering, mikrobiomubalanse, mastcelleaktivering og hormonell ubalanse. Modellen er eksplisitt biomedisinsk.

CoRE bruker også «multiple hits»-modellen: at flere infeksjoner, eksponeringer eller andre belastninger kan akkumulere over tid og fremme overgangen fra akutt til kronisk tilstand. Genetisk disposisjon, tidligere infeksjoner, miljøeksponeringer, traumer og senere infeksjoner antas å samvirke.

Wyller-gruppens ramme: post-infeksiøs fatigue (PIFS) som overordnet kategori

Wyller-gruppen plasserer long COVID som «en variant av post-infectious fatigue syndrome (PIFS)». Dette er den eksplisitte formuleringen i Nerli 2024-introduksjonen. Konseptuelt er rammen at ulike infeksjoner kan utløse det samme generelle PIFS-fenomenet, og at forskjeller mellom infeksjonstyper er mindre relevante enn fellestrekkene.

«Evidens tyder på at PCC er en variant av postinfectious fatigue syndrome (PIFS), som er en vanlig sequela ved flere infeksjonssykdommer.» — Nerli et al., JAMA Netw Open 2024
(parafrasert)

Den teoretiske rammen for hvordan denne tilstanden vedvarer, er Cognitive Activation Theory of Stress (CATS) – en stressresponsmodell utviklet av Holger Ursin og Hege Eriksen. Modellen ble første gang systematisk anvendt på CFS av Wyller, Eriksen og Malterud i Behavioral and Brain Functions i 2009 – sustained arousal-artikkelen. Vi går grundigere inn i denne på akse 2.

Kontrast på akse 1

Dimensjon	CoRE / IACCI	Wyller-gruppen / PIFS-CATS
Overordnet kategori	Infection-Associated Chronic Conditions and Illnesses (IACCIer) – en biomedisinsk sykdomskategori med felles patofysiologiske mekanismer	Post-infectious fatigue syndrome (PIFS) – fatigue-tilstand utløst av infeksjon
Hva forklarer tilstanden	Multiple biologiske drivere som virker simultant: patogenpersistens, mitokondriedysfunksjon, immundysregulering med flere	Vedvarende stressrespons (sustained arousal) modulert av forventninger og lærte responser, i CATS-rammeverket
Forhold mellom ME/CFS og long COVID	Samme biomedisinske sykdomskategori, ulike triggerinfeksjoner	Long COVID er variant av PIFS
Forhold til relaterte tilstander	Inkluderer Lyme, EDS/hypermobilitet, vektorbårne sykdommer som beslektede IACCIer	Hovedsakelig fatigue-spektrum, mindre konseptuell kobling til EDS, MCAS, vektorbårne tilstander
Fokus på årsak vs. opprettholdelse	Sterkt fokus på årsaksmekanismer og «multiple hits»-modell	Sterkt fokus på opprettholdende faktorer (forventninger, betinging)

Akse 2 – Patofysiologisk modell og forskningsorientering

De to teoretiske referansearbeidene

På akse 2 ligger det mest substansielle teoretiske skillet i kontrasten. Begge miljøer har eksplisitte syntesearbeider som forsøker å integrere mange empiriske funn i én sammenhengende forklaringsmodell. På CoRE-siden er Jin et al. (2026) en representativ oppdatert mekanistisk syntese som operasjonaliserer den biomedisinske modellen. På Wyller-siden er sustained arousal-modellen i Wyller, Eriksen og Malterud (2009) den teoretiske kjernen som fortsatt forankrer gruppens posisjon. Vi går grundigere inn i hver av disse før vi setter dem opp mot hverandre.

Wyller, Eriksen og Malterud (2009) – sustained arousal-modellen

Sustained arousal-artikkelen ble publisert i Behavioral and Brain Functions i februar 2009 av Vegard Bruun Wyller, Hege R. Eriksen og Kirsti Malterud. Den er forfatterskapets teoretiske grunndokument og den eksplisitte teoretiske rammen for Nerli 2024-intervensjonen femten år senere. Modellen er fortsatt aktivt brukt og er ikke et historisk dokument.

Modellens hovedstruktur

Artikkelen presenterer en integrativ modell for sykdomsmekanismer ved CFS som forener empiriske funn fra ulike forskningstradisjoner. Basert på Cognitive Activation Theory of Stress (CATS) postulerer forfatterne at nye data om kardiovaskulær og termoregulatorisk regulering indikerer en tilstand av permanente arousal-responser – sustained arousal – ved tilstanden.

Sustained arousal kan oppstå fra ulike utløsende faktorer (infeksjoner, psykososiale belastninger) som samvirker med disponerende faktorer (genetiske trekk, personlighet) og lærte forventninger (klassisk og operant betinging). Modellen klassifiserer dermed faktorene i tre kategorier:

- Disponerende faktorer: genetiske trekk, polymorfismer i autonome og endokrine effektorsystemer, personlighetstrekk (perfeksjonisme, samvittighetsfullhet, internalisering), uhensiktsmessige sykdomsoppfatninger (svak følelse av personlig kontroll over symptomer, sterkt fokus på kroppslige fornemmelser).
- Utløsende faktorer: langvarige infeksjoner (Epstein-Barr-virus, enterovirus, Coxiella burnetii), kritiske livshendelser, opplevde kroniske vanskeligheter.
- Opprettholdende og assosierte faktorer: hemodynamiske endringer (sympatikus-dominans), immunologiske endringer (Th2 vs. Th1), endokrine endringer (svekket HPA-akse), endringer i skjelettmuskulatur (svekket kortikal aktivering, økt oksidativt stress), kognitive endringer (svekket hukommelse og informasjonsbehandling).

Onde sirkler

Et sentralt element i modellen er at sustained arousal kan etablere selvopprettende patologiske mekanismer. En arousal-respons som ikke løser det opprinnelige problemet, kan paradoksalt forsterkes når personen forsøker å kompensere. Resultatet er negative stimulus- og responsforventninger som forsterker arousal-responsen – som forfatterne formulerer det: «det er etablert en ond sirkel, fordi vurderingen av arousal-responsen avhenger av forventninger: negative forventninger forsterker arousal-responsen».

Klassisk betinging spiller en viktig rolle: når den opprinnelige utløseren forsvinner, kan arousal-responsen bli assosiert med ellers nøytrale stimuli – som moderat fysisk aktivitet. Pasienten kan dermed utløse arousal i tallrike situasjoner uten åpenbar utløser.

Modellens praktiske implikasjoner

Modellen genererer flere testbare hypoteser, inkludert en eksplisitt anbefaling om både farmakologisk og atferdsmessig intervensjon. Sentralt: artikkelen anbefaler at klonidin – en agonist til den hemmende alfa-2-adrenoreseptoren som demper sentral sympatisk aktivitet – «kan være gunstig ved CFS». Den anbefaler også at kognitiv atferdsterapi spesifikt designet for å oppheve sustained arousal er mer effektiv ved CFS enn uspesifikk CBT.

Begge implikasjonene er senere testet av gruppen selv. Klonidinforsøket NorCAPITAL (Sulheim et al., JAMA Pediatr 2014) fant at pasienter på klonidin tok i gjennomsnitt færre skritt enn placebo – det motsatte av hva modellens farmakologiske implikasjon forutsa. Den CBT-baserte tilnærmingen i Nerli 2024 utgjør derimot empirisk støtte til modellens behandlingsimplikasjon: en kort poliklinisk intervensjon designet spesifikt for å oppheve sustained arousal viste målbar effekt på selvrappportert fysisk funksjon.

Modellens karakter

Forfatterne er eksplisitte om hva slags modell dette er: «Modellen impliserer en biopsykososial konstruksjon, som motsetter seg en fundamental dikotomi mellom kroppslige og mentale prosesser, samtidig som den anerkjenner kognitive prosessers innvirkning på fysiologiske responser.» Modellen plasserer seg eksplisitt mot reduksjonisme, og forfatterne avslutter ved å sitere Manu: ME/CFS «reflekterer den uløste konflikten mellom den mekanistiske og den biopsykososiale konstruksjonen av sykdom».

Det er viktig å observere modellens analytiske trekk: den er forenende heller enn ekskluderende. Den anerkjenner substansielle biologiske funn (sympatikus-dominans, Th2-skifte, HPA-svekkelse, oksidativt stress) som reelle fenomener – men plasserer dem som konsekvenser eller epifenomener av sustained arousal heller enn som primære årsaker.

Wyller VBB, Eriksen HR, Malterud K. Can sustained arousal explain the Chronic Fatigue Syndrome? Behav Brain Funct. 2009;5:10. doi:10.1186/1744-9081-5-10

Jin et al. (2026) – metabolisme, immunsystem og nervesystem som integrert mekanisme

Den biomedisinske posisjonen finner sin nyere mekanistiske syntese i Jin et al. (2026), publisert i Frontiers in Immunology mars 2026. Forfatterne (Jin H, An Y, Huang J, Luo T, Wu X) presenterer en systematisk gjennomgang av PEM-patofysiologi og foreslår «et dynamisk rammeverk av flersystemsinteraksjoner som kan føre til homeostatisk ubalanse».

To-treffsmodellen

Artikkelens organiserende konsept er to-treffsmodellen. Det første treffet etablerer en sårbarhetstilstand, det andre treffet utløser den patologiske kaskaden:

- Det første treffet: vedvarende tilstedeværelse av patogener eller deres komponenter (slik som SARS-CoV-2 spike-protein), eksponering for miljøgifter, komplekse forstyrrelser i energisensoriske mekanismer (insulinresistens, leptinubalanse, nevroendokrin dysregulering), og autoimmune reaksjoner. Disse faktorene «forhåndsaktiverer» immunsystemet og øker mitokondriell sårbarhet.
- Det andre treffet: fysisk eller kognitiv anstrengelse, som hos friske individer ville utløst en gunstig hormetisk respons («toksisk eksitatorisk effekt»), men som hos disponerte individer initierer en patologisk kaskade.

Den firedelte patofysiologiske modellen

Modellen er strukturert i fire mekanistiske nivåer som forsterker hverandre i en feedforward-sløyfe:

Nivå 1: Mitokondriedysfunksjon. Anstrengelse hos disponerte individer reduserer mitokondrielt membranpotensial, svekker elektrontransportkjeden (særlig kompleks I), fremmer elektronlekkasje og øker ROS-produksjonen kraftig. Antioksidantreservene er allerede redusert på grunn av kronisk lavgradig inflammasjon, slik at oksidativ skade akkumuleres. Resultatet er nedsatt ATP-syntese, akkumulering av laktat og pyruvat, og mtDNA-lekkasje. Forfatterne fremhever særlig dysfunksjon av Na^+/K^+ -ATPase som en sentral oppstrømsmekanisme: ved å svekke ionepumpen kompromitteres muskeleksitabilitet før selve ATP-tilførselen er kritisk lav, noe som kan forklare den umiddelbare myasteni-komponenten ved PEM.

Nivå 2: Immunaktivering. ROS og mtDNA fra mitokondriene fungerer som DAMPs (skadeassosierte molekyllære mønstre) som – sammen med PAMPs fra vedvarende patogener – aktiverer NLRP3-inflammasomet og NF- κ B-banen. Dette utløser frigjøring av pro-inflammatoriske cytokiner (IL-1 β , IL-6, TNF- α). Immunceller gjennomgår metabolsk reprogrammering med skifte til glykolyse, en prosess som ineffektivt forbruker tilgjengelige energisubstrater fra omkringliggende vev og dermed forsterker systemisk energiutmattelse.

Nivå 3: Nevroinflammasjon. Pro-inflammatoriske cytokiner overføres til sentralnervesystemet både gjennom aktive transportsystemer over en intakt blod-hjerne-barriere, og – ved langvarig systemisk inflammasjon – gjennom degradering av tette koblingsproteiner som claudin-5 og occludin, som forstyrrer barrieren. Dette aktiverer mikroglia og astrocytter, som kan opprettholde en pro-inflammatorisk fenotype over lengre perioder via TLR4/NF- κ B- og JAK/STAT-banene. PET-studier med TSPO-tracere (^{18}F]DPA-714) viser utbredt nevroinflammasjon hos PCC-pasienter opptil to år etter infeksjon, mest uttalt hos individer med vedvarende utmattelse og kognitive symptomer.

Nivå 4: Sentralt energiunderskudd og interoseptiv dysregulering. Cytokiner svekker nevronal mitokondriebiogenese ved å nedregulere PGC-1 α og NRF1/2. Resultatet er regional cerebral hypometabolisme – synlig på ^{18}F]FDG-PET særlig i prefrontal korteks, cingulært, insula, hippocampus, hjernestamme og lillehjerne. Hypometabolismen strekker seg utover regioner med redusert blodperfusjon, hvilket tyder på at nevroner ikke effektivt kan utnytte tilgjengelig oksygen og glukose. Insula er sentralt: som primært knutepunkt for det interoseptive nettverket integrerer den signaler fra hele kroppen og genererer subjektive fornemmelser av utmattelse, smerte og pustebesvær. Ved PEM overfører vedvarende perifer immunmetabolsk dysfunksjon avvikende «kroppstilstands»-signaler til sentralnervesystemet, der signalene bearbeides som indikatorer på overveldende fysiologisk belastning.

Modellens karakter

Jin et al. konkluderer med at PEM oppstår fra et «komplekst samspill mellom mitokondriedysfunksjon, immunaktivering og nevroinflammasjon, som sammen danner en selvforsterkende sløyfe av energiutmattelse og inflammasjonsforsterkning». De foreslår at fremtidige terapeutiske strategier samtidig må målrette energimetabolisme, immunregulering og nevrobeskyttelse for å bryte den patologiske syklusen.

Det er viktig å observere modellens analytiske trekk: forfatterne foreslår ikke kognitiv atferdsterapi eller annen psykologisk intervensjon. Patofysiologien forklares uten referanse til forventninger, lært betingning eller stressresponser i CATS-forstand. PEM behandles som et reelt biologisk fenomen med identifiserbare mekanismer på cellulært, molekyllært og systemisk nivå.

Jin H, An Y, Huang J, Luo T, Wu X. Pathophysiological mechanisms of post-exertional malaise: an integrative analysis based on the metabolism-immune-neuro interaction model. *Front Immunol.* 2026;17:1774310. doi:10.3389/fimmu.2026.1774310

De to modellene direkte mot hverandre

Når Wyller, Eriksen og Malterud (2009) og Jin et al. (2026) settes side om side, fremkommer det reelle teoretiske skillet i feltet. Begge er integrative syntesearbeider, begge anerkjenner mange av de samme empiriske funnene – men de organiserer dem rundt fundamentalt ulike årsaksforhold.

Dimensjon	Wyller, Eriksen og Malterud (2009)	Jin et al. (2026)
Sentralt kausalt prinsipp	Sustained arousal: vedvarende stressrespons i sentralnervesystemet, modulert av forventninger og lærte responser	Mitokondriedysfunksjon utløst av to-treffsmekanisme; biologiske skader forsterker hverandre i feedforward-sløyfer
Plassering av biologiske funn	Som konsekvenser eller epifenomener av sustained arousal (sympatikus-dominans, Th2-skifte, oksidativt stress)	Som primære patofysiologiske drivere (Na ⁺ /K ⁺ -ATPase-dysfunksjon, ROS, mtDNA-lekkasje, NLRP3-aktivering)
Plassering av psykologiske faktorer	Sentrale: forventninger og lært betingning er kjernemekanismer for opprettholdelse	Ikke nevnt som mekanisme; ikke en del av patofysiologien
Foreslåtte intervensjoner	Klonidin (alfa-2-agonist), spesialisert CBT designet for å oppheve sustained arousal	Multimål-strategier rettet mot energimetabolisme, immunregulering og nevrobeskyttelse
Forhold til PEM	PEM ikke eksplisitt sentral; fatigue forklares som konsekvens av sustained arousal	PEM er det organiserende kliniske fenomenet hele modellen forklarer
Karakteristikk	Forenende biopsykososial modell mot reduksjonisme	Mekanistisk biomedisinsk modell forankret i mange-system patofysiologi

De to modellene representerer ikke uenighet om hvilke biologiske funn som finnes. De representerer uenighet om hva funnene betyr. Sustained arousal-modellen tolker oksidativt stress, immunendringer og autonom dysregulering som etterfølgende konsekvenser av en sentral stressrespons. Jin-modellen tolker dem som primære skader som forsterker hverandre uten at forventninger eller betingning er nødvendig forklaring. Det er en genuin teoretisk uenighet, ikke et empirisk uenighet.

CoREs forskningsorientering – biologisk presisjonsmedisin

CoRE-manualens kapittel 3 er strukturert rundt elleve dokumenterte biologiske drivere. Hver driver har et eget delkapittel med beskrivelse av mekanisme, evidensgrunnlag og terapeutiske implikasjoner. Hovedposisjonen er eksplisitt artikulert i manualen:

«IACCI-er omtales ofte feilaktig som «mystiske» fordi det oppfattes at vi ikke forstår hvorfor pasienter som er diagnostisert med IACCI faktisk er syke. I stedet for å tenke på IACCI-er som «mystiske», oppfordrer vi behandlere til å tenke på dem som «komplekse». Patobiologien til IACCI-symptomer er etablert gjennom tusenvis av høykvalitets fagfellekvadrerte forskningsstudier.» — IACCI Provider Manual, kapittel 3 (parafrasert)

Forskningsporteføljen ved CoRE inkluderer:

- Klinisk forsøk med antivirale legemidler for long COVID (sammen med PolyBio Research Foundation).
- Klinisk forsøk på lumbrokinase for å bryte ned mikroklotter dokumentert i blodet hos pasienter med long COVID og ME/CFS.
- Samarbeid med Iwasaki-laben på autoantistoff-paneler og immunologisk fenotyping.
- Autonom funksjonstesting (POTS, ortostatisk intoleranse) som klinisk og forskningsmessig standard.
- Samarbeid med Thorne Lab-plattformen for objektiv måling av terapieffekt.

Forskningsorienteringen er aksjonsorientert, med rask oversetting fra forskningsfunn til klinisk utprøving. Putrinos uttalte mål er å forkorte tiden fra forskningsfunn til klinisk anvendelse. Jin et al. (2026) er en representativ teoretisk synteseartikkel som understøtter denne tilnærmingen ved å gi oppdatert mekanistisk grunnlag for hvilke biologiske mål intervensjonene bør rette seg mot.

Wyller-gruppens forskningsorientering – empirisk biomedisinsk dokumentasjon innenfor CATS-rammen

Wyller-gruppens forfatterskap har en bemerkelsesverdig kombinasjon av kontinuitet og utvikling. Forfatterskapet kan deles i tre faser:

Fase 1 (2009–2014): Modellbygging og pilotstudier

Sustained arousal-hypotesen formuleres i 2009. NorCAPITAL-studiens klonidinforsøk i 2014 (Sulheim et al., JAMA Pediatr) testet en farmakologisk implikasjon: hvis sympatikus-hyperaktivitet driver tilstanden, burde alfa-2-agonisten klonidin gi bedring. Studien fant motsatt: pasienter på klonidin gikk i gjennomsnitt færre skritt enn placebo. Resultatet var ikke i tråd med modellens sterkeste farmakologiske implikasjon.

Sulheim D, Fagermoen E, Winger A, et al. Disease mechanisms and clonidine treatment in adolescent chronic fatigue syndrome. JAMA Pediatr. 2014;168(4):351-360.

Fase 2 (2015–2021): Bredt empirisk arbeid

Cytokinprofilering, genetiske polymorfismer, autonome funksjonstester, nevroendokrine studier. I 2021 publiserer Sandler, Wyller, Lloyd og COFFI-konsortiet en review-artikkel som anbefaler en biopsykososial konseptualisering av long COVID og PIFS – fagets programmatiske posisjonering.

Sandler CX, Wyller VBB, Moss-Morris R, et al. Long COVID and Post-infective Fatigue Syndrome: A Review. Open Forum Infect Dis. 2021;8(10):ofab440.

Fase 3 (2022–2026): LongCOVIDKidsNorway og dyp biomedisinsk fenotyping

Den prospektive kohorten med PCR/antistoff-verifisert smittestatus generer publikasjoner på inflammasjon, mikrobiom, hjerneskademarkører og RNA-ekspresjon. Sentrale arbeider:

Selvakumar J, Havdal LB, Drevvatne M, et al. Prevalence and Characteristics Associated With Post-COVID-19 Condition Among Nonhospitalized Adolescents and Young Adults. JAMA Netw Open. 2023;6(3):e235763.

Sommen SL, Stiansen-Sonerud T, Selvakumar J, et al. Bulk RNA sequencing for analysis of post COVID-19 condition. J Transl Med. 2024.

Havdal LB, Selvakumar J, Lund Berven L, et al. Neurological involvement among non-hospitalized adolescents and young adults 6 months after acute COVID-19. Front Neurol. 2024.

Nerli TF, Selvakumar J, Cvejic E, et al. Brief Outpatient Rehabilitation Program for Post-COVID-19 Condition: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2024;7(12):e2450744.

Raijmakers RPH, Berven LL, Keijmel SP, et al. Immunological associations in post-infective fatigue syndromes including Long COVID. EBioMedicine. 2025.

Den interne spenningen i Wyller-gruppens posisjon

Det foreligger en analytisk relevant spenning i Wyller-gruppens forfatterskap: gruppens egne empiriske funn dokumenterer biologiske avvik (NK-cellers terminale frekvens, T-celle-utmatting, NFL- og GFAP-nivåer, RNA-ekspresjonsmønstre, mikrobiomendringer). Disse funnene er konsistente med biomedisinske patofysiologiske modeller av Jin-typen. Samtidig forblir den teoretiske fortolkningsrammen – og den kliniske intervensjonen som følger av den – CATS-basert: vedvarende stressrespons modulert av forventninger og lærte responser.

Spenningen kan løses på minst tre måter. (a) Funnene tolkes som konsekvenser av sustained arousal heller enn årsaker. (b) Den biopsykososiale rammen er genuint integrativ – biologiske og atferdsmessige mekanismer virker simultant. (c) Funnene er biomedisinsk «støy» som ikke endrer hovedforklaringen. Hvilken tolkning som velges, har konsekvenser for hvilke intervensjoner som anses indisert.

Kontrast på akse 2

Dimensjon	CoRE / IACCI	Wyller-gruppen / PIFS-CATS
Patofysiologisk grunnposisjon	Biomedisinsk: tilstanden drives av identifiserbare biologiske mekanismer (patogenreservoarer, mikroklotter, mitokondriedysfunksjon, autoimmunitet)	Biopsykososial: vedvarende stressrespons modulert av forventninger og kognitive faktorer; biologiske komponenter er del av modellen, men ikke det primære driveren av kronisitet
Teoretisk synteseartikkel	Jin et al. 2026 (Front Immunol): metabolisme-immun-nevro-interaksjonsmodell med to-treffsmekanisme	Wyller, Eriksen og Malterud 2009 (Behav Brain Funct): sustained arousal-modellen
Forskningstilnærming	Aksjonsforskning – rask oversetting fra forskning til klinisk utprøving av antivirale, antikoagulerende og immunmodulerende behandlinger	Hypotesetesting innenfor CATS-rammeverk; senere bred biomedisinsk fenotyping av kohorten
Dokumenterte biologiske funn (CoRE-prioritert)	Mikroklotter (Pretorius), persistent virus-RNA i tarm/hjerne, autoantistoffer, NLRP3-aktivering, redusert mitokondriell ATP-syntese (Jin et al. detaljert)	Inflammasjonsmarkører, NK-cellers terminale frekvens, T-celle-utmattning, RNA-ekspresjonsmønstre, NfL- og GFAP-nivåer (egne studier 2023–2025)
Klinisk intervensjon basert på funnene	Antivirale, antikoagulerende, immunmodulerende behandlinger under utprøving; symptomdrevet rehabilitering	Kort poliklinisk CATS-basert kognitiv-atferdsbasert rehabilitering (Nerli 2024); klonidin (testet, ikke effektivt)
Forhold til psykologiske faktorer	Psykologi tilbys for tilpasning til kronisk sykdom, ikke som behandling av tilstanden selv	Psykologiske faktorer er sentrale for opprettholdelse av tilstanden i CATS-modellen

Akse 3 – Diagnostiske kriterier og PEMs status

CoREs posisjon på diagnostikk og PEM

CoRE-manualen behandler PEM som et sentralt og diagnostisk relevant fenomen. Manualen skiller eksplisitt mellom tre relaterte fenomener: fatigue (vedvarende utmattelse som ikke lindres av hvile), malaise (influensa-lignende symptomer som signaliserer systemisk overbelastning) og PEM (forsinket forverring av symptomer etter anstrengelse, ofte 24–72 timer etter, som kan vare i dager til uker). Distinksjonen er klinisk avgjørende for behandlingsvalg.

På diagnostikk for ME/CFS spesifikt henviser CoRE-manualen til IOM-kriteriene fra 2015 og NICE-kriteriene fra 2021, hvor PEM er kjerne-kriteriet. CoREs utgangspunkt er at en pasient med dokumentert PEM tilhører IACCI-spektret, og at behandlingen må tilpasses dette.

Jin et al. (2026) underbygger denne posisjonen ytterligere ved å beskrive PEM som sentralsymptomet hele modellen skal forklare. Tittelen alene – «Patofysiologiske mekanismer ved post-exertional malaise» – signaliserer at PEM ikke bare er ett symptom blant flere, men det organiserende kliniske fenomenet som hele patofysiologien er bygd rundt.

CoRE er eksplisitt om at en lav terskel for PEM ikke kategorisk utelukker aktivitet, men begrenser totale energireserver. Pasienten har et «energy envelope» – og anbefalingen er å holde seg innenfor dette.

Wyller-gruppens posisjon på diagnostikk og PEM

Wyller-gruppens diagnostiske rammeverk er PIFS – post-infectious fatigue syndrome, operasjonalisert via en modifisert Fukuda-definisjon. Modifisert Fukuda er en bredere kategori enn ME/CFS-kriterier som krever PEM (slik som CCC 2003, ICC 2011, IOM 2015 og NICE NG206 2021). I Nerli 2024 oppfylte 35 % av deltakerne den modifiserte Fukuda-definisjonen for PIFS – det vil si omtrent en tredjedel av studiepopulasjonen, mens 65 % ikke gjorde det.

PEM behandles i Wyller-gruppens nyere arbeider som ett av flere symptomer, ikke som det avgjørende diagnostiske kriteriet. I Nerli 2024 er PEM målt med DePaul Symptom Questionnaire og rapportert som sekundærutfall (ikke primærutfall).

Et metodisk relevant funn fra Nerli 2024: PEM-skåren forbedret seg signifikant i intervensjonsgruppen (forskjell $-12,5$; KI $-19,6$ til $-5,4$). Forfatterne tolker dette som at PEM ikke nødvendigvis er en kontraindikasjon mot CATS-basert intervensjon. Trudie Chalder skriver i den ledsagende kommentarartikkelen at PEM-bedringen «suggests that postexertional malaise should not prevent people from participating in these interventions». Dette er en annen tolkning av PEMs status enn det CoRE og NICE NG206 representerer.

Kontrast på akse 3

Dimensjon	CoRE	Wyller-gruppen
Hovedkriterium for diagnose	Følger IOM 2015 / NICE NG206 hvor PEM er kjernekrterium	Modifisert Fukuda for PIFS; ME/CFS-spesifikke kriterier brukes ikke gjennomgående
PEMs status	Sentral klinisk indikator som driver behandlingsvalg; det organiserende fenomenet hele Jin-modellen forklarer	Ett av flere symptomer, ikke nødvendigvis kontraindikasjon for kognitiv-atferdsbasert intervensjon
Klinisk implikasjon av PEM	Pacing innenfor energy envelope er sentral – intervensjoner som potensielt utløser PEM, vurderes med varsomhet	CATS-basert rehabilitering tilbys uavhengig av PEM-status; PEM kan inkluderes som utfallsmål på intervensjon
Differensiering mellom ME/CFS og annen utmattelse	ME/CFS er distinkt klinisk enhet med PEM som obligatorisk kriterium	Konseptuelt sammenslått under «langvarig utmattelse» og PIFS

Forskjellen i PEMs status er kanskje den klareste enkeltdimensjonen i kontrasten. NICE NG206 (2021) gjør PEM til obligatorisk kriterium for ME/CFS-diagnose; IOM 2015 har samme posisjon; CoRE og Jin et al. følger denne standarden. Wyller-gruppens nyere arbeider opererer med en bredere kategori (PIFS via modifisert Fukuda) hvor PEM er ett symptom blant flere. Det er en metodologisk og klinisk reell forskjell, ikke bare semantisk.

Akse 4 – Intervensjonsfilosofi: pacing vs. CBT/CATS-rehabilitering

CoREs intervensjonsfilosofi: pacing som hovedstrategi

CoRE-manualen er eksplisitt om at pacing er den sentrale strategien for IACCI-pasienter:

«Pacing er en sentral strategi for håndtering av kroniske symptomer hos personer med infeksjonsassosierte tilstander som long COVID, POTS, ME/CFS og vektorbårne sykdommer. Det er en proaktiv tilnærming til å håndtere anstrengelse for å unngå symptomforverring og funksjonell tilbakegang.» — IACCI Provider Manual, kapittel 6 (parafrasert)

CoRE-manualen er like eksplisitt om hva som ikke skal tilbys. I kapittel 2 oppgir manualen direkte at graded exercise therapy (GET) ikke er trygg standardbehandling, og at den opprinnelige forskningen som støttet GET for ME/CFS er metodisk svak. Tilsvarende for CBT som behandling av selve tilstanden – manualen aksepterer CBT som tilpasningsstøtte ved kronisk sykdom, men ikke som behandling av IACCI selv.

Manualen anbefaler en symptom-titrert tilnærming: starte under symptomterskel, progresjon basert på subjektive symptomvurderinger heller enn forhåndsdefinerte tidslinjer, fleksibilitet over rigide stegvise programmer. Ved autonom dysfunksjon brukes blant annet en CHOP-modifisert Dallas-protokoll og spinning bike upright titration for de som tåler det – men alltid under PEM-terskel.

Tilnærmingen er flerprofesjonell: lege, fysioterapeut, ergoterapeut, ernæringsfysiolog, psykolog (for tilpasningsstøtte) og sosialarbeider. Behandlingen er individualisert basert på driverne som er dokumentert hos den enkelte pasienten. Intervensjonsstrategien er konsistent med Jin et al.s anbefaling om «multimål, samarbeidende intervensjonsstrategi» rettet mot energimetabolisme, immunregulering og nevrobeskyttelse.

Wyller-gruppens intervensjonsfilosofi: CATS-basert kort poliklinisk rehabilitering

Nerli 2024-intervensjonen er den paradigmatisk kliniske implementeringen av Wyller-gruppens posisjon, og representerer en empirisk utprøving av sustained arousal-modellens behandlingsimplikasjoner femten år etter at modellen ble formulert. Den er strukturert som følger:

Trinn 1: Legekonsultasjon med tre formål: (a) utelukke differensialdiagnoser, (b) validere symptomene som reelle erfaringer, (c) gi en psykoedukativ forklaring innenfor CATS-rammeverket. Pasienten gis kognitiv reassurance om at symptomene representerer en lidelse som er midlertidig og forbedrelig.

Trinn 2: CBT-trent fysioterapeut bruker sokratisk dialog og «guided discovery» basert på en liste med 19 forhåndsdefinerte temaer. Pasienten oppfordres til å oppdage at restitusjon krever aktiv etterstrebelse av fysiske og mentale oppgaver. Bevisst symptomovervåking frarådes – manualen siterer at slik overvåking «may perpetuate the latter». Pasienten oppfordres til å utforske nye aktiviteter mellom sesjonene, med forsikringer om at dette er trygt og nødvendig for forbedring.

Det dreier seg om 2 til 8 polikliniske møter over 2 til 6 ukers intervaller. Gjennomsnittet i studien var 4 møter.

Det metodiske og prinsipielle skillet fra CoRE-tilnærmingen er tydelig: Nerli-intervensjonen oppfordrer aktivt til å eksponere seg for aktiviteter som kan utløse symptomer, basert på antagelsen om at unngåelse og symptomovervåking opprettholder lidelsen. CoRE-tilnærmingen lærer derimot pasienten å holde seg innenfor en symptomterskel for å unngå PEM.

Resultatene fra Nerli 2024 og hvordan de tolkes

Nerli 2024 dokumenterte målbar bedring på selvrapportert fysisk funksjon (SF-36, primært utfall):

- Forskjell ved T1 (etter behandling): 9,2 (95 % KI 4,3–14,2; $p < 0,001$; Cohen d 0,43).
- Forskjell ved T2 (12 måneder): 9,0 (95 % KI 4,0–13,9; $p < 0,001$; Cohen d 0,42).
- PEM-forskjell ved T1: –12,5 (95 % KI –19,6 til –5,4; $p = 0,001$; Cohen d 0,42).
- 17 % i intervensjonsgruppen og 20 % i kontroll oppfylte recovery-terskel ved baseline; ved T1 var tallene 50 % vs. 32 %.

Studiens metodologiske begrensninger er reelle og ikke kosmetiske:

- Selvrapporterte utfall gjennomgående – ingen objektive fysiologiske eller atferdsmessige mål.
- 35 % manglende data ved primært endepunkt.
- Ingen aktiv kontrollgruppe – kontakt, oppmerksomhet og forventning om bedring er ikke kontrollert for. Intervensjonsgruppen mottok eksplisitt budskap om at tilstanden er midlertidig; kontrollgruppen gjorde det ikke.
- Pasienter, terapeuter og forskningsassistenter var ikke blindet.
- Inklusjonskriteriene ekskluderte alvorlig syke (sengeliggende, vedvarende organskade, alvorlige nevrologiske lidelser) – generaliserbarhet til alvorlig ME/CFS er uavklart.
- Trudie Chalder etterlyser i ledsagende kommentar eksplisitt: objektive utfallsmål, mediator- og moderatoranalyser, og kontroll for tid og oppmerksomhet.

Chalder T. Rehabilitation Based on Cognitive Behavioral Model for Post–COVID-19 Condition. JAMA Netw Open. 2024;7(12):e2450756.

Et viktig nyansepoeng: Nerli 2024 viser at intervensjonen gir bedring i selvrapportert funksjon for mild til moderat PCC-pasientpopulasjon. Det er et reelt funn. Studien demonstrerer ikke at CATS-rammeverket er empirisk validert som mekanisme – studien er pragmatisk, ikke mekanistisk. Den demonstrerer heller ikke at tilnærmingen er trygg eller virksom for alvorlig syke ME/CFS-pasienter.

Kontrast på akse 4

Dimensjon	CoRE	Wyller-gruppen / Nerli 2024
Grunnstrategi	Pacing – holde seg innenfor energy envelope, unngå PEM	Aktiv eksponering for aktiviteter som potensielt utløser symptomer; redusert symptomovervåking
Holdning til GET	GET ikke trygt for IACCI-pasienter; opprinnelig forskning metodisk svak	Ikke GET i klassisk forstand, men kognitiv reassurance og oppmuntring til økt aktivitet
Holdning til CBT	CBT som tilpasningsstøtte ved kronisk sykdom, ikke som behandling av IACCI selv	CBT-prinsipper er behandlingsverktøyet i Nerli-intervensjonen
Effektgrunnlag	Symptom-titrert tilnærming støttet av kliniske erfaringer; ikke testet i RCT med samme metodisk design	RCT med 314 deltakere, Cohen d 0,43 på selvrapportert fysisk funksjon, holdbar over 12 måneder
Begrensninger ved evidensen	Mangel på RCTer på fullt CoRE-protokoll; klinisk erfaring vs. eksperimentell evidens	Selvrapporterte utfall, ingen aktiv kontroll, ekskluderer alvorlig syke, åpen design
Pasientpopulasjon	Hele IACCI-spekteret, inkludert alvorlig syke	Mild til moderat PCC; sengeliggende og alvorlig ME/CFS ekskludert

Akse 5 – Evidensgrunnlag og kildevalg

CoREs evidensgrunnlag

CoRE-manualen baserer seg på «tusenvise av høykvalitets fagfelle-vurderte studier», og veileder klinikere til primærlitteraturen for hver biologisk driver. Sentrale kilder gruppen samarbeider med eller bygger på:

- Iwasaki et al. 2023 (Nature) – immunologisk fenotyping av long COVID.
- Pretorius et al. – mikroklotter ved long COVID og ME/CFS.
- Proal og VanElzakker (PolyBio) – persistent SARS-CoV-2-reservoar.
- Walitt et al. 2024 (Nat Commun) – NIHs dype fenotyping av ME/CFS.
- IOM 2015-rapporten – diagnostiske kriterier.
- NICE NG206 – kliniske anbefalinger.
- Jin et al. 2026 (Front Immunol) – mekanistisk synteseartikkel som integrerer mange av disse funnene.

Tilnærmingen er pluralistisk og inkluderer både molekylær patofysiologi og klinisk erfaring fra senterets egne pasienter. Manualen er ikke en formell systematisk oversikt etter Cochrane-standard, men et klinisk veiledningsdokument forankret i bredt evidensgrunnlag.

Wyller-gruppens evidensgrunnlag

Wyller-gruppen baserer seg primært på egne empiriske studier, særlig fra LongCOVIDKidsNorway-kohorten, supplert med internasjonal litteratur. Sentrale komponenter:

- LongCOVIDKidsNorway: Selvakumar 2023, Sommen 2024, Havdal 2024, Nerli 2024.
- CATS-litteraturen: Ursin og Eriksen (2004), Wyller-Eriksen-Malterud (2009).
- CBT-litteraturen for fatigue: Knoop, Kuut, Sandler, Lloyd.
- Internasjonale review-arbeider: Sandler et al. 2021, Raijmakers et al. 2025.

Forfatterskapet er metodisk solid innenfor sine egne premisser. Hovedkohorten har metodisk styrke i PCR/antistoff-verifisering og prospektiv design. Selvakumar 2023 har imidlertid en sentral begrensning: kontrollgruppen var liten (n=85), og rekrutteringen var fra testede individer (ikke populasjonsrepresentativ). Dette er forskjellig fra Genève-studien (Mensa-Vilaró et al., Nat Commun 2022), som var populasjonsbasert og fant en justert prevalensforskjell på 4,1 % overall (95 % KI 1,1–7,3) og 8,3 % hos ungdom (95 % KI 3,5–13,5) mellom seropositive og seronegative.

Selvakumar 2023 viser at WHO's PCC-kriterier er for brede for ung populasjon med mild akutt covid – det er et reelt funn. Studien viser ikke at long COVID som klinisk fenomen er en illusjon. Studier med strengere kriterier (PIFS, ME/CFS) finner reelle forskjeller.

Hvilke kilder som vektlegges, og hvilke som ikke

CoRE-manualen vektlegger den biomedisinske patofysiologi-litteraturen i betydelig grad og henviser til IOM 2015 og NICE NG206 som diagnostiske og kliniske referanser. Den vektlegger ikke Cochrane-PACE-tradisjonen, og angir eksplisitt at den opprinnelige forskningen som støttet GET er metodisk svak. Jin et al. (2026) representerer den nyeste syntesen av denne posisjonen.

Wyller-gruppen vektlegger CATS-rammen og refererer til CBT-litteraturen for fatigue (Knoop, Chalder, Kuut). NICE NG206 og IOM 2015 nevnes ikke konsekvent som retningsgivende rammer i Nerli 2024 eller Selvakumar 2023. Dette er bemerkelsesverdig fordi det er internasjonalt anerkjente diagnostiske rammer som setter PEM som obligatorisk kriterium for ME/CFS.

Kontrast på akse 5

Dimensjon	CoRE	Wyller-gruppen
Primær evidensbase	Bred biomedisinsk patofysiologi-litteratur (immunologi, koagulasjon, mitokondrier, mikrobiom)	Egne empiriske studier (LongCOVIDKidsNorway-kohorten) + CATS-rammeverket + internasjonal CBT-litteratur for fatigue
Viktige eksterne referanser	IOM 2015, NICE NG206, NIH-fenotyping (Walitt 2024), Iwasaki Nature 2023, Pretorius mikroklotter, Jin et al. 2026	Ursin og Eriksen 2004, Sandler/Wyller/Lloyd 2021, Kuut 2023 CBT for covid-fatigue, COFFI-konsortiet
Diagnostisk standard fulgt	IOM 2015 og NICE NG206 (PEM som kjerne)	Modifisert Fukuda for PIFS
Behandling av PACE / GET-kontroversen	Eksplisitt avvising; angir opprinnelig forskning som metodisk svak	Ikke direkte adressert; intervensjonen er ikke GET, men har kognitiv-atferdsmessige likhetstrekk
Holdning til Cochrane-tradisjonen	Avvist som metodisk problematisk for ME/CFS-feltet	Ikke eksplisitt drøftet i nyere arbeider

Akse 6 – Forhold til internasjonale retningslinjer

De viktigste internasjonale referansepunktene

IOM 2015 / Beyond ME/CFS

Institute of Medicines rapport fra 2015 redefinerte ME/CFS som en alvorlig kronisk multisystemsykdom og foreslo et nytt diagnostisk system. Kjernekriteriene er: (1) substansiell reduksjon i evne til å delta i preillness-aktiviteter i minst seks måneder, ledsaget av fatigue som ikke lindres av hvile; (2) post-exertional malaise; (3) ikke-restituerende søvn; (4) kognitive vansker eller ortostatisk intoleranse. PEM er obligatorisk.

NICE NG206 (2021)

NICEs reviderte retningslinje for ME/CFS, publisert 29. oktober 2021. Sentrale anbefalinger:

- PEM er kjernen i diagnose.
- Graded exercise therapy (GET) anbefales ikke. Manualen sier eksplisitt at klinikere skal «not offer people with ME/CFS any programme... that uses fixed incremental increases in physical activity or exercise».
- CBT er ikke å betrakte som behandling for ME/CFS. CBT kan tilbys som støtte for tilpasning til kronisk sykdom, men «is not a cure for ME/CFS and should not be offered as such».
- Energy management (pacing) er den anbefalte tilnærmingen til aktivitetshåndtering.
- Retningslinjen ble utviklet med betydelig pasientmedvirkning (komitémedlemmer med egen ME/CFS-erfaring).

NICE NG206 dekker eksplisitt ME/CFS, ikke long COVID, men anbefalingene leses ofte som relevante for long COVID med PEM.

WHO ICD-11

WHO klassifiserer ME/CFS som «postviral fatigue syndrome» under nervesystemets sykdommer (8E49). Dette er en biomedisinsk klassifikasjon.

US CDC og NIH

CDC har siden 2017 fjernet anbefalinger om GET og CBT som spesifikke ME/CFS-behandlinger. NIH-finansierte forskningsprogrammer (deep phenotyping, biomarkør-utvikling) opererer innenfor en biomedisinsk modell.

Andre europeiske myndigheter

Tyske IQWiG og finske Duodecim har posisjoner som ligger nær NICE NG206. Den felles europeiske trenden i regulatoriske organer er biomedisinsk forankring og PEM-fokus.

CoREs forhold til disse rammeverkene

CoRE plasserer seg i tråd med IOM 2015, NICE NG206 og WHO-klassifikasjonen. Den biomedisinske rammen er gjennomgående. Pacing er hovedstrategien i rehabiliteringen, GET avvises som standardbehandling, og CBT er begrenset til tilpasningsstøtte. På tvers av disse dimensjonene er det praktisk talt full overensstemmelse mellom CoRE og NICE NG206.

Wyller-gruppens forhold til disse rammeverkene

Wyller-gruppens posisjon er mer kompleks. Sandler, Wyller, Lloyd og medforfattere publiserte i 2021 en review-artikkel som argumenterte for biopsykososial konseptualisering av PIFS og long COVID, og som dermed avviker fra NICE NG206-tilnærmingen. Nerli 2024-intervensjonen er ikke i åpen konflikt med NICE NG206 (intervensjonen er ikke GET), men den representerer en annen klinisk filosofi: CBT-prinsipper som behandling, ikke som tilpasningsstøtte; aktiv oppmuntring til økt aktivitet, ikke pacing innenfor energy envelope; redusert symptomovervåking, ikke symptommonitorering for PEM-styring.

Det er en bemerkelsesverdig observasjon at NICE NG206 og IOM 2015 ikke er sentrale referanserammer i Wyller-gruppens nyere publikasjoner. Selvakumar 2023 og Nerli 2024 refererer hovedsakelig til CATS-litteraturen og bredere fatigue-forskning. NICE-anbefalingen om at CBT ikke skal tilbys som behandling for ME/CFS, ville stå i spenning med Nerli-intervensjonens tilnærming hvis intervensjonen ble klassifisert som CBT for ME/CFS-pasienter (men intervensjonen er ikke målrettet mot ME/CFS spesifikt – den er rettet mot PCC, hvor NICE eksplisitt ikke har vurdert evidens).

Norske retningslinjeprosessens internasjonale posisjonering

Helsedirektoratets høringsutkast (4. februar 2026) plasserer seg ikke konsistent på én side i denne kontrasten. Tittelen – «Nasjonal faglig retningslinje for langvarig utmattelse, inkl. ME/CFS» – signaliserer en bredere ramme enn ME/CFS-spesifikk, mer i retning av Wyller-gruppens PIFS- og «langvarig utmattelse»-konseptualisering enn IOM/NICE-tradisjonen. Helsedirektoratet skriver eksplisitt at retningslinjen «ikke går inn på årsaksforklaringer» – et valg som har konsekvenser for hvor sterk forankring den har i internasjonal kontekst.

Brukerorganisasjonenes felles dissens (mars 2026) krever eksplisitt forankring i NICE NG206, tysk IQWiG og finsk Duodecim. Den fagdisansen som ble levert av Nerli og kolleger representerer den motsatte retningen – en bekymring om at retningslinjen ikke i tilstrekkelig grad støtter den biopsykososialt orienterte rehabiliteringstilnærmingen. Begge sider av dissensen oppgir manglende forankring som ankepunkt – men i ulike retninger.

Akse 7 – Pasientmedvirkning og forhold til pasientorganisasjoner

CoRE og pasientmedvirkning

CoRE har strukturert pasientmedvirkning på flere nivåer:

- Dr. Raven Baxter (PhD i pensumutvikling, egen erfaring med long COVID) leder utvikling av utdanningsmateriell.
- Pasienter har vært direkte involvert i utvikling av behandlingsprotokoller.
- Pasientrapporterte utfall (PROer, Patient-Reported Outcomes) er sentrale i klinisk evaluering – vedlegg F i manualen er viet dette.
- Senterets innovasjonsmodell forutsetter kontinuerlig dialog mellom pasienter og forskere.

CoREs holdning til pasientorganisasjoner er programmatisk samarbeidsorientert. Mount Sinais Center har historisk samarbeidet tett med Patient-Led Research Collaborative og MEAction. Putrinos publikasjoner inkluderer pasienter som medforfattere når deres bidrag er substansielt.

Wyller-gruppens forhold til pasientmedvirkning

Wyller-gruppen har strukturert pasientmedvirkning i Nerli 2024:

- Tre PCC-pasienter med tidligere erfaring fra det rutinemessige polikliniske programmet ga innspill i designfasen.
- Recovery Norway (norsk pasientorganisasjon med rehabiliteringsprofil) deltok i diskusjoner om intervensjonen.
- Brukerrådet til International Collaborative on Fatigue Following Infection ga innspill til analyse og formidling.

Det er en analytisk relevant observasjon at de norske pasientorganisasjonene som representerer ME/CFS-spesifikke posisjoner (ME-foreningen, ME-foreldrene, Norsk Covidforening) ikke er nevnt som samarbeidspartnere i Nerli 2024s avsnitt om brukarmedvirkning – kun Recovery Norway, som har en mer rehabiliteringsorientert profil. Dette gjenspeiler den generelle posisjoneringen i feltet i Norge.

Helsedirektoratets retningslinjeprosess og brukarmedvirkning

Helsedirektoratet inkluderte fire brukerrepresentantorganisasjoner i arbeidsgruppen, med følgende fordeling: ME-foreningen, ME-foreldrene, Norsk Covidforening og Recovery Norge (sistnevnte med to representanter, de tre andre med én hver).

Av dette fulgte i mars 2026 dissens fra tre av de fire pasientorganisasjonene (ME-foreningen, ME-foreldrene, Norsk Covidforening) – med felles pressemelding 13. mars 2026 som hovedinnvending krevet differensiering mellom ME/CFS og «langvarig utmattelse», PEM-fokus, og forankring i NICE NG206, tysk IQWiG og finsk Duodecim. Recovery Norge tok ikke dissens og er programmatisk i tråd med en rehabiliteringsorientert tilnærming.

Retningslinjeprosessens medvirkningsdesign – med to representanter for én organisasjon (Recovery Norge) og én representant hver for de tre andre – er et metodisk valg som er bemerkelsesverdig.

Kontrast på akse 7

Dimensjon	CoRE	Wyller-gruppen / norsk kontekst
Pasienter som forfatter eller forsker	Eksplisitt – Raven Baxter PhD med egen pasienterfaring leder utdanningsmateriell	Pasienter har gitt innspill i designfase, men ikke som forskere
Hovedsamarbeidende organisasjoner	Patient-Led Research Collaborative, MEAction og internasjonale pasientorganisasjoner	Recovery Norway (norsk rehabiliteringsorientert organisasjon), brukerråd i International Collaborative on Fatigue Following Infection
Forhold til ME/CFS-spesifikke pasientorganisasjoner	Generelt samarbeidsorientert	Distansert i forskning; representert via brukerorganisasjoner i retningslinjeprosessen
Retningslinjeprosessens vektning	Ikke direkte relevant for CoRE som ikke er retningslinjeorgan	Recovery Norge har 2 representanter, øvrige har 1

Syntese – hvor står Helsedirektoratets utkast?

De syv aksene oppsummert

Tabellen nedenfor oppsummerer de syv kontrastaksene og indikerer hvor Helsedirektoratets høringsutkast plasserer seg på hver.

Akse	CoRE-pol	Wyller-pol	Helsedirektoratets utkast
1. Konseptuell ramme	IACCI (biomedisinsk sykdomskategori)	PIFS / langvarig utmattelse	Plassert nærmere Wyller-pol – tittelen er «langvarig utmattelse, inkl. ME/CFS»
2. Patofysiologi	Biomedisinsk, multiple drivere (Jin et al. 2026)	Biopsykososial CATS (Wyller et al. 2009)	Tar eksplisitt ikke stilling til årsaksforklaringer
3. PEMs status	Sentralt, obligatorisk	Ett symptom blant flere	Brukerorganisasjonene mener PEM er underbehandlet i utkastet
4. Intervensjonsfilosofi	Pacing innenfor energy envelope	Aktiv eksponering, redusert symptomovervåking	Fagdissens fra Nerli mener utkastet ikke i tilstrekkelig grad støtter rehabiliteringstilnærmingen
5. Evidensgrunnlag	Bred biomedisinsk litteratur, IOM/NICE	Egne kohortstudier + CATS-litteratur	Brukerdissensen krever bredere internasjonal litteraturgjennomgang
6. Internasjonale rammer	Konsistent med NICE NG206, IOM 2015	Avviker fra NICE på sentrale dimensjoner	Brukerorganisasjonene krever forankring i NICE / IQWiG / Duodecim
7. Pasientmedvirkning	Strukturert, medforfattere med egen pasienterfaring	Begrenset til Recovery Norway og COFFIs brukerråd	Tre av fire brukerorganisasjoner har tatt dissens

Den dobbeltsidige dissensens analytiske betydning

Det mest analytisk relevante mønsteret som fremkommer av denne kontrastanalysen, er at Helsedirektoratets utkast har mottatt dissens fra begge sider av paradigmedebatten:

Fagdissensen fra Tom Farnen Nerli – førsteforfatter på Wyller-gruppens viktigste nyere intervensjonsstudie – og hans medfagdissensere indikerer at utkastet ikke i tilstrekkelig grad gir gjennomslag for den biopsykososialt orienterte rehabiliteringstilnærmingen som studien fremmer. Dersom utkastet hadde gitt konsekvent støtte til CATS-basert rehabilitering som anbefalt behandling, ville Nerli sannsynligvis ikke tatt dissens.

Brukerdissensen fra ME-foreningen, ME-foreldrene og Norsk Covidforening indikerer det motsatte: at utkastet ikke i tilstrekkelig grad differensierer ME/CFS som distinkt klinisk tilstand, ikke gir tilstrekkelig vekt til PEM, og ikke følger NICE NG206. Dersom utkastet hadde gitt konsekvent støtte til CoRE/NICE-tilnærmingen, ville disse organisasjonene sannsynligvis ikke tatt dissens.

Tre tolkninger er mulige:

- Tolkning 1: Utkastet representerer et politisk kompromiss som ikke er faglig forankret i noen av posisjonene som har empirisk grunnlag. Det støtter en vurdering om at retningslinjen ikke er kunnskapsbasert i AGREE II-forstand.
- Tolkning 2: Utkastet forsøker å være balansert i et felt med dyp uenighet og mottar derfor kritikk fra begge sider. Det er ikke nødvendigvis problematisk hvis kompromisset reflekterer faktisk evidensgrunnlag.
- Tolkning 3: Den dobbeltsidige dissensen viser at metodisk grundighet i selve utviklingsprosessen ikke har vært tilstrekkelig til å håndtere et felt med så ulike paradigmer.

En slik vurdering krever en konkret AGREE II-analyse av utkastet selv – noe som ligger utenfor dette dokumentets ramme, men som er den metodologiske standarden for kvalitetsvurdering av retningslinjer.

Hva ville en konsistent norsk retningslinje sett ut som?

Hvis Helsedirektoratet hadde valgt å posisjonere seg konsistent på CoRE/NICE-siden, ville retningslinjen sannsynligvis:

- Differensiert ME/CFS som distinkt klinisk tilstand med PEM som obligatorisk kriterium.
- Henvist til IOM 2015 og NICE NG206 som diagnostiske og kliniske referanserammer.
- Anbefalt pacing og aktivitetshåndtering som hovedstrategien for ME/CFS-pasienter.
- Avvist GET som standardbehandling og begrenset CBT til tilpasningsstøtte.
- Inkludert konkrete kliniske råd om utredning av ortostatisk intoleranse, PEM-vurdering og håndtering av alvorlig syke.

Hvis Helsedirektoratet hadde valgt å posisjonere seg konsistent på Wyller-siden, ville retningslinjen sannsynligvis:

- Beholdt den brede kategorien «langvarig utmattelse» med ME/CFS som undergruppe.
- Anbefalt CATS-basert kort poliklinisk rehabilitering (Nerli-modellen) som hovedintervensjon for mild til moderat tilstand.
- Brukt PIFS-rammen for konseptualisering.
- Vektlagt opprettholdende kognitive faktorer i forklaringsmodellen.
- Vært forsiktig med å fremheve PEM som obligatorisk diagnostisk kriterium.

Det norske utkastet (4. februar 2026) plasserer seg nærmere Wyller-pol på akse 1 (konseptuell ramme), tar ikke stilling på akse 2 (patofysiologi), er kritisert for ikke i tilstrekkelig grad å vekte PEM på akse 3, og har fagdissens fra Wyller-gruppens egen førsteforfatter på akse 4 (intervensjonsfilosofi). Det er ikke en konsistent posisjon.

Avsluttende observasjoner

Fire observasjoner følger av denne kontrastanalysen:

1. CoRE og Wyller-gruppen er begge metodisk seriøse forskningsmiljøer. De representerer to genuint ulike paradigmer for hvordan ME/CFS og long COVID best forstås. Kontrasten mellom dem er ikke retorisk eller politisk – den er faglig og fortolkningsmessig reell. Begge sider har eksplisitte teoretiske syntesearbeider: Jin et al. (2026) for den biomedisinske posisjonen, Wyller, Eriksen og Malterud (2009) for den biopsykososiale. De to syntesene anerkjenner mange av de samme empiriske funnene, men organiserer dem rundt fundamentalt ulike årsaksforhold.
 2. Forskjellene er størst på akse 3 (PEMs status), akse 4 (intervensjonsfilosofi) og akse 6 (forhold til internasjonale retningslinjer). På disse aksene er CoRE i fullstendig overensstemmelse med NICE NG206 og IOM 2015, mens Wyller-gruppen avviker fra disse rammene på sentrale dimensjoner. Forskjellene er minst på akse 2 (begge gruppene erkjenner biologiske mekanismer som dokumenterbare, selv om de tolker dem ulikt) og akse 7 (begge har strukturert pasientmedvirkning, om enn ulikt).
 3. Den interne spenningen i Wyller-gruppens forfatterskap – mellom omfattende biomedisinsk empiri og fortsatt CATS-basert teoretisk ramme – er en analytisk relevant observasjon. Den er ikke en feilkilde i forfatterskapet, men en strukturell egenskap. Hvordan denne spenningen håndteres i fremtidige arbeider, vil bestemme hvor mye gruppens posisjon utvikler seg eller forblir stabil.
 4. Helsedirektoratets høringsutkast er ikke konsistent forankret i noen av disse paradigmene. Den dobbeltsidige dissensen – fra fagpersoner med biopsykososial orientering og fra brukerorganisasjoner med biomedisinsk og PEM-orientering – er en strukturell indikator på at utkastet ikke har løst paradigmedebatten, men forsøkt å balansere den. Hvorvidt dette er en metodisk svakhet eller en pragmatisk styrke, kan ikke avgjøres uten en formell AGREE II-vurdering av utkastet selv.
- Disse observasjonene krever ikke at man inntar en bestemt posisjon i den underliggende paradigmedebatten for å være gyldige som strukturelle observasjoner om feltet i Norge per mai 2026.

Kildeliste

Teoretiske syntesearbeider

Wyller VBB, Eriksen HR, Malterud K. Can sustained arousal explain the Chronic Fatigue Syndrome? Behav Brain Funct. 2009;5:10. doi:10.1186/1744-9081-5-10

Jin H, An Y, Huang J, Luo T, Wu X. Pathophysiological mechanisms of post-exertional malaise: an integrative analysis based on the metabolism-immune-neuro interaction model. Front Immunol. 2026;17:1774310. doi:10.3389/fimmu.2026.1774310

CoRE / Mount Sinai

Cohen Center for Recovery from Complex Chronic Illness. Infection-Associated Chronic Conditions and Illnesses (IACCI) Provider Manual, Second Edition. Mount Sinai, april 2026. Tilgjengelig via coresinai.org/manual.

Klein J, Wood J, Jaycox JR, et al. Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling. Nature. 2023;623:139-148. (Iwasaki/Putrino-samarbeid)

Mount Sinai Press Release. Mount Sinai Opens State-of-the-Art Center for Patients With Complex Conditions Including Lyme Disease and Long COVID. Oktober 2024.

Mount Sinai Press Release. Mount Sinai Creates First Manual for Treating Infection-Associated Chronic Illness for Clinicians. August 2025.

Wyller-gruppen

Sulheim D, Fagermoen E, Winger A, et al. Disease mechanisms and clonidine treatment in adolescent chronic fatigue syndrome. JAMA Pediatr. 2014;168(4):351-360.

Sandler CX, Wyller VBB, Moss-Morris R, et al. Long COVID and Post-infective Fatigue Syndrome: A Review. Open Forum Infect Dis. 2021;8(10):ofab440.

Selvakumar J, Havdal LB, Drevvatne M, et al. Prevalence and Characteristics Associated With Post-COVID-19 Condition Among Nonhospitalized Adolescents and Young Adults. JAMA Netw Open. 2023;6(3):e235763.

Sommen SL, Stiansen-Sonerud T, Selvakumar J, et al. Bulk RNA sequencing for analysis of post COVID-19 condition. J Transl Med. 2024.

Havdal LB, Selvakumar J, Lund Berven L, et al. Neurological involvement among non-hospitalized adolescents and young adults 6 months after acute COVID-19. Front Neurol. 2024.

Nerli TF, Selvakumar J, Cvejic E, Heier I, Pedersen M, Johnsen TL, Wyller VBB. Brief Outpatient Rehabilitation Program for Post-COVID-19 Condition: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2024;7(12):e2450744.

Chalder T. Rehabilitation Based on Cognitive Behavioral Model for Post-COVID-19 Condition. JAMA Netw Open. 2024;7(12):e2450756.

Raijmakers RPH, Berven LL, Keijmel SP, et al. Immunological associations in post-infective fatigue syndromes including Long COVID. EBioMedicine. 2025.

Internasjonale retningslinjer og rapporter

Institute of Medicine. Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. National Academies Press. 2015.

National Institute for Health and Care Excellence. Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management. NG206. 29. oktober 2021.

Walitt B, Singh K, LaMunio SR, et al. Deep phenotyping of post-infectious myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Nat Commun. 2024;15.

Mensa-Vilaró A, et al. A population-based serological study of post-COVID syndrome prevalence and risk factors in children and adolescents. Nat Commun. 2022.

Kuut TA, Müller F, Csorba I, et al. Efficacy of cognitive-behavioral therapy targeting severe fatigue following coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis. 2023;77(5):687-695.

Helsedirektoratet

Helsedirektoratet. Høring om ny nasjonal retningslinje om langvarig utmattelse inkludert ME/CFS. 4. februar 2026.

Helsedirektoratet. Nasjonal faglig retningslinje for langvarig utmattelse, inkl. ME/CFS – HØRINGSUTKAST. 4. februar 2026.

Helsedirektoratet. Langvarig utmattelse uten kjent årsak inkludert CFS/ME – Nasjonalt pasientforløp. 13. april 2023.

Pasientorganisasjoners offisielle dokumenter

Felles pressemelding fra ME-foreningen, ME-foreldrene og Norsk Covidforening. «Norge må følge internasjonale anbefalinger for ME og long covid.» 13. mars 2026.

Fagkronikker

«Nye retningslinjer for ME mangler presisjon og faglig grunnlag.» Forskersonen.no / Aftenposten, mars 2026.