

## Kort-HTA

### Vitamin B12-injektioner mot kroniskt trötthetssyndrom (myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome)

#### Ställd fråga:

Finns evidens för att behandling med injektion av vitamin B12 har positiv effekt hos patienter med myalgisk encephalomyelit/chronic fatigue syndrome (ME/CFS)?

#### Frågeställare:

Peter Lönnroth, Program- och prioriteringsrådet

#### Handläggning på HTA-centrum:

- Bedömning av frågan på HTA-centrum i februari 2017
- Systematisk litteratursökning avseende publicerade kontrollerade studier som jämför injektion av vitamin B12 i hög dos med ingen läkemedelsbehandling hos patienter med ME/CFS
- Granskning av artiklar och bedömning av det vetenskapliga underlaget
- Beslut att göra kort-HTA istället för verksamhetsbaserad HTA på grund av att det endast fanns två relevanta publicerade studier.

#### PICO (P=Patienter, I=Intervention, C=jämförelse (comparison), O=utfallsmått (outcome))

- P: Patienter med diagnosen ME/CFS (myalgisk encefalomyelit/chronic fatigue syndrome)  
I: Intramuskulära injektioner med hög dos av vitamin B12  
C: Placebo eller ingen behandling  
O: Trötthet, mätt med validerade skalor  
Arbetsförmåga

#### Resurspersoner från HTA-centrum:

Susanne Bernhardsson, Ola Samuelsson samt bibliotekarie Therese Svanberg.

#### HTA-centrums bedömning

- Endast en liten randomiserad kontrollerad studie och en liten fallserie identifierades.
- Inga studier är planerade eller pågående enligt databasen *clinicaltrials.gov*.
- Det är i nuläget inte meningsfullt att göra en fullständig HTA.

#### Sammanfattande utlåtande

Det vetenskapliga underlaget för behandling av patienter med ME/CFS med vitamin B12-injektioner är otillräckligt. Det är osäkert huruvida det föreligger någon skillnad i effekt på trötthet eller arbetsförmåga mellan vitamin B12-injektioner och placebo eller ingen behandling för patienter med ME/CFS (GRADE ⊕○○○).

## Bakgrund

Kroniskt trötthetssyndrom, på engelska *chronic fatigue syndrome* (CFS) har och har haft många namn såsom Royal Fredd disease, Iceland disease, neurasthenia, myalgic encephalomyelitis (ME), Epstein-Barr-virus syndrom och post-viral fatigue syndrome; alla beskriver en grupp av patienter med liknande problem (1). Diagnos ställs i Sverige med hjälp av amerikanska CDC-kriterierna 1994 där sjukdomen benämns *Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome* (ME/CFS) (2-4). ICD-koden för ME/CFS är G93.3.

Sjukdomen har definierats på olika sätt och forskare är inte eniga om huruvida den har somatisk genes eller ej (5). Enligt riksförbundet för ME/CFS har sjukdomen ett neurologiskt/ neuro-immunologiskt ursprung som påverkar flera av kroppens system (6).

Tillståndet karakteriseras av svår och ihållande trötthet med tillhörande funktionshinder som inte kan förklaras av någon fysisk eller psykisk orsak. Enligt CDC 1994 kan diagnosen ME/CFS sättas om patienter har en oförklarlig, ständig eller återkommande utmattning som:

- är ny för patienten
- inte orsakas av pågående ansträngning
- inte förbättras vid vila
- leder till betydande begränsning på funktionsnivå.

Samtidigt ska patienten sedan minst sex månader ha minst fyra av nedanstående åtta symtom:

- betydande försämring av korttidsminne eller koncentrationsförmåga
- ont i halsen
- ömma lymfkörtlar
- muskelvärk
- värk i flera leder utan svullnad eller rodnad
- huvudvärk
- vaknar outsövd
- försämringar av kroppsliga besvär i mer än 24 timmar efter ansträngning (3).

Symtomen framkallas inte av pågående ansträngningar och lindras inte av vila och kan leda till minskad arbets-, utbildnings-, social- och personlig aktivitet (7). Syndromet kan även omfatta vissa förändringar i immunfunktionerna, samt i de neuroendokrina och autonoma funktionerna. ME/CFS skiljer sig markant från generell trötthet, stressproblematik och depression, och ska inte heller förväxlas med primära sömnproblem (5). Samsjuklighet med sjukdomar som fibromyalgi, IBS mm är relativt vanligt (3).

Prevalensuppgifter för ME/CFS i en vuxen befolkning varierar mellan 0,05 % och 3,3 % (1,2,4). I Sverige uppskattas ca 40 000 personer vara drabbade (6). En systematisk översikt visar att spontanläkning av CFS utan några behandlingsinsatser är relativt ovanligt (i genomsnitt 7 %) men variationen är stor i olika studier (0–48 %) (8). Andelen som förbättras utan någon behandling inom 1-10 år är enligt översikten i genomsnitt 40 % (range 8–63 %).

Behandling av ME/CFS består i första hand av symtomlindrande åtgärder i form av behandling mot sömnsvårigheter och smärta, vilket kan möjliggöra nödvändig återhämtning. Kognitiv beteendeterapi och successivt stegrad fysisk träning har rapporterats ge positiva effekter (9). Nutritionstillskott i form av nicotinamide adenine dinucleotide hydrate (NADH),

probiotika, ”high cocoa polyphenol rich chocolate”, och en kombination av NADH och coenzyme Q10 har rapporterats kunna ge viss minskning av trötthet eller andra symtom, men pga låg studiekvalitet är evidensen för dessa åtgärder otillräcklig (2).

Följande behandlingsordning har föreslagits (10):

- Säkra sömn
- Behandla smärta
- Undersök och behandla eventuella underliggande infektioner (TWAR, mykoplasma, etc)
- Kontrollera hormonstatus, åtgärda ev obalanser (grundlig undersökning av sköldkörteln, kortisol, etc).
- Undersök och behandla ev ortostatisk intolerans.
- Säkerställ näringsriktig kost.
- Utarbeta program för sjukdomshantering – i första hand pacing (aktivitetsbalans), som är helt avgörande för att sjukdomen ska stabiliseras och försämring undvikas. Diskutera coping-strategier för att handskas med kronisk sjukdom.
- Diskutera och pröva möjliga övriga behandlingar, t ex vitamin B12-injektioner.

Vitamin B12-injektioner består av hydroxokobalamin 1 mg som ges intramuskulärt. Injektionerna ges upprepade gånger, så ofta som en gång per vecka (11). Injektionerna ges ofta i kombination med folsyra, 1 eller 5 mg tablett. Behandlingen baseras på att den cerebrospinala vätskan hos patienterna innehåller ökade nivåer av homocystein och lägre nivåer av vitamin B12, vilket tros orsakas av en blockering av vitamin B12-transport över blod-hjärnbarriären (11).

### Resultat av litteratursökningen

Sökningar gjordes 2017-03-01 i databaserna Embase (OvidSP), PubMed, the Cochrane Library, samsök i Cinahl, AMED, PsycInfo via EbscoHost samt databaserna vid CRD. Sökningarna resulterade i 207 träffar efter att dubletter tagits bort. 196 av dessa kunde sorteras bort efter läsning av abstrakt; 11 artiklar togs fram för läsning i fulltext och två av dessa inkluderades slutligen i denna kort-HTA. En genomgång av referenslistor resulterade inte i några ytterligare relevanta artiklar.

### Resultat

Endast två små studier som undersökt effekten av vitamin B12-injektioner hos patienter med ME/CFS identifierades och ligger till grund för denna rapport.

Den ena studien var en randomiserad, dubbel-blind, placebo-kontrollerad cross-over studie (n=14, varav 3 män) som jämförde effekten av dagliga intramuskulära injektioner under en vecka med ett leverextrakt innehållande vitamin B12 och folsyra med injektioner av placebo (11). Dosen bestod av cyanocobalamin 100 µg/mL + folacin 0,4 mg/mL. Flertalet patienter rapporterade en förbättring i sin energinivå men det var ingen signifikant skillnad mellan extraktet och placebo. Inte heller kunde man observera någon skillnad mellan extraktet och placebo avseende utfallsmåttens funktionsstatus (daglig aktivitet och psykisk hälsa) och symtom.

Den andra studien var en fallserie av 38 kvinnliga patienter med ME utförd vid Gottfrieskliniken i Göteborg (12). I den jämfördes dos, injektionsfrekvens och behandlingstid mellan patienter som tidigare rapporterat god effekt av vitamin B12-injektioner och som klassificerades som antingen ”Good responders”(n=23) eller ”Mild responders” (n=15). Samtliga patienter hade behandlats med vitamin B12-injektioner minst en gång/vecka i mellan sex månader och flera år, men de hade inte använt sig av någon på förhand definierad behandlingsregim utan doserna och

injektionsfrekvens varierade mellan de olika patienterna. Femton (40 %) av patienterna uppfyllde även diagnoskriterierna för fibromyalgi.

Indelningen i "Good" och "Mild Responders" baserades på patienternas poäng enligt Fibro Fatigue-skalan. Den går från 0-72 poäng (ju lägre desto bättre) och de med ett score under 25 klassades som "Good responders". Patienter som svarat bra på behandling hade behandlats under längre tid, med tätare injektionsintervall och nästan uteslutande med metylkobalamin. De som svarat måttligt bra hade i nästan hälften av fallen fått injektioner med hydroxokobalamin. De som svarade bra på behandlingen hade även ett högre dagligt oralt intag av folsyra.

Författarna rapporterar också mycket god klinisk erfarenhet från att ha behandlat patienter med kronisk trötthet och myalgi under 15 års tid, då de har funnit att patienter med ME svarar bättre på injektioner än på oralt intag av B12 och folsyra i form av kosttillskott, och att de flesta patienter behöver injektioner minst en gång per vecka. Några data härvidlag presenteras dock inte.

### Sammanfattande slutsats

Det föreligger en mycket begränsad dokumentation av effekten av vitamin B12-injektioner som behandling för ME/CFS jämfört med annan eller ingen behandling. Endast en av studierna mätte trötthet, som är huvudsymtomet för sjukdomen. Slutsatsen av en RCT-studie och en fallserie, båda mycket små och med allvarliga begränsningar i studiekvalitet, är att det är osäkert huruvida det föreligger någon skillnad i effekt på trötthet eller arbetsförmåga mellan vitamin B12-injektioner och placebo eller ingen behandling alls hos patienter med ME/CFS (GRADE ⊕○○○). Det behövs välgjorda, kontrollerade studier på eventuella effekter av vitamin B12-injektioner som behandling för denna patientgrupp.

För HTA-centrum

2017-03-29 (Kvalitetssäkringsmötets datum)

#### HTA-kvalitetssäkringsgruppen:

Christina Bergh	Anders Larsson	Henrik Sjövall
Professor, överläkare	Med dr, överläkare	professor
Susanne Bernhardsson	Olle Nelzén	Petteri Sjögren
Med dr, sjukgymnast	Docent, överläkare	Med dr, tandläkare
Magnus Hakeberg	Christian Rylander	Maria Skogby
Professor, övertandläkare	Med dr, överläkare	Med dr, vårdenhetschef
Elisabeth-Hansson-Olofsson	Ola Samuelson	Annika Strandell
Lektor, med dr	Docent, docent	Docent, överläkare
Lennart Jivegård	Ninni Sernert	Therese Svanberg
Universitetslektor, överläkare	Docent, forskningsledare	HTA-bibliotekarie

### Kort-HTA

Inkomna förslag som bedömts enligt HTA-centrums prioriteringskriterier, men ej genomgått en regelrätt HTA-process. En systematisk litteratursökning har dock utförts, och HTA-centrum har gjort en sammanfattande bedömning över relevant material. Ingen kostnadsanalys har gjorts.

### Inkluderade studier

11. Kaslow JE, Rucker L, Onishi R. Liver extract-folic acid-cyanocobalamin vs placebo for chronic fatigue syndrome. *Archives of internal medicine*. 1989;149(11):2501-3.
12. Regland B, Forsmark S, Halaoute L, Matosek M, Peilot B, Zachrisson O, Gottfries CG. Response to Vitamin B12 and Folic Acid in Myalgic encephalomyelitis and Fibromyalgia. *PLoS ONE* 10(4):e0124648.

### Övriga referenser

1. Price JR, Mitchell E, Tidy E, Hunot V. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(3):Cd001027.
  2. Campagnolo N, Johnston S, Collatz A, Staines S, Marshall-Gradisnik S. Dietary and nutrition interventions for the therapeutic treatment of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic review. *J Hum Nutr Diet* 2017 Jan 22. [Epub ahead of print.] doi: 10.1111/jhn.12435
  3. Carruthers BM, Jain AK, Meirleir KL, Peteson DL, Klimas NG, Lerner AM et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Clinical working case definition, diagnostic and treatment guidelines a consensus document. *J CFS* 2003;11(1): 7–115.
  4. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Group. *Ann Intern Med* 1994;121(12):953–9.
  5. Merz S. Chronic fatigue syndrome. Olika definitioner skapar förvirring. *Läkartidningen* 2000; 97(34):3642–4.
  6. Riksföreningen för ME-patienter. [citerad 2017-03-29]. Tillgänglig från: <http://www.rme.nu/>
  7. Forstenius L, Helmfrid S. Kronisk trötthetssyndrom-mer än bara kronisk trötthet. *Läkartidningen*. 2009;106(37):2298–9.
  8. Cairns R, Hotopf M. A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome. *Occup Med (Lond)*. 2005;55(1):20–31.
  9. Rimes KA, Chalder T. Treatments for chronic fatigue syndrome. *Occup Med (Lond)*. 2005; 55(1): 32-39.
  10. Utredning och behandling av ME/CFS. Riksföreningen för ME-patienter. [citerad 2017-03-01]. Tillgänglig från: [http://www.rme.nu/sites/rme.nu/files/Fakta-till-lakare\\_diagnos-o-behandling-MECFS\\_RME-150805.pdf](http://www.rme.nu/sites/rme.nu/files/Fakta-till-lakare_diagnos-o-behandling-MECFS_RME-150805.pdf)
- Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490-4.

**Exkluderade artiklar**

Baumer JH. Management of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalopathy (CFS/ME). Arch Dis Child Educ Pract. 2005;90(2):ep46-ep50.

**Exklusionsorsak:** Fel studietyp, sammanfattning av guidelines för behandling av CFS/ME hos barn och unga.

Bjorkegren K. Vitamin B12, kronisk trötthet och injektionsbehandling. Läkartidningen. 1999;96(50): 5610.

**Exklusionsorsak:** Fel studietyp. Kommentar/debattinlägg.

Hagglof M. Vitamin B12 och kronisk trötthet. Läkartidningen. 2000;97(5):501.

**Exklusionsorsak:** Fel studietyp. Kommentar/debattinlägg.

Loder C, Allawi J, Horrobin DF. Treatment of multiple sclerosis with lofepramine, L-phenylalanine and vitamin B(12): mechanism of action and clinical importance: roles of the locus coeruleus and central noradrenergic systems. Med Hypotheses. 2002;59(5):594-602.

**Exklusionsorsak:** Fel P, MS.

Merz S. Behandling vid "chronic fatigue syndrome". Läkartidningen. 1999;96(41):4409.

**Exklusionsorsak:** Fel studietyp. Kommentar/debattinlägg.

Norberg B. Metylkobalamin och kronisk trötthet. Läkartidningen. 1999;96(45):4904.

**Exklusionsorsak:** Fel studietyp. Kommentar/debattinlägg.

Pall ML. Cobalamin used in chronic fatigue syndrome therapy is a nitric oxide scavenger. J CFS. 2001;8(2):39-44.

**Exklusionsorsak:** Fel studietyp, fel fokus, ingen behandling.

Rimes KA, Chalder T. Treatments for chronic fatigue syndrome. Occup Med (London). 2005;55(1):32-9.

**Exklusionsorsak:** Review över olika behandlingar vid CFS. B12 är inte en av dem.

Werbach MR. Nutritional strategies for treating chronic fatigue syndrome. Altern Med Rev. 2000;5(2):93-108.

**Exklusionsorsak:** Fel studietyp, vanlig osystematisk översikt.

**Search strategies****Database:** PubMed**Date:** 2017-03-01**No of results:** 79

Search	Query	Items found
#25	Search #20 AND #24	79
#24	Search #21 OR #22 OR #23	45443
#23	Search CFS/ME[tiab] OR ME/CFS[tiab] OR CFS[tiab] OR ME[tiab]	40007
#22	Search chronic fatigue syndrome OR chronic fatigue disorder OR Myalgic Encephalomyelitis	8083
#21	Search "Fatigue Syndrome, Chronic"[Mesh]	4838
#20	Search #18 OR #19	30887
#19	Search Vitamin b12 OR vitamin b 12 OR cobamamide* OR cobamide* OR cyanocobalamin* OR cobalamin* OR eritron OR hydroxocobalamin* OR methylcobalamin* OR mecobalamin* OR adenosylcobalamin*	30887
#18	Search "Vitamin B 12"[Mesh]	20555

**Database:** Embase 1974 to 2017 February 28 (OVID SP)**Date:** 2017-03-01**No of results:** 165

#	Searches	Results
1	exp cyanocobalamin/	38120
2	(vitamin B12 or vitamin b 12 or cobamamide\$1 or cobamide\$1 or cyanocobalamin\$1 or cobalamin\$ or eritron or hydroxocobalamin\$1 or methylcobalamin\$1 or mecobalamin\$1 or adenosylcobalamin\$1).af.	49261
3	1 or 2	49261
4	exp chronic fatigue syndrome/	8766
5	(ME CFS or CFS ME or ME or CFS).ab.ti.	46801
6	(Myalgic Encephalomyelitis or chronic fatigue syndrome or chronic fatigue disorder).af.	9358
7	4 or 5 or 6	52778
<b>8</b>	<b>3 and 7</b>	<b>165</b>

**Database:** CINAHL;AMED - The Allied and Complementary Medicine Database;PsycINFO via EBSCOhost**Date:** 2017-03-01**No of results:** 31

#	Undran	Resultat
<b>S5</b>	<b>S1 AND S4</b>	<b>31</b>
S4	S2 OR S3	44,964
S3	Myalgic Encephalomyelitis or chronic fatigue syndrome or chronic fatigue disorder	9,110
S2	ME CFS or CFS ME or ME or CFS	38,848
S1	Vitamin b12 OR vitamin b 12 OR cobamamide* OR cobamide* OR cyanocobalamin* OR cobalamin* OR eritron OR hydroxocobalamin* OR methylcobalamin* OR mecobalamin* OR adenosylcobalamin*	4,349

**Database:** The Cochrane Library**Date:** 2017-03-01**No of results:** 6*Cochrane reviews 1**Trials 5*

ID	Search	Hits
#1	chronic fatigue syndrome or chronic fatigue disorder or Myalgic Encephalomyelitis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1325
#2	MeSH descriptor: [Fatigue Syndrome, Chronic] explode all trees	314
#3	MeSH descriptor: [Vitamin B 12] explode all trees	676
#4	Vitamin b12 or vitamin b 12 or cobamamide* or cobamide* or cyanocobalamin* or cobalamin* or eritron or hydroxocobalamin* or methylcobalamin* or mecobalamin* or adenosylcobalamin*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2612
#5	#1 or #2	1325
#6	#3 or #4	2612
#7	#5 and #6	6

**Database:** CRD**Date:** 2017-03-01**No of results:** 0

Line	Search	Hits
1	(Vitamin b12 or vitamin b 12 or cobamamide* or cobamide* or cyanocobalamin* or cobalamin* or eritron or hydroxocobalamin* or methylcobalamin* or mecobalamin* )	68
2	(chronic fatigue syndrome or chronic fatigue disorder or Myalgic Encephalomyelitis)	61
3	#1 AND #2	0

**Reference lists**

A comprehensive review of reference lists brought no relevant new records