

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

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

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

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden

Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.

Hattesohl, Daniel; Vorsitzender Deutsche Gesellschaft für ME/CFS

Musch, Sebastian; Stellvertretender Vorsitzender Deutsche Gesellschaft für ME/CFS

Thoma, Manuel; Deutsche Gesellschaft für ME/CFS

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

- im Namen folgender Institution / Organisation: Deutsche Gesellschaft für ME/CFS e.V.**
- als Privatperson(en)**

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

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

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

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

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

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>																												
	<p>versus primärärztliche Stichprobe) vorrangig berücksichtigt werden. Für die erwachsene Bevölkerung eignet sich hierzu Jason et al. [7], da die Studie bevölkerungsbasiert ist, eine große Stichprobe (N = 28.673) berücksichtigt und den Anteil der ME/CFS-Diagnostizierten mit PEM angibt. In der Studie hatten 75 % der mit den Fukuda-Kriterien diagnostizierten ME/CFS-Fälle PEM, sodass die berichtete Prävalenz von 0,422 % auf 0,317 % angepasst werden kann. Damit lässt sich bei 68,6 Mio. erwachsenen Menschen in Deutschland eine Häufigkeit von ca. 217.000 erwachsenen ME/CFS-Betroffenen berechnen.</p> <p>Für Kinder und Jugendliche zwischen 5 und 17 Jahren stellt Jason et al. [8] eine gute Studie zur Schätzung der Prävalenz dar, da sie bevölkerungsbasiert ist, eine große Stichprobe einschließt (N = 10.119) und für eine ME/CFS-Diagnose drei verschiedene Diagnosekriterien (Fukuda, IOM, anhand der Kanadischen Konsensuskriterien (CCC) abgeleitete pädiatrische Kriterien) erfüllt sein müssen, von denen zwei PEM als Pflichtkriterium abfragen. Das IQWiG bemängelt für diese Studie eine fehlende Altersstandardisierung, weshalb im Vorbericht bisher keine Schätzung zur Häufigkeit von ME/CFS bei Kindern und Jugendlichen vorgenommen wird. Auf Anfrage hat Studienautor Prof. Dr. Leonard Jason der Deutschen Gesellschaft für ME/CFS dankenswerterweise die Prävalenzen für die kaukasische Ethnie (N = 6.835) aufgeschlüsselt nach allen Altersklassen zur Verfügung gestellt und einer Veröffentlichung eingewilligt (siehe Tabelle 1). Mit diesen altersklassenspezifischen Prävalenzen lassen sich für Deutschland ca. 51.000 Kinder und Jugendliche zwischen 5 und 17 Jahren mit ME/CFS berechnen.</p> <p>Age distribution for Overall Pediatric Group, Caucasian (N = 6835) *Missing data for 16 participants</p> <table border="1" data-bbox="485 1451 778 1906"> <thead> <tr> <th>Age (in years)</th> <th>Frequency</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>5</td><td>204</td></tr> <tr><td>6</td><td>224</td></tr> <tr><td>7</td><td>333</td></tr> <tr><td>8</td><td>377</td></tr> <tr><td>9</td><td>430</td></tr> <tr><td>10</td><td>527</td></tr> <tr><td>11</td><td>551</td></tr> <tr><td>12</td><td>622</td></tr> <tr><td>13</td><td>667</td></tr> <tr><td>14</td><td>721</td></tr> <tr><td>15</td><td>739</td></tr> <tr><td>16</td><td>762</td></tr> <tr><td>17</td><td>662</td></tr> </tbody> </table> <p>Tabelle 1: Häufigkeit der ME/CFS-Fälle pro 100.000 Einwohner nach Altersklassen aufgeschlüsselt für die kaukasische Ethnie (N = 6835).</p>	Age (in years)	Frequency	5	204	6	224	7	333	8	377	9	430	10	527	11	551	12	622	13	667	14	721	15	739	16	762	17	662
Age (in years)	Frequency																												
5	204																												
6	224																												
7	333																												
8	377																												
9	430																												
10	527																												
11	551																												
12	622																												
13	667																												
14	721																												
15	739																												
16	762																												
17	662																												

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

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>																												
	<p>Age distribution for Overall Pediatric Group, Caucasian (N = 6835) *Missing data for 16 participants</p> <table border="1" data-bbox="483 472 775 920"> <thead> <tr> <th>Age (in years)</th> <th>Frequency</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>5</td><td>204</td></tr> <tr><td>6</td><td>224</td></tr> <tr><td>7</td><td>333</td></tr> <tr><td>8</td><td>377</td></tr> <tr><td>9</td><td>430</td></tr> <tr><td>10</td><td>527</td></tr> <tr><td>11</td><td>551</td></tr> <tr><td>12</td><td>622</td></tr> <tr><td>13</td><td>667</td></tr> <tr><td>14</td><td>721</td></tr> <tr><td>15</td><td>739</td></tr> <tr><td>16</td><td>762</td></tr> <tr><td>17</td><td>662</td></tr> </tbody> </table> <p>Tabelle 1: Häufigkeit der ME/CFS-Fälle pro 100.000 Einwohner nach Altersklassen aufgeschlüsselt für die kaukasische Ethnie (N = 6835).</p> <p>Damit lassen sich in Deutschland 50.000 Kinder und Jugendliche zwischen 5 und 17 Jahren mit ME/CFS berechnen. Mit den Erwachsenen zusammengenommen leben in Deutschland somit ca. 270.000 ME/CFS-Betroffene.</p>	Age (in years)	Frequency	5	204	6	224	7	333	8	377	9	430	10	527	11	551	12	622	13	667	14	721	15	739	16	762	17	662
Age (in years)	Frequency																												
5	204																												
6	224																												
7	333																												
8	377																												
9	430																												
10	527																												
11	551																												
12	622																												
13	667																												
14	721																												
15	739																												
16	762																												
17	662																												
Fazit (S. v) und 7 Fazit (S. 160)	<p><u>Textstelle:</u> „Für Patientinnen und Patienten mit leichtem bis moderatem ME/CFS-Schweregrad ließ sich in den Nutzenbewertungen auf Basis von jeweils 2 randomisierten Studien für einen kurz- und mittelfristigen Zeitraum ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) für einen Nutzen sowohl der CBT als auch der GET im Vergleich zur fachärztlichen Standardversorgung (SMC) feststellen. Für einen längerfristigen Zeitraum (mehr als 15 Monate) liegt kein Anhaltspunkt für einen Nutzen der CBT bzw. der GET im Vergleich zur SMC vor. Eine Nutzensaussage für die Anwendung der CBT bzw. GET bei Patientinnen und Patienten mit höherem ME/CFS-Schweregrad ist aufgrund fehlender Daten nicht möglich.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Alle drei Studien, auf die sich das IQWiG für seine Nutzensaussagen zu CBT (kognitive Verhaltenstherapie) und GET (ansteigende Aktivierungstherapie) für ME/CFS bezieht, haben schwere methodischen Mängel, u. a. nachträgliches Outcome-Switching, und leiden an hohen Verzerrungseffekten. Beides lässt Nutzensaussagen, die größtenteils auf niedriger Aussagesicherheit fußen und dem internationalen Konsens widersprechen, nicht zu.</p>																												

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Die allgemeinen methodischen Schwächen von GET/CBT-Studien und ihre mangelhafte Rationale für ME/CFS sind gut bekannt und in der medizinischen Literatur ausführlich diskutiert worden, z. B. von Twisk [11], Kindlon [12] und Vink [13]. PACE, Janse et al. und GETSET wurden ebenso ausführlich kritisiert [14–17] sowie die skandalösen Zustände rund um den PACE-Trial von an die Hundert Wissenschaftler*innen kritisiert [18,19]. Das Kardinalsymptom der Verschlechterung nach Anstrengung (PEM) und die damit zusammenhängende physiologische abnormale Reaktionen auf Aktivität sind bei ME/CFS ausführlich beschrieben [20–22]; allein dies widerspricht schon dem Konzept von GET/CBT, ebenso liegen international Dutzende Umfragen bzw. Tausende Berichte von möglichen Schäden durch GET/CBT für Erkrankte vor (siehe unsere Anmerkung zu 6 (S. 157)).</p> <p>So kommt auch NICE zu dem Schluss:</p> <p>„Do not offer people with ME/CFS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • any programme that [...] uses fixed incremental increases in physical activity or exercise, for example, graded exercise therapy (see box 4) • physical activity or exercise programmes that are based on deconditioning and exercise avoidance theories as perpetuating ME/CFS.“ [23 S. 33, Hervorhebungen DG ME/CFS] <p>Die CDC kommen zu dem Schluss:</p> <p>„While vigorous aerobic exercise can be beneficial for many chronic illnesses, patients with ME/CFS do not tolerate such exercise routines.“[24, Hervorhebungen DG ME/CFS]</p> <p>Sowie:</p> <p>„Best practice: prevent harm! In the past, patients have been advised to be more active without any precautions about PEM. However, studies have demonstrated a lowered anaerobic threshold in patients with ME/CFS, suggesting impaired aerobic energy metabolism. Increased activity can thus be harmful if it leads to PEM.“ [25, Hervorhebungen DG ME/CFS]</p> <p>Die WHO schließt sich dem an:</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>„Interventions for [Long COVID] rehabilitation based on fixed incremental increases in the time spent being physically active or graded exercise, should not be offered to people experiencing PESE (340).“ [26, S. 110, Hervorhebungen DG ME/CFS]</p> <p>Methodische Kritik:</p> <p>Im Folgenden besprechen wir (I) die methodischen Mängel der Studien im Einzelnen sowie (II) die gleich fünffachen Verzerrungseffekte und damit verbundene fehlende Aussagekraft der Endpunkte:</p> <p>(I)</p> <p>PACE, White et al. [27]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die PACE-Studie nutzte zur Diagnose vornehmlich die veralteten und stark kritisierten Oxford-Kriterien, die eine mangelnde Spezifität gegenüber psychischen Erkrankungen aufweisen und PEM nicht als Pflichtkriterium beinhalten. So empfahlen die NIH die Oxford-Kriterien nicht mehr zu nutzen, da sie den Forschungsfortschritt behindern würden [28]. Nur 85 % der Teilnehmenden hatten PEM (in der GET-Gruppe nur 82 %) und fallen damit unter den von NICE geforderten Threshold von 95 % PEM. Wenn PEM Bedingung einer ME/CFS-Diagnose ist, ist es fraglich, weshalb vom IQWiG Studien einbezogen werden, in denen 15–18 % kein PEM, ergo kein ME/CFS haben. Der Anteil der Erkrankten mit PEM in der GET-Gruppe war zudem kleiner als in der SMC-Gruppe. Wie NICE sehen wir hier eine „serious population indirectness“. • Die Studie leidet auf Grund der Kombination aus nicht möglicher Blindung und subjektiven Endpunkten (Fragebögen) an Verzerrungseffekten (Investigator Bias, Response Bias, Detection Bias etc.), die eine sinnvolle Interpretation der Endpunkte nicht mehr zulassen. Das IQWiG schreibt hier selbst: „Daher ergibt sich für alle 3 eingeschlossenen Studien bereits durch die fehlende Verblindung von Patientinnen und Patienten sowie den behandelnden Personen ein ein [sic] endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial.“ (S. 92, Vorbericht) Wir sehen hier wie NICE ein „high risk of bias“. • Die PACE-Autor*innen verschickten während der laufenden Studien einen Newsletter an die Teilnehmenden, in denen die Vorteile und Erfolge ihrer untersuchten Therapien angepriesen wurden, welches die Biaseffekte nochmal erhöht hat. [29]

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • Kurz vor Ende der Studie – ein Jahr nach der Datensammlung – kam es nachträglich zu einem Outcome Switching bzw. veränderten die Autor*innen die Messung für die beiden primären Endpunkte (fatigue und physical function) ohne Begründung. Ebenso wurde der Grenzwert für die recovery (Genesung) erheblich gesenkt. Beides führte dazu, dass sich die Therapieeffekte verdrei- bis vervierfachen (!) [30]. Das IQWiG schreibt hier selbst: „Darüber hinaus bestehen in den beiden Studien PACE und GETSET Zweifel an der ergebnisunabhängigen Berichterstattung. In PACE wurden die im Studienprotokoll genannten Responsekriterien für die beiden primären Endpunkte für die finale Analyse nachträglich angepasst. Eine Begründung ist nicht publiziert.“ (S. 92, Vorbericht) • Die vier recovery measures wurden nachträglich so weit abgesenkt (u. a. SF-36 physical function von > 85 auf 60), dass sie einer Herzinsuffizienz zweiten Grades entsprechen und zu der Absurdität führten, dass 13 % der Teilnehmenden bei Studieneintritt bereits an einem der beiden primären Endpunkte als „genesen“ galten. • Ebenso wurden die Kriterien für unerwünschte, schädliche Ereignisse (adverse effects) nachträglich verändert und wesentlich enger gefasst (u. a. serious deterioration: von drop SF-36 physical function um 20 Punkte zu <i>einem</i> Zeitpunkt zu drop SF-36 physical function um 20 Punkt zu <i>zwei</i> Zeitpunkten). Welche Auswirkungen diese Änderung auf das Reporting hatte, bleibt unklar, da der Switch von den Autor*innen nie kenntlich gemacht wurde. Zusätzlich wurde den Patient*innen in der GET-Bedingung vermittelt, dass eine Symptomzunahme nach Aktivität „eine natürliche Reaktion auf Aktivität sei“ [31, S. 48 und 153] und „Schmerzen nicht gleich Schaden“ („hurt does not equal harm“) seien [31, S. 51]. Falls es zu einem Rückfall käme, sollte mit dem Aktivitätsniveau unbedingt aufrechterhalten werden [31, S.51]. Es ist anzunehmen, dass Post-Exertional Malaise (PEM) und Symptomverschlechterungen deshalb kaum als adverse effects reportet wurden [12]. • Hätten sich die PACE-Autor*innen an ihr eigenes Studienprotokoll gehalten, hätten die Ergebnisse erheblich an Robustheit verloren und wären zum größten Teil nicht mehr signifikant gewesen. Die Neuberechnung der Originalprotokolle war 2017/18 durch ein externes, unabhängiges Team [32] möglich, nachdem die Queens University nach 2 Jahren Rechtsstreit von einem britischen Schiedsgericht zur Herausgabe der Rohdaten verurteilt wurde.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • Die PACE-Autor*innen maßen auch vier objektive Endpunkte (6-Minuten-Gehtest, Step-Test mit Messung der VO2Max, verlorene Arbeitstage, Zahlungen von Sozialleistungen), von denen sie aber nur einen in der Publikation angaben. Über die drei weiteren wurde erst Jahre später in zwei Folgepublikation [33,34] berichtet. Es ist anzunehmen, dass die objektiven Endpunkte nicht in der Publikation besprochen wurden, weil sie allesamt nicht signifikant waren. Weder waren die Patient*innen in den GET/CBT-Bedingungen fitter (Step-Test); auch blieb die Anzahl an verlorenen Arbeitstagen und Patient*innen mit Sozialleistungen/Erwerbsunfähigkeitsleistungen nach 52 Wochen gleich. Der Zustand der Patient*innen hat sich also nicht verbessert. • Einige Autor*innen der PACE-Studie arbeiteten nachweislich für die private Versicherungsindustrie, einer für das britische Ministerium für Arbeit und Rente, hatten also einen erheblichen Conflict of Interest. <p><u>Medizinhistorischer Kontext und fachliche Diskussion rund um den PACE-Trial:</u></p> <p>Die schwerwiegenden methodischen Mängel der PACE-Studie sind allgemein bekannt und wurden in der medizinischen Literatur ausführlich diskutiert. Allein ein nachträgliches Outcome-Switching des Studienprotokolls, das diverse Endpunkte über die Relevanz- und Signifikanzschwelle hebt, diskreditiert jede Studie. Die extremen Mängel führten dazu, dass hundert internationale Wissenschaftler*innen die Fachzeitschrift The Lancet aufforderten, eine Neuauswertung der Daten durchzuführen und dafür ein unabhängiges Review-Team einzusetzen [35]. Die schottische Abgeordnete Carol Monaghan bezeichnete die Studie bei einer Debatte zu ME/CFS im House of Commons als „einen der größten medizinischen Skandale des 21. Jahrhunderts“[36]. Das Journal of Health Psychology widmete dem PACE-Trial ein eigenes Special-Issue [14] und bezeichnete die Studie als ein „Paradebeispiel, wie man eine Studie <u>nicht</u> durchführen sollte“. Dass das IQWiG seine Empfehlungen auf diese Studie fußt, ist mit keinem uns bekannten wissenschaftlichen Standard vereinbar. Zwar diskutiert das IQWiG einige der Kritikpunkte, aber nur selektiv und nicht überzeugend. Warum z. B. das folgenreiche Outcome-Switching und Wilshires et al. Neuberechnungen nach originalem Studienprotokoll (s. o.) nicht ausführlich vom IQWiG diskutiert werden, bleibt schleierhaft.</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Janse et al. [37]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obwohl die Autor*innen angaben, Patient*innen mit psychiatrischen Komorbiditäten (die die Fatigue erklären könnten) von der Studie auszuschließen, hatten 35 % der Teilnehmenden klinisch relevante depressive Symptome sowie 15 % psychiatrische Diagnosen wie Depressionen (10 %) und Angststörungen (5 %). Es ist hier von einer erheblichen Konfundierung auszugehen und anzunehmen, dass Effekte der Interventionen auf die Behandlung der psychiatrischen Komorbidität zurückzuführen sind und nicht auf ME/CFS. Die Autor*innen konnten diesen Punkt nicht entkräften, da sie die Endpunkte in der Publikation nicht separat für die Gruppen analysiert haben. Die Ergebnisse sind damit unbrauchbar, da hier Effekte der Interventionen auf die verschiedenen komorbiden Erkrankungen nicht zu trennen sind. • Die Studie nutze zur Diagnose die stark veralteten Fukuda-Kriterien, die eine mangelnde Spezifität gegenüber psychischen Erkrankungen aufweisen und PEM nicht als Pflichtkriterium beinhalten. Nur 90 % der Teilnehmenden hatten PEM (in der Feedback-on-Demand-Gruppe nur 86 %), was unter dem von NICE geforderten Threshold für PEM von 95 % liegt. Es ist anzunehmen, dass unter den 10–14 % sich einige mit einer Depression/Angststörung befanden (s. o.). Wie NICE sehen wir hier eine „serious population indirectness“. • Die Studie leidet auf Grund der Kombination aus nicht möglicher Blindung und subjektiven Endpunkten (Fragebögen) an hohen Verzerrungseffekten (Investigator Bias, Response Bias, Detention Bias etc.), die eine sinnvolle Interpretation der Endpunkte nicht mehr zulassen. Objektive Endpunkte wurden nicht gemessen. Das IQWiG schreibt hier selbst: „Daher ergibt sich für alle 3 eingeschlossenen Studien bereits durch die fehlende Verblindung von Patientinnen und Patienten sowie den behandelnden Personen ein ein [sic] endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial.“ (S. 92, Vorbericht). Wir sehen hier wie NICE ein „high risk of bias“. • Das in der Studie zugrundeliegende hypothetische Krankheitsmodell von ME/CFS (falsche Interpretation des Krankheitserlebens und der Symptome, Angst vor und Vermeidung von Bewegung, Dekonditionierung) und die zugehörige Intervention (Überwindung der falschen Krankheitsüberzeugung und Ignorieren der Symptome, gesteigerte Aktivität) erzeugt bei den Patient*innen selbst

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>ein hohes Response Bias, das zu sozial erwünschten und besseren Antworten in den Fragebögen führen kann. Die Erkrankten werden darauf trainiert, ihre eigenen Symptome zu ignorieren und sich „gesünder zu fühlen“ als sie eigentlich sind. So können sogar Verschlechterungen überlagert und nicht in den Fragebögen registriert werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Autor*innen berichten, dass signifikant mehr Patient*innen nach den Interventionen im „normal range of fatigue“ lagen als in der Kontrollgruppe. Keine Interventionsbedingung erreichte allerdings im Mittel einen Fatigue-Score (nach Checklist Individual Strength/CIS) von < 36, damit waren die Erkrankten im Schnitt immer noch „severely fatigued“ (cut-off 35). Ebenso erreichte keine Interventionsbedingung im Mittel ein Overall Functional Impairment-Score (nach Sickness Impact Profile 8/SIP-8) von < 867, damit waren die Erkrankten im Schnitt immer noch „severely disabled“ (cut-off 700). Außerdem ergab sich kein signifikanter Effekt für die Verbesserung der physical functioning nach SF-36. Dies alles lässt darauf schließen, dass eher psychische Symptome behandelt wurden als ME/CFS (s. o.). Ein weiterer Hinweis darauf ist diese Aussage der Autor*innen: „Our results are in line with the findings of studies testing the efficacy of web-based interventions for mental disorders (e.g. depression, post-traumatic stress disorder and anxiety disorders).“ • Ein Großteil der der Teilnehmenden beider Interventionsbedingungen nahm nicht am kompletten Programm teil und öffnete nicht alle Therapiemodule (Protocol Driven Feedback: 16 % vollständige Teilnahme, Feedback on Demand: 19 % vollständige Teilnahme), was die Aussagekraft der angebotenen Interventionen in Zweifel zieht. • Neue Endpunkte wurden nach der Trial Registration aufgenommen oder fallengelassen (Outcome-Switching). • Drop-Out-Raten wurden nicht berichtet. • Unerwünschte, schädliche Ereignisse (adverse effects) wurden nur bei der Hälfte der Teilnehmenden abgefragt, da die Abfrage dazu erst in der Mitte der Studie startete; die Auswertung der unerwünschten Wirkungen ist damit in Frage zu stellen. • 6 Erkrankte erfüllten die CDC-Kriterien für ME/CFS nicht und wurden trotzdem in die Studie eingeschlossen. • Die Autor*innen baten zwar, während der Studie keine anderen Therapien durchzuführen, trotzdem erhielten 25 Erkrankte (10 % der Teilnehmenden) während der Studie andere Therapien für ME/CFS. Da diese nicht näher

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>spezifiziert wurden (wer in welcher Bedingung machte welche Zusatztherapie?) ist ihr Einfluss auf die Ergebnisse nicht abschätzbar.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei der Kontrollgruppe handelte es sich um eine Warteliste, was die externe Validität bzw. Übertragbarkeit verschlechtert. Das Interesse an der Therapie könnte bereits die Daten verfälschen. <p>GETSET, Clark et al., [38]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Studie leidet auf Grund der Kombination aus nicht möglicher Blindung und subjektiven Endpunkten (Fragebögen) an hohen Verzerrungseffekten (Investigator Bias, Response Bias, Detection Bias etc.), die eine sinnvolle Interpretation der Endpunkte nicht mehr zulassen. Objektive Endpunkte wurden nicht gemessen. Das IQWiG schreibt hier selbst: „Daher ergibt sich für alle 3 eingeschlossenen Studien bereits durch die fehlende Verblindung von Patientinnen und Patienten sowie den behandelnden Personen ein ein [sic] endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial.“ (S. 92, Vorbericht). Wir sehen hier wie NICE ein „high risk of bias“. • Das in der Studie zugrundeliegende hypothetische biopsychosoziale Krankheitsmodell von ME/CFS erzeugt bei den Patient*innen selbst ein hohes Response-Bias, das zu sozial erwünschten und besseren Antworten in den Fragebögen führen kann. So schreiben die Autor*innen der Studie: wenn „wenig hilfreiche Gedankenmuster wie katastrophisierendes Denken“ [39] verändert werden, könne sich die Fatigue verbessern. Die Erkrankten werden darauf trainiert, ihre eigenen Symptome zu ignorieren und sich „gesünder zu fühlen“ als sie eigentlich sind. So können sogar Verschlechterungen überlagert und nicht in den Fragebögen registriert werden. • In der Mitte der Studie kam es nachträglich zu einem Outcome Switching. Die Forschenden fügten laut Clinical Trial Registry drei Jahre nach Studienbeginn bzw. fünf Monate vor Studienende den Chalder-Fatigue-Scale hinzu [40]. Als Begründung nannten sie, dass eine „signifikante Minderheit“ [39] der Patient*innen genauso hohe Werte auf dem SF-36 für physical function (ursprüngliche der einzige primäre Endpunkt) hatte wie der Bevölkerungsdurchschnitt. Daraus wurde geschlossen, dass sie schon „vor der Behandlung geheilt gewesen sein könnten“, wengleich sie in anderen Bereichen (mental, soziale Aktivitäten) deutlich reduzierte Werte hatten. Es ist

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>daher anzunehmen, dass nicht alle eingeschlossenen Patient*innen ME/CFS, sondern eine andere Grunderkrankung hatten. Das IQWiG schreibt hier selbst: „Darüber hinaus bestehen in den beiden Studien PACE und GETSET Zweifel an der ergebnisunabhängigen Berichterstattung. In PACE wurden die im Studienprotokoll genannten Responsekriterien für die beiden primären Endpunkte für die finale Analyse nachträglich angepasst. Eine Begründung ist nicht publiziert.“ (S. 92, Vorbericht)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die angewandten NICE-Kriterien von 2007 sind sehr breit angelegt und es ist unklar, ob das Symptom der Fatigue und Post-Exertional Malaise in der Studie korrekt abgefragt wurde. Ein signifikanter Anteil der Erkrankten hat in der Baseline einen hohen Wert für physical function, obwohl NICE von 2007 eine „substantial reduction in activity“ für eine Diagnose von ME/CFS fordert. Ebenso hat die Studie Patient*innen mit einer „physical contradiction for exercise“ ausgeschlossen, was dem Kardinalsymptom PEM eklatant widerspricht [17]. Dies spiegelt sich auch in der niedrigen Deckung mit den anderen verwendeten Kriterien wider (71 %, 81 %). • 10 % der eingeschlossenen Erkrankten hatten eine aktuelle Diagnose einer „Major Clinical Depression“. Es ist hier von einer erheblichen Konfundierung auszugehen und anzunehmen, dass Effekte der Intervention auf die Behandlung der psychiatrischen Komorbidität zurückzuführen sind und nicht auf ME/CFS. • Es scheint so, als wäre das Studienprotokoll erst ein Jahr nach dem Ende der Studie veröffentlicht worden (2016). • Im Self-Help-Book für GET wird eine fiktive Erkrankte namens Julie beschrieben, die trotz ME/CFS einer Vollzeitarbeitswoche (35 Stunden) nachgeht, einen wöchentlichen Yoga-Kurs besucht, mehrmals die Woche statt den Bus zu nehmen den Arbeitsweg 20 Minuten läuft und neben Einkaufengehen, Hausarbeit und Lernen zweimal die Woche Freunde außer Haus trifft. Dies ist in keinsten Weise realistisch für ME/CFS-Patient*innen (substantial reduction in activity) und ein Hinweis darauf, dass Therapiekonzepte ohne Beteiligung von ME/CFS-Patient*innen entwickelt wurden. • Signifikant mehr Dropout in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe bis zum Follow-up (12 Monate später).

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<u>Uninterpretierbarkeit der Daten:</u> Alle drei Studien leiden an hohen Verzerrungseffekten. Die Verzerrungen aller Endpunkte überlagern sich gleich fünffach, wie wir im Folgenden aufführen: <ul style="list-style-type: none"> • hohe Verzerrung durch mangelnde Blindung: Alle drei Studien leiden auf Grund der Kombination aus nicht möglicher Blindung und subjektiven Endpunkten (Fragebögen) an hohen Verzerrungseffekten (Investigator Bias, Response Bias, Detection Bias etc.). Das IQWiG schreibt hier selbst: „Daher ergibt sich für alle 3 eingeschlossenen Studien bereits durch die fehlende Verblindung von Patientinnen und Patienten sowie den behandelnden Personen ein ein [sic] endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial.“ (S. 92, Vorbericht). Auch NICE sieht für alle Studien ein „high risk of bias“. Das IQWiG merkt zudem in seinem eigenen Methodenbuch an: „Falls eine verblindete Zielgrößenerhebung nicht möglich ist, sollte ein möglichst objektiver Endpunkt gewählt werden, der in seiner Ausprägung und in der Stringenz der Erfassung so wenig wie möglich durch diejenige Person, die den Endpunkt (unverblindet) erhebt, beeinflusst werden kann.“ (S. 171). Objektive Endpunkte wurden aber von den Studien entweder nicht erhoben, oder waren nicht signifikant bzw. relevant. • hohe Verzerrung durch das biopsychosoziale Modell von ME/CFS: Das biopsychosoziale Modell, das allen drei Studien zu Grunde liegt, geht davon aus, dass ME/CFS-Patient*innen nach z. B. einem Virusinfekt an einer falschen Krankheitsüberzeugung und fehlerhaften Interpretation ihrer Symptome litten, es komme dadurch zu Angst und einem Vermeidungsverhalten von Bewegung und einer Dekonditionierungsschleife. Als Intervention (GET/CBT) folge daraus das Ignorieren und Übergehen der Symptome, auch bei gesteigerter Aktivität, bis man wieder gesund sei. Dies kann zu einem Response Bias führen. Patient*innen wird durch die Interventionen antrainiert, ihre Symptome zu ignorieren und so zu tun als wären sie gesund. Die Patient*innen werden daher vermutlich auf den Fragebögen besser antworten, als sie sich fühlen. • hohe Verzerrung durch den Anteil der Erkrankten ohne PEM: Durch die schlecht gewählten Diagnosekriterien aller drei Studien (obwohl zum Zeitpunkt der Datensammlung modernere Kriterien wie die CCC, IOM, ICC zur Verfügung standen), wurden Erkrankte ohne PEM eingeschlossen (bei PACE 15–18 %, je nach Bedingung, bei Janse 10–14 %, je

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>nach Bedingung, bei GETSET ist nicht ganz klar, ob durch die NICE-Kriterien von 2007 ein aktuelles Verständnis von PEM abgefragt wurde). Erkrankte ohne PEM haben vermutlich kein ME/CFS, und reagieren anders auf die entsprechenden Interventionen, was die Ergebnisse verzerren kann. Das IQWiG führt zwar eine Sensitivitätsanalyse durch, ob die Effekte nur durch die Gruppe ohne PEM zustande hätten kommen können, und beurteilt dies als „zwar möglich“, aber „unrealistisch“, jedoch führt das IQWiG die Analyse nur für einen Endpunkt (Fatigue) für eine Intervention (CBT) bei einer Studie (PACE) durch, um einen Eindruck davon zu erhalten. Dies ist nicht ausreichend, da die Verzerrungseffekte für alle Endpunkte übergreifend auftreten könnten. Zudem entkräftet es nicht, dass die Gruppe ohne PEM das Ergebnis erheblich <i>mit</i>verzerrt haben könnte.</p> <ul style="list-style-type: none"> • hohe Verzerrung durch den Anteil an Erkrankten mit psychiatrischen Komorbiditäten: Durch den hohen Anteil der Erkrankten mit psychiatrischen Erkrankungen – hauptsächlich Depressionen, aber auch Angststörungen – (bei PACE 47 %, bei Janse et al. 15–30 %, bei GETSET 10 %) werden die Endpunkte zusätzlich verzerrt, denn ist nicht unterscheidbar, auf was die „Therapieerfolge“ der Interventionen zurückzuführen sind: eine Verbesserung der Symptome von ME/CFS oder der psychiatrischen Erkrankungen. Dass die Raten von Depressionen und psychiatrisch relevanten Symptomen über alle Gruppen gleich verteilt waren, ist unerheblich, denn ausgerechnet GET und CBT sind Therapien, die bei Depressionen und Angststörungen gute Wirksamkeit zeigen, im Gegensatz zu Wartelisten und SMC. • hohe Verzerrung durch Outcome-Switching: Zwei Studien haben ohne plausible Begründung massives Outcome-Switching betrieben (PACE nach Ende der Datenerhebung, GETSET in der Mitte der Datenerhebung), womit die Relevanz ihrer Ergebnisse drastisch verbessert oder über die Signifikanzschwelle gehoben wurde (damit sind die Studien ohnehin diskreditiert). <p>Diese fünf methodischen Mängel führen zu enormen Verzerrungseffekten, die jede Interpretation der Signifikanz und Relevanz der Endpunkte hinfällig machen. Vor allem dann, wenn sich nur Nutzensaussagen bzw. Effekte mit niedriger und mittlerer Aussagesicherheit finden.</p> <p>Da das IQWiG nur kleine Effekte mit größtenteils niedriger Aussagesicherheit findet (für GET nur einen Hinweis (mittlere</p>

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

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>undifferenziert angewendet wird, sondern Vorbehalte dagegen, dass GET <i>überhaupt</i> angewendet wird, da es ihnen schadet.</p> <p>Darüber hinaus hat das IQWiG keinen Beleg dafür, dass eine GET sicherer sei, wenn sie von Fachkräften mit ausreichenden Kenntnissen und Erfahrung mit dem Krankheitsbild ME/CFS durchgeführt wird. Im Gegenteil, Umfragen (siehe unsere Anmerkung zu „Argument: ‚fehlende Berücksichtigung von Patientenbefragungen‘“, S. 157) aus Großbritannien, wo GET/CBT von Fachkräften in ME/CFS-Kliniken und -Zentren bis zur Veröffentlichung der neuen NICE-Leitlinie häufig angewendet wurde, zeigen, dass sich der Gesundheitszustand der Erkrankten oft erheblich verschlechtert hat. Ebenso wurden in diesen „specialist centres“ für ME/CFS schädliche Wirkungen trotz hoher Dropoutraten nicht systematisch abgefragt und untersucht [41].</p> <p>Vorbehalte dagegen, dass GET empfohlen und angewendet wird, äußern zudem über „viele Patientinnen und Patienten“ hinaus, auch weltweit Wissenschaftler*innen, Ärzt*innen und große Gesundheitsbehörden wie das NICE, die CDC und WHO. Dies unterstreicht ein offener Brief an das IQWiG vom Forschungsnetzwerk EUROMENE, der innerhalb von zwei Wochen von 39 internationalen Wissenschaftler*innen unterzeichnet wurde [42]. Der Brief fordert das IQWiG auf, aufgrund mangelnder Evidenz und Schadenspotenzial für die Erkrankten, die Empfehlungen für GET und CBT zurückzuziehen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Siehe unsere Ausführungen zum vorigen Punkt Evidenzkartierung und Nutzenbewertung (GET und CBT; methodische Kritik): Alle positiven Nutzensaussagen und Behandlungsempfehlungen für GET und CBT sind aus dem gesamten Bericht und der Gesundheitsinformation zu streichen.</p>
4.2.2.2 Beschwerden / Symptome: Fatigue (S. 5)	<p><u>Textstelle:</u> „Fatigue ist in allen relevanten und aktuellen Kriterienkatalogen für ME/CFS ein zentrales Symptom (siehe Abschnitt 4.2.2.3). Fatigue wird als Erschöpfung, Schwäche und Unfähigkeit, eine Aktivität über eine längere Zeit aufrechtzuerhalten beschrieben [2]. Patientinnen und Patienten mangelt es an Energie und sie können sich nur wenige Minuten bewegen oder stehen. Die Fatigue ist nicht das Ergebnis einer anhaltenden oder übermäßigen Anstrengung und kann durch Ruhe nicht wesentlich gemildert werden. Sie führt zu einer erheblichen Verringerung und Beeinträchtigung der Fähigkeit, berufliche bzw. schulische, soziale und / oder persönliche Aktivitäten</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>auf dem gleichen Niveau wie vor der Erkrankung auszuüben. Im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit anderen durch Fatigue charakterisierten Krankheitsbildern hält die Fatigue bei ME/CFS-Patientinnen und -Patienten länger an und sie weist einen höheren Schweregrad auf [2].“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Die Beschreibung des Symptoms Fatigue fußt auf dem Bericht des IOM 2015 [43]. Da Fatigue zu den zentralen Symptomen von ME/CFS gehört, sollte die Beschreibung um die Aspekte der aktuellen Definition des NICE [23, S. 57] ergänzt werden:</p> <p>„Fatigue in ME/CFS typically has the following components:</p> <ul style="list-style-type: none"> • feeling flu-like, especially in the early days of the illness • restlessness or feeling ‚wired but tired‘ • low energy or a lack of physical energy to start or finish activities of daily living and the sensation of being ‚physically drained‘ • cognitive fatigue that worsens existing difficulties • rapid loss of muscle strength or stamina after starting an activity, causing for example, sudden weakness, clumsiness, lack of coordination, and being unable to repeat physical effort consistently.“ <p>Bei der deutschen Umschreibung des medizinischen Fachbegriffs Fatigue kann durch die zusätzliche Verwendung des Adjektivs „krankhaft“ (krankhafte Erschöpfung und Schwäche) besser von der alltagssprachlichen Bedeutung dieser Wörter abgegrenzt werden. Hinsichtlich der Beeinträchtigung der Fähigkeit, „Aktivitäten auf dem gleichen Niveau wie vor der Erkrankung auszuüben“ sollte verdeutlicht werden, dass viele Aktivitäten gar nicht mehr ausgeübt werden können (siehe Schweregrade der Erkrankung, Vorbericht S. 282).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Fatigue ist in allen aktuellen Kriterienkatalogen für ME/CFS ein zentrales Symptom (siehe Abschnitt 4.2.2.3). Fatigue wird als krankhafte Erschöpfung und Schwäche beschrieben. Die Fatigue ist bei ME/CFS oft grippeähnlich, insbesondere zu Beginn der Erkrankung. Patientinnen und Patienten mangelt es an Energie, sie können sich nur wenige Minuten bewegen oder stehen und Tätigkeiten des täglichen Lebens nicht beginnen oder fertigstellen. Ein rascher Verlust von Muskelkraft oder Ausdauer nach dem Beginn einer Tätigkeit kann beispielsweise zu plötzlicher Schwäche, Ungeschicklichkeit und mangelnder Koordination führen sowie der Unfähigkeit, körperliche Anstrengungen konstant zu wiederholen.</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Kognitive Fatigue verschlimmert die bestehenden Schwierigkeiten. Die Fatigue kann mit Ruhelosigkeit und körperlicher Anspannung einhergehen. Die Fatigue ist nicht das Ergebnis einer anhaltenden oder übermäßigen Anstrengung und kann durch Ruhe nicht wesentlich gemildert werden. Sie führt zu einer erheblichen Verringerung und Beeinträchtigung der Fähigkeit, berufliche bzw. schulische, soziale und / oder persönliche Aktivitäten auf dem gleichen Niveau wie vor der Erkrankung auszuüben. Viele Aktivitäten sind gar nicht mehr möglich. Im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit anderen durch Fatigue charakterisierten Krankheitsbildern hält die Fatigue bei ME/CFS-Patientinnen und -Patienten länger an und sie weist einen höheren Schweregrad auf.</p>
4.2.2.2 Beschwerden / Symptome: Post- exertional Malaise (PEM) (S. 6)	<p><u>Textstelle:</u></p> <p>„Nach körperlicher oder kognitiver Anstrengung können sich einige oder alle ME/CFS-Symptome verschlechtern, was zu einer Abnahme des Funktionsniveaus führt. Dies wird als PEM beschrieben und von Patientinnen und Patienten als „Absturz“ oder „Crash“ wahrgenommen. Die PEM umfasst neben einer gesteigerten Fatigue und Funktionseinschränkungen eine Verstärkung der Krankheitssymptomatik, d. h., die Patientinnen und Patienten berichten über ein höheres Ausmaß an grippeähnlichen Symptomen, Schmerzen, kognitiven Störungen, Magen-Darm-Beschwerden und Übelkeit oder Schlafstörungen [...].</p> <p>Die Auslöser einer PEM, ihr Beginn und ihre Dauer sind individuell unterschiedlich und können im Verlauf der Krankheit variieren. Neben körperlichen und kognitiven Anstrengungen werden auch körperliche Traumata, Infektionen oder emotionale Belastungen als potenzielle Auslöser berichtet. Die Schwere und Dauer der Symptomverschlimmerung sind dabei unabhängig vom Auslöser. Eine PEM beginnt typischerweise erst Stunden oder Tage nach einem Auslöser, manchmal auch unmittelbar danach. Die Dauer einer PEM ist nicht vorhersehbar und kann Stunden, Tage und Wochen andauern.</p> <p>Eine PEM wird in den aktuellen Kriterienkatalogen als charakteristisches Leitsymptom von ME/CFS gesehen und kann die Unterscheidung von ME/CFS von anderen Erkrankungen, die mit chronischer Fatigue einhergehen (bspw. einer multiplen Sklerose), unterstützen.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die Beschreibung berücksichtigt nicht, dass PEM ebenfalls zu einer dauerhaften Zustandsverschlechterung bzw. einem Rückfall führen</p>

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

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

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

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Schmerz ist ein häufiges Symptom. Die in den Kriterienkatalogen für ME/CFS beschriebenen Symptome umfassen eine Vielzahl unterschiedlicher Schmerzbeschwerden, wie Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen, schmerzhafte Lymphknoten, Bauchschmerzen und Halsschmerzen wie auch wandernde Schmerzen. Zusätzlich können auch chronische Schmerzen hinter den Augen, Nackenschmerzen oder neuropathische Schmerzen auftreten. Die individuellen Erfahrungen mit Schmerzen sind unterschiedlich. Insbesondere Menschen mit schweren und sehr schwerem ME/CFS leiden häufig unter starken anhaltenden Schmerzen.</p> <p>Häufig sind Schmerzen bei ME/CFS auch ein Bestandteil einer PEM, d. h., sie werden durch eine körperliche und / oder kognitive Aktivität ausgelöst oder verschlimmert.</p>
4.2.2.2 Überschneidung der Symptome mit Long- COVID/Post- COVID (S. 8)	<p><u>Textstelle:</u></p> <p>„In einem Review von 21 Studien verglichen Wong und Weitzer [...] Symptome von ME/CFS-Patientinnen und -Patienten mit denen von Patientinnen und Patienten mit Long-COVID (Beschwerden 4 Wochen nach Infektion) bzw. mit Post-COVID (Beschwerden noch nach 3 Monaten nach Infektion). Dabei zeigten sich deutliche Überschneidungen zwischen den Erkrankungen: Von 29 in der Untersuchung aufgelisteten ME/CFS-Symptomen wurden 25 in mindestens einer COVID-Studie berichtet. Die Symptome Fatigue, PEM und Beeinträchtigung des Funktionsniveaus wurden von mehreren Studien berichtet. Die Autorengruppe weist jedoch darauf hin, dass viele der beschriebenen Patientinnen und Patienten die Kriterienkataloge für ME/CFS (noch) nicht erfüllen, da die Studien hinsichtlich der Dauer der Symptome nach Krankheitsbeginn begrenzt sind.</p> <p>In einem Overview of Reviews vergleichen Wildwing und Holt [...] Symptome u. a. von Patientinnen und Patienten mit ME/CFS und COVID-19. Viele Symptome von COVID-19 wie Fatigue und Myalgie können langfristig bestehen bleiben und weisen dann eine große Ähnlichkeit zu ME/CFS auf. Überschneidungen gibt es neben Fatigue bei kognitiven Symptomen (wie Probleme beim Denken, Erinnern oder Konzentrieren), Schmerzen (wie Kopf-, Muskel- oder Gelenkschmerzen) sowie Schlafproblemen.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p>

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

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Laut WHO gilt für die Rehabilitation von Long/Post-COVID mit PEM bzw. Post-Exertional Symptom Exacerbation (PESE) ebenso die international anerkannten Empfehlungen, keine aktivierenden Therapiemaßnahmen anzuwenden [26]. Dies gilt insbesondere auch für den Anteil der Long/Post-COVID-Erkrankten, bei denen bisher zwar PEM aber (noch) nicht ME/CFS diagnostiziert wurde [47]. Dies sollte mit aufgenommen werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>In einem Review von 21 Studien verglichen Wong und Weitzer [...] Symptome von ME/CFS-Patientinnen und -Patienten mit denen von Patientinnen und Patienten mit Long-COVID (Beschwerden 4 Wochen nach Infektion) bzw. mit Post-COVID (Beschwerden noch nach 3 Monaten nach Infektion). Dabei zeigten sich deutliche Überschneidungen zwischen den Erkrankungen: Von 29 in der Untersuchung aufgelisteten ME/CFS-Symptomen wurden 25 in mindestens einer COVID-Studie berichtet. Die Symptome Fatigue, PEM und Beeinträchtigung des Funktionsniveaus wurden von mehreren Studien berichtet. Die Diagnose ME/CFS tritt – wie nach anderen Infektionen auch – nach SARS-CoV-2 gehäuft auf (z. B. Roessler et al. 2022). In mehreren Studien zeigte sich, dass nach einem halben Jahr Erkrankungsdauer bis zu der Hälfte der Long-COVID-Patientinnen und -Patienten an ME/CFS leiden können (z. B. Kedor et al., 2022; Tokumasu et al., 2022).</p> <p>In einem Overview of Reviews vergleichen Wildwing und Holt [...] Symptome u. a. von Patientinnen und Patienten mit ME/CFS und COVID-19. Viele Symptome von COVID-19 wie Fatigue und Myalgie können langfristig bestehen bleiben und weisen dann eine große Ähnlichkeit zu ME/CFS auf. Überschneidungen gibt es neben Fatigue bei der Post-Exertional Malaise, kognitiven Symptomen (wie Probleme beim Denken, Erinnern oder Konzentrieren, sog. Brain Fog), orthostatischen Symptomen (Tachykardien, Palpitationen, Schwindel), Schmerzen (wie Kopf-, Muskel- oder Gelenkschmerzen) sowie Schlafproblemen (auch Davis et al., 2021).</p> <p>Laut WHO gilt für die Rehabilitation von Long/Post-COVID mit PEM bzw. Post-Exertional Symptom Exacerbation (PESE) ebenso die international anerkannten Empfehlungen, keine aktivierenden Therapiemaßnahmen anzuwenden [26]. Dies gilt insbesondere auch für den Anteil der Long/Post-COVID-Erkrankten, bei denen bisher zwar PEM aber (noch) nicht ME/CFS diagnostiziert wurde [47].</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>								
4.2.2.2 Schweregrade der Erkrankung (S. 9)	<p><u>Textstelle:</u> „Schwere und sehr schwere ME/CFS: Personen mit schwerer ME/CFS können ihre Wohnung kaum noch verlassen und sind häufig auf einen Rollstuhl angewiesen bzw. bei sehr schwerer ME/CFS bettlägerig. Sie weisen eine ausgeprägte Fatigue und Schwäche auf und sind nicht oder nur sehr eingeschränkt in der Lage, sich zu bewegen, selbstständig zu essen oder auf die Toilette zu gehen, und daher auf Pflege angewiesen. Sie haben schwere und oft anhaltende Schmerzen und haben deutliche Beeinträchtigungen ihrer kognitiven Fähigkeiten (bspw. große Schwierigkeiten, Gespräche zu verstehen und ihnen zu folgen). Schon kleine Handlungen wie Sitzen, Toilettengang, Essen oder Sprechen können eine PEM auslösen und zu einer Verschlechterung der Symptome führen.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Die Darstellung der Schweregrade ist an die Internationalen Konsenskriterien angelehnt, jedoch werden zwei der vier Schweregrade – schwer und sehr schwer – zusammengezogen. Die Schweregrade schwer und sehr schwer sollten getrennt dargestellt werden, da ein wichtiger Unterschied der Beeinträchtigungen bei schwerem und sehr schwerem ME/CFS besteht. Zudem sollte die Beschreibung um weitere Aspekte aus der aktuellen Definition der Schweregrade von NICE ergänzt werden [23, S. 8].</p> <p>Tabelle: Schweregrade nach NICE</p> <table border="1" data-bbox="464 1294 1398 1971"> <thead> <tr> <th data-bbox="464 1294 671 1375">Schweregrad</th> <th data-bbox="676 1294 1398 1375">Beschreibung der Funktionsfähigkeit und Schwere der Erkrankung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="464 1382 671 1621">mild</td> <td data-bbox="676 1382 1398 1621">People with mild ME/CFS care for themselves and do some light domestic tasks (sometimes needing support) but may have difficulties with mobility. Most are still working or in education, but to do this they have probably stopped all leisure and social pursuits. They often have reduced hours, take days off and use the weekend to cope with the rest of the week.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="464 1628 671 1906">moderate</td> <td data-bbox="676 1628 1398 1906">People with moderate ME/CFS have reduced mobility and are restricted in all activities of daily living, although they may have peaks and troughs in their level of symptoms and ability to do activities. They have usually stopped work or education, and need rest periods, often resting in the afternoon for 1 or 2 hours. Their sleep at night is generally poor quality and disturbed.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="464 1912 671 1971">severe</td> <td data-bbox="676 1912 1398 1971">People with severe ME/CFS are unable to do any activity for themselves or can carry out minimal daily</td> </tr> </tbody> </table>	Schweregrad	Beschreibung der Funktionsfähigkeit und Schwere der Erkrankung	mild	People with mild ME/CFS care for themselves and do some light domestic tasks (sometimes needing support) but may have difficulties with mobility. Most are still working or in education, but to do this they have probably stopped all leisure and social pursuits. They often have reduced hours, take days off and use the weekend to cope with the rest of the week.	moderate	People with moderate ME/CFS have reduced mobility and are restricted in all activities of daily living, although they may have peaks and troughs in their level of symptoms and ability to do activities. They have usually stopped work or education, and need rest periods, often resting in the afternoon for 1 or 2 hours. Their sleep at night is generally poor quality and disturbed.	severe	People with severe ME/CFS are unable to do any activity for themselves or can carry out minimal daily
Schweregrad	Beschreibung der Funktionsfähigkeit und Schwere der Erkrankung								
mild	People with mild ME/CFS care for themselves and do some light domestic tasks (sometimes needing support) but may have difficulties with mobility. Most are still working or in education, but to do this they have probably stopped all leisure and social pursuits. They often have reduced hours, take days off and use the weekend to cope with the rest of the week.								
moderate	People with moderate ME/CFS have reduced mobility and are restricted in all activities of daily living, although they may have peaks and troughs in their level of symptoms and ability to do activities. They have usually stopped work or education, and need rest periods, often resting in the afternoon for 1 or 2 hours. Their sleep at night is generally poor quality and disturbed.								
severe	People with severe ME/CFS are unable to do any activity for themselves or can carry out minimal daily								

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

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

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

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p><u>Anmerkung:</u> Im Rahmen der versorgungsrelevanten Aspekte beschreibt der Vorbericht „die aktuell schwierige Versorgungssituation für Patientinnen und Patienten mit ME/CFS in Deutschland“ (S. 27). In diesem Kontext sollten auch die bislang mangelnden Vergütungsmöglichkeiten für medizinischen Leistungen bei ME/CFS thematisiert werden. Diese Problematik betrifft insbesondere auch Hausärzt*innen, die „in Deutschland (...) primär mit an ME/CFS erkrankten Personen in Kontakt sind [...]“ (Vorbericht, S. 26). Da es sich bei ME/CFS um „eine zum Teil schwer verlaufende chronische komplexe und systemische Erkrankung“ (Vorbericht S. 4) handelt, ist eine zeitintensive Betreuung notwendig. Wie bei anderen chronischen Erkrankungen sind aufgrund des hohen diagnostischen und therapeutischen Aufwands zusätzliche Vergütungen der medizinischen Leistungen erforderlich. Der Nationale Aktionsplan für ME/CFS und das Post-COVID-Syndrom [90], der auch vom Corona-Expertenrat der Bundesregierung erwähnt wurde, fordert daher die Umsetzung folgender Maßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ME/CFS sollte in den Katalog des § 116b SGB V sowie in das Programm der Ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung (ASV) aufgenommen werden. • Spezielle Fallpauschalen sollten für auf ME/CFS spezialisierte Hochschulambulanzen mit den Krankenkassen ausgehandelt werden. • Für die Behandlung von ME/CFS sollten haus- und kinderärztliche Chronikerpauschalen mit den Krankenkassen ausgehandelt werden. • Disease-Management-Programme (wie beispielsweise bereits für Diabetes oder Bluthochdruck etabliert) sollten für ME/CFS eingeführt werden. • Die telemedizinische Versorgung immobiler Betroffener durch spezialisierte Zentren sollte gesondert vergütet und von der Versorgung vor Ort entkoppelt werden. • Analog der allgemeinen ambulanten Palliativversorgung (AAPV) und der psychosozialen Nachsorge müssen aufsuchende interdisziplinäre, medizinische und psychosoziale Versorgungskonzepte für die Schwerstbetroffenen entwickelt und angemessen vergütet werden. <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Einfügen eines zusätzlichen Absatzes zum Thema:</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Es mangelt bislang an Vergütungsmöglichkeiten für medizinischen Leistungen bei ME/CFS. Auch dieser Umstand trägt zur Unterversorgung bei. Der Nationale Aktionsplan für ME/CFS und das Post-COVID-Syndrom schlägt Maßnahmen vor, damit die oft zeitintensive Betreuung wie bei anderen chronischen Erkrankungen vergütet werden kann. Zu den geforderten Maßnahmen gehören die Aufnahme von ME/CFS in den Katalog des § 116b SGB V sowie in das Programm der Ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung (ASV), die Einführung spezieller Fallpauschalen, haus- und kinderärztlicher Chronikerpauschalen sowie von Disease-Management-Programmen, die Vergütung von telemedizinischer Versorgung immobiler Betroffener durch spezialisierte Zentren und die Vergütung von aufsuchenden Versorgungskonzepten für die Schwerstbetroffenen.</p>
<p>4.2.2.5 Versorgungsrelevante Aspekte (S. 26)</p>	<p><u>Textstelle:</u> „Ähnlich argumentieren Fröhlich [sic] et al. [...] mit einem speziellen Blick auf die medizinische Versorgung in Deutschland: In ihrer Fragebogenstudie berichten Patientinnen und Patienten mit ME/CFS u. a. von einer geringen Anzahl von Fachärztinnen und -ärzten in der Region bzw. von der hiermit einhergehenden Notwendigkeit, große Entfernungen zu überwinden, um eine Fachärztin oder einen Facharzt aufzusuchen, sowie von finanziellen Schwierigkeiten (bspw. wegen der Fahrtkosten zu weit entfernten ME/CFS-Spezialistinnen und Spezialisten). Insgesamt gaben ca. ein Viertel der 500 Befragten an, dass sie bei Fachpersonal mit Spezialisierung für ME/CFS in Behandlung sind [...].“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Die Ergebnisse der Befragung von Froehlich et al. [91] zeigten, dass die wahrgenommenen Barrieren für medizinische Versorgung umfassten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kein*e ME/CFS-Spezialist*in in der Nähe • finanzielle/versicherungstechnische Gründe • fehlende Kenntnis über Angebote (wer behandelt meine Erkrankung?) • Behandlung durch ME/CFS-Spezialist*in wird nicht von meiner Krankenkasse übernommen • Entfernung/fehlende Transportmittel • Behinderung durch ME/CFS hat Zugang zu Angeboten verhindert • ME/CFS-Spezialist*in hat eine volle Warteliste

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Die geografischen/logistischen Barrieren (wenige auf ME/CFS spezialisierte Fachärzt*innen und weite Entfernung) werden in der Befragung nicht mit den finanziellen/versicherungstechnischen Barrieren verknüpft, sondern die finanziellen/versicherungstechnischen Barrieren stellen einen unabhängigen Faktor dar. Die Autor*innen diskutieren, dass finanzielle/versicherungstechnische Barrieren bestehen, weil die aktuellen diagnostischen Leitlinien für ME/CFS die schädlichen Behandlungen CBT und GET empfehlen und andere Behandlungen nicht von den Krankenkassen übernommen werden. Zudem trägt ein Verlust der Arbeitsfähigkeit und damit verbundene Einkommenseinbußen dazu bei, dass medizinische Versorgung aus finanziellen Gründen nicht in Anspruch genommen werden kann.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Ähnlich argumentieren Froehlich et al. [91] mit einem speziellen Blick auf die medizinische Versorgung in Deutschland: In ihrer Fragebogenstudie berichten Patientinnen und Patienten mit ME/CFS u. a. von einer geringen Anzahl von auf die Behandlung von ME/CFS spezialisierten Fachärztinnen und -ärzten in der Region bzw. von der hiermit einhergehenden Notwendigkeit, große Entfernungen zu überwinden, um eine Fachärztin oder einen Facharzt aufzusuchen, sowie von finanziellen und versicherungstechnischen Schwierigkeiten bei der Nutzung von medizinischen Versorgungsangeboten. Insgesamt gaben ca. ein Viertel der 500 Befragten an, dass sie bei Fachpersonal mit Spezialisierung für ME/CFS in Behandlung sind [91].</p>
4.2.2.5 Versorgungsrelevante Aspekte (S. 27)	<p><u>Textstelle:</u> „Insgesamt ist die Erkrankung, ihre Symptome und Diagnostik Ärztinnen und Ärzten sowie anderen Gesundheitsberufen häufig nicht hinreichend trennscharf bekannt (siehe auch [...]), was sicherlich auch auf die sehr vielschichtigen Symptome, die Existenz verschiedener, rein symptombasierter diagnostischer Kriterienkataloge und einem fehlenden Biomarker zur Unterstützung der Diagnose zurückzuführen ist. Eine derartige Unkenntnis geht gemäß den Ausführungen des NICE einher mit Verzögerungen bei der Diagnose und möglichen Fehlbehandlungen der Patientinnen und Patienten [...].“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Es wird nicht erwähnt, dass das Wissen der Ärzt*innen über die Erkrankung, ihre Symptome und Diagnostik sehr gering ist, weil die Erkrankung in Aus- und Weiterbildung kaum behandelt wird. So</p>

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

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

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
4.3.2 Ergebnisse zu Therapieoptionen (S. 30)	<p><u>Textstelle:</u> „Im vorliegenden Bericht wurden für die Ergebnisdarstellung in der Evidenzkartierung diejenigen Studien herangezogen, bei denen der in NICE 2021 berichtete PEM-Anteil der Population mindestens 80 % beträgt.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> NICE (2021) nutzt als Threshold einen berichteten PEM-Anteil der Population von mindestens 95 % [99, S. 514], das IQWiG hingegen einen von 80 %. Auch wenn ein direkter Vergleich nicht möglich ist, da das NICE die Evidenz herabstuft, während das IQWiG Studien ausschließt, ist der Threshold doch relevant. Bei einem PEM-Anteil von 80 % hat jede*r 5. Studienteilnehmende die Erkrankung nicht. Dies mag bei Evidenzkartierungen zu besser erforschten Krankheiten weniger ins Gewicht fallen, doch insbesondere aufgrund der minimalen Evidenz von sehr niedriger Qualität, die das IQWiG zu CBT und GET anführt, kommt diesem Grenzwert Bedeutung zu. Der Einschluss von Erkrankten ohne PEM führt zu hohen (Mit)verzerrungseffekten der Endpunkte. (siehe unsere Anmerkung zu S. v Evidenzkartierung und Nutzenbewertung (GET und CBT)). Aus diesen Gründen argumentierte die Deutsche Gesellschaft für ME/CFS bereits in der Stellungnahme zum Berichtsplan für ein Anheben des PEM-Thresholds. Das IQWiG ist weder auf diese Forderung eingegangen, noch wird der Punkt im Abschnitt „Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan“ auf S. 210 thematisiert.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> –</p>
4.3.2.1.1 CBT (kognitive Verhaltenstherapie) (S. 37)	<p><u>Textstelle:</u> „Die kognitive Verhaltenstherapie (CBT; cognitive behavioral therapy) beschreibt ein Psychotherapieverfahren, welches auf Erkenntnissen der empirischen Psychologie, im Speziellen der Lern- und Sozialpsychologie, beruht. CBT geht davon aus, dass Störungen mit negativen, realitätsfremden und verzerrten Denk- und Verhaltensmustern zusammenhängen können. Ziel einer CBT ist entsprechend eine Veränderung der dysfunktionalen Kognitionen, in deren Folge das Erleben, das Fühlen und das Verhalten einer Person sich verändern. Zu diesem Zweck integriert die CBT diverse Therapiemethoden, wie bspw. Aufklärung über die Symptome und Ursachen der Störung, Förderung der sozialen Kompetenzen, konkrete Verhaltensübungen (bspw. Aufbau positiver Aktivitäten und</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Reduktion von Vermeidungsverhalten) und kognitive Umstrukturierung [...].“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Das hier vorgestellte biopsychosoziale Modell von ME/CFS in Form von CBT widerspricht eklatant der eigenen Einordnung des IQWiG von ME/CFS als körperliche Erkrankung ohne Hinweise auf psychische Ursachen. Auch widerspricht die Form von CBT der Auswahl von Studien aus der aktuellen Forschung zur Ätiologie von ME/CFS des IQWiG (S. 202, Vorbericht), in der u. a. Autoimmunität, endotheliale Dysfunktion und genetische Komponenten vorgestellt werden. Wie lässt sich diese Form von CBT (negative, realitätsfremde, verzerrte Denkmuster) mit den restlichen Einschätzungen des IQWiG vereinbaren?</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Alle positiven Nutzensaussagen und Behandlungsempfehlungen für GET und CBT sind aus dem gesamten Bericht und der Gesundheitsinformation zu streichen.</p>
4.3.2.1.2 GET (Aktivierungstherapie) (S. 42)	<p><u>Textstelle:</u> „Die Aktivierungstherapie (GET; graded exercise therapy) wird in NICE 2021 definiert als die individuelle Festlegung eines Ausgangswertes für erreichbare Bewegung oder körperliche Aktivität und die anschließende festgelegte, schrittweise Erhöhung der Zeit, in der man körperlich aktiv ist [...].“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG nutzt hier nur einen Teil der Definition des NICE, das auch als Quelle angegeben wird. Die Textstelle ist jedoch umfassender und enthält die problematischen Aspekte von GET:</p> <p>„Graded exercise therapy is a term used in varying ways by different services supporting people with ME/CFS. In this guideline, graded exercise therapy is defined as first establishing an individual's baseline of achievable exercise or physical activity, then making fixed incremental increases in the time spent being physically active. This definition of graded exercise therapy reflects the descriptions given in the evidence that was reviewed, and it is this approach that the guideline says should not be undertaken.“[23, S. 34 Hervorhebungen DG ME/CFS]</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Textstelle sollte vollständig angegeben werden.</p>

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

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

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

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>																																													
	<p>Aufgrund des umfangreich belegten Schadenspotenzials, das von GET und CBT ausgeht, bzw. des erhöhten Risikosignals für schwere unerwünschte Wirkungen, dass von allen Umfragen gemessen wurde, muss vor einer Anwendung dieser Therapien ausdrücklich gewarnt werden. Das Kardinalsymptom von ME/CFS ist die Post-Exertional Malaise, eine Zustandsverschlechterung nach körperlicher, psychischer oder kognitiver Belastung. PEM ist der Grund, warum Aktivierungstherapien bei einem Teil der Betroffenen zu einer nachhaltigen Zustandsverschlechterung führen. PEM ist nicht nur ein subjektiv erlebtes Symptom, sondern eine in vielen Studien objektivierte physiologische Reaktion auf Belastung, die vor allem durch eine abgesenkte anaerobe Schwelle und in Folge verstärkte Akkumulation von Laktat gekennzeichnet ist und deren Pathologie sich bei wiederholtem Training verschlechtert [20]. Es handelt sich hierbei nicht um Dekonditionierung oder dysfunktionale Krankheitsüberzeugungen, sondern eine handfeste biophysiological messbare pathologische Veränderung, die sich durch Verhaltensänderung oder neue Gedankenmuster nicht beheben lässt.</p> <table border="1" data-bbox="475 1064 1390 1216"> <tr> <td colspan="3">Tabelle 3: Daten des EMEA-Surveys zu Pacing (Aktivitätsmanagement um innerhalb der Energiegrenzen zu bleiben).</td> </tr> <tr> <td>Auswirkung</td> <td>Häufigkeit</td> <td>Prozent</td> </tr> <tr> <td>Sehr negativ</td> <td>197</td> <td>1,88</td> </tr> <tr> <td>Negativ</td> <td>579</td> <td>5,53</td> </tr> <tr> <td>Neutral</td> <td>1.823</td> <td>17,43</td> </tr> <tr> <td>Positiv</td> <td>5.629</td> <td>53,81</td> </tr> <tr> <td>Sehr positiv</td> <td>2.233</td> <td>21,35</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>10.461</td> <td>100</td> </tr> </table> <table border="1" data-bbox="475 1585 1390 1966"> <tr> <td colspan="3">Tabelle 4: Daten des EMEA-Surveys zur Cognitive Behavioural Therapy als Heilung für ME/CFS.</td> </tr> <tr> <td>Auswirkung</td> <td>Häufigkeit</td> <td>Prozent</td> </tr> <tr> <td>Sehr negativ</td> <td>2.252</td> <td>39,55</td> </tr> <tr> <td>Negativ</td> <td>1.479</td> <td>25,97</td> </tr> <tr> <td>Neutral</td> <td>1.651</td> <td>29,00</td> </tr> <tr> <td>Positiv</td> <td>270</td> <td>4,74</td> </tr> <tr> <td>Sehr positiv</td> <td>42</td> <td>0,74</td> </tr> </table>	Tabelle 3: Daten des EMEA-Surveys zu Pacing (Aktivitätsmanagement um innerhalb der Energiegrenzen zu bleiben).			Auswirkung	Häufigkeit	Prozent	Sehr negativ	197	1,88	Negativ	579	5,53	Neutral	1.823	17,43	Positiv	5.629	53,81	Sehr positiv	2.233	21,35	Total	10.461	100	Tabelle 4: Daten des EMEA-Surveys zur Cognitive Behavioural Therapy als Heilung für ME/CFS.			Auswirkung	Häufigkeit	Prozent	Sehr negativ	2.252	39,55	Negativ	1.479	25,97	Neutral	1.651	29,00	Positiv	270	4,74	Sehr positiv	42	0,74
Tabelle 3: Daten des EMEA-Surveys zu Pacing (Aktivitätsmanagement um innerhalb der Energiegrenzen zu bleiben).																																														
Auswirkung	Häufigkeit	Prozent																																												
Sehr negativ	197	1,88																																												
Negativ	579	5,53																																												
Neutral	1.823	17,43																																												
Positiv	5.629	53,81																																												
Sehr positiv	2.233	21,35																																												
Total	10.461	100																																												
Tabelle 4: Daten des EMEA-Surveys zur Cognitive Behavioural Therapy als Heilung für ME/CFS.																																														
Auswirkung	Häufigkeit	Prozent																																												
Sehr negativ	2.252	39,55																																												
Negativ	1.479	25,97																																												
Neutral	1.651	29,00																																												
Positiv	270	4,74																																												
Sehr positiv	42	0,74																																												

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		
	Total	5.694	100
	Tabelle 5: Daten des EMEA-Surveys zur Cognitive (Behavioural) Therapy als psychologische Bewältigungsstrategie für ME/CFS.		
	Auswirkung	Häufigkeit	Prozent
	Sehr negativ	722	10,86
	Negativ	893	13,44
	Neutral	2.525	37,99
	Positiv	2.149	32,34
	Sehr positiv	357	5,37
	Total	6.646	100
	Tabelle 6: Daten des EMEA-Surveys zu körperlichen oder mentalen Aktivitäten, die wiederholte PEM-Episoden verursachen.		
	Auswirkung	Häufigkeit	Prozent
	Sehr negativ	4.902	48,09
	Negativ	3.196	31,35
	Neutral	1.313	12,88
	Positiv	659	6,46
	Sehr positiv	124	1,22
	Total	10.194	100
	Tabelle 7: Daten des EMEA-Surveys zu körperlichen oder mentalen Aktivitäten innerhalb der Energiegrenzen (PEM vermeidend).		
	Auswirkung	Häufigkeit	Prozent
	Sehr negativ	306	2,95
	Negativ	929	8,97
	Neutral	2.360	22,79
	Positiv	5.206	50,27
	Sehr positiv	1.555	15,02
	Total	10.356	100

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

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>leichte Verbesserung ihres körperlichen Gesundheitszustandes angeben. Der EMEA-Survey [103] differenziert zwischen CBT als Heilung und CBT als Bewältigungsstrategie. Für CBT als Heilung (N = 5.694; siehe Tabelle 4) fällt die Schädlichkeit besonders gravierend aus: 40 % berichten von einer sehr negativen und 26 % von einer negativen Auswirkung auf ihren Gesundheitszustand, wohingegen nur 5 % von einer positiven oder sehr positiven Auswirkung berichten. Für CBT als Bewältigungsstrategie (N = 6.646; siehe Tabelle 5) sind die Ergebnisse gemischer: 11 % berichten von einer sehr negativen und 13 % von einer negativen Auswirkung, während 32 % von einer positiven und 5 % von einer sehr positiven Auswirkung auf ihren Gesundheitszustand berichten. Zur Einordnung helfen hier die Ergebnisse zur Pacing-Strategie, die als Gold-Standard im Krankheitsmanagement von ME/CFS gilt (N = 10.461; siehe Tabelle 3): hier berichten nur 2 % von einer sehr negativen und 6 % von einer negativen Auswirkung, während 54 % von einer positiven und 21 % von einer sehr positiven Auswirkung auf ihren Gesundheitszustand berichten. Gegenüber dem Gold-Standard des Pacings hat also auch CBT als Bewältigungsstrategie ein deutlich erhöhtes Schadenspotenzial.</p> <p>Aufgrund des umfangreich belegten Schadenspotenzial, das von GET und CBT ausgeht, bzw. des erhöhten Risikosignals für schwere unerwünschte Wirkungen, das von allen Umfragen gemessen wurde, muss von einer Anwendung dieser Therapien ausdrücklich gewarnt werden. Das Kardinalsymptom von ME/CFS ist die Post-Exertional Malaise, eine Zustandsverschlechterung, die bis zu 72 Stunden zeitversetzt nach körperlicher, psychischer oder kognitiver Aktivität einsetzt. PEM kann mehrere Tage oder Wochen anhalten und zu einer andauernden Verschlechterung des Gesundheitszustandes führen. Um eine Stabilisierung des Gesundheitszustandes zu ermöglichen und nachhaltige Verschlechterungen zu vermeiden, stellt die Pacing-Strategie einen zentralen Baustein im Krankheitsmanagement von ME/CFS dar, und sollte so früh wie möglich bei Erkennung des Krankheitsbildes den Patient*innen vermittelt werden. Die Patientenumfragen unterstützen die Erfahrungen von Betroffenen, dass Pacing ein sehr gutes Nutzen-Risiko-Profil hat und sich bei drei Viertel der Betroffenen positiv auf den Gesundheitszustand auswirkt.</p>
7 Fazit (S. 159)	<u>Textstelle:</u> „Obwohl die Erkrankung 1969 in die Internationale Klassifikation der Krankheiten (ICD) aufgenommen wurde, sind bis heute – trotz Forschung in verschiedenen Bereichen – die Ursachen der Krankheit ungeklärt.“

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<u>Anmerkung:</u> Auch die Ätiologie der Migräne, Morbus Alzheimer, Depression und weiterer Krankheiten sind ungeklärt. Dies ist kein Hinderungsgrund, um als Krankheit klassifiziert zu werden und sollte nicht mit dem ICD-Code in Zusammenhang gebracht werden. Es gibt zudem Hinweise auf die Ätiologie wie sporadischen Infektbeginn und Auftreten nach Cluster-Ausbrüchen, Epidemien und Pandemien (s. unsere Anmerkung zu 4.2.2.4 (S. 22) Ätiologie / Ursachen). Auch wenn die endgültige Pathophysiologie noch nicht geklärt werden konnte, sind – wie das IQWiG auf S. 202 des Vorberichts selbst beschreibt – zahlreiche pathophysiologische Veränderungen gut belegt, wie Autoimmunität, eine Störung des autonomen Nervensystems und der Gefäßregulation, Neuroinflammation, und ein gestörter Metabolismus. Dass die Hinweise auf pathophysiologische Veränderungen hier nicht aufgeführt werden, widerspricht dem eigenen Bericht. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Erkrankung wurde 1969 in die Internationale Klassifikation der Krankheiten (ICD) unter Sonstige Krankheiten des Gehirns (G.93.3) aufgenommen. Bis heute sind – trotz Forschung in verschiedenen Bereichen – die Ursachen der Krankheit nicht endgültig entschlüsselt. Häufig beginnt die Erkrankung nach einem Infekt. In ersten Arbeiten zeigten sich Hinweise auf Autoimmunität, eine Störung des autonomen Nervensystems und der Gefäßregulation.
7 Fazit Handlungsempfehlungen (S. 160)	<u>Textstelle:</u> „Zur Verbesserung der Versorgung und der allgemeinen Lebenssituation von Patientinnen und Patienten mit ME/CFS sollten verschiedene Elemente kombiniert werden. Dazu gehört kurzfristig die Verstärkung von sachlicher Aufklärung sowohl für Betroffene als auch für die breite Öffentlichkeit und die Integration entsprechender Lehrinhalte in die Aus- und Weiterbildung von Gesundheitsberufen. Voraussetzung für erfolgversprechende Forschung ist die Festlegung und internationale Konsentierung der Diagnosekriterien mit möglichst klaren diagnostischen Parametern. Darauf aufbauend sind verstärkte Forschungsanstrengungen zur Klärung der Ätiologie und zur Therapie von ME/CFS angezeigt. Forschungsprojekte zur Verbesserung der Versorgung sind in Deutschland bereits gestartet. Die Ergebnisse des Berichts und die daraus entwickelte Gesundheitsinformation unterstützen diese Entwicklung.“ <u>Anmerkung:</u>

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

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Dies ist der schwierigen Forschungs- und Versorgungslage sowie der komplexen Medizinhistorie der Erkrankung nicht angemessen.</p> <p>Der ungewöhnliche Vorgang, die bereits veröffentlichte Ausschreibung zurückzuziehen wurde nicht näher begründet. Die Kritik daran in der Stellungnahme zum Berichtsplan hat das IQWiG inhaltlich nicht beantwortet. Unter A5.1 (Vorbericht, S. 215) heißt es als Antwort lediglich: „Externe Sachverständige werden im IQWiG in einem standardisierten und detailliert geregelten Vorgehen ausgeschrieben und ausgewählt“. Jedoch entspricht das Zurückziehen und Ändern einer bereits veröffentlichten Ausschreibung sicherlich nicht dem „standardisierten und detailliert geregelten Vorgehen“.</p> <p>Die ausgewiesene Expertin für ME/CFS in Deutschland äußerte sich zudem öffentlich dazu, dass ihre Expertise nicht vom IQWiG berücksichtigt wurde.</p> <p>Insbesondere da das IQWiG PACE, GETSET und Janse ein hohes Verzerrungspotenzial attestiert und die Aussagen der Studien auf die schwächste Aussagesicherheit (Anhaltspunkt) einstuft, bedarf es Expertise um diese Ergebnisse einzuordnen.</p> <p>Eine Beteiligung der ME/CFS-Expert*innen am Bericht wurde zudem am Runden Tisch mit den Patientenorganisationen am 10. Dezember 2020 vom BMG zugesagt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> ME/CFS-Expert*innen sollten an der abschließenden Ausarbeitung der Gesundheitsinformation beteiligt werden.</p>
A5 Tabelle 67 (S. 212)	<p><u>Textstelle:</u> „Die wissenschaftliche und fachliche Unabhängigkeit des Instituts und der von ihm vertretenen und veröffentlichten Inhalte ist gesetzlich in § 139a SGB V sowie in der Satzung der Stiftung verankert. Zur Wahrung seiner Unabhängigkeit bindet das IQWiG regelhaft keine Interessengruppen in die Prozesse zur Erstellung seiner Berichte über die gemäß Institutsmethodik regelhaften Einbindungsmöglichkeiten hinaus ein. Diese sind im Berichtsplan beschrieben und bestehen aus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • einem initialen Betroffenengespräch, • einer Anhörung zum Berichtsplan, • einer Anhörung zum Vorbericht, also zum gesamten Berichtsergebnis inkl. Entwurf der Gesundheitsinformation,

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • einer Analyse der qualitativen Forschung zu Erfahrungen und des Informationsbedarfs von Patientinnen und Patienten im Rahmen der Erstellung der Gesundheitsinformation, • einer Nutzertesting der Gesundheitsinformation, insbesondere durch Betroffene unterschiedlicher Schweregrade. <p>Das BMG hat das IQWiG mit der Aufarbeitung des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstands zum Thema ME/CFS beauftragt, jedoch nicht mit der Erstellung einer Leitlinie. Daher wird die jetzige Vorgehensweise hinsichtlich des Ausmaßes der Einbindung von Betroffenen dem Auftrag gerecht.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> <u>Argument des IQWiG: „Keine Einbindung von Interessensgruppen“:</u> Es entspricht nicht den internationalen Empfehlungen zur Patientenbeteiligung, dass das IQWiG Patient*innen als „Interessensgruppe“ bezeichnet, und sie daher nicht bei der Erstellung des Berichts oder der Gesundheitsinformation einbindet. Patient*innen haben keinen Conflict of Interest. Bei der Erstellung der NICE-Leitlinie zu ME/CFS waren fünf Stakeholder aus dem Patient*innenbereich im Komitee beteiligt. Auch bei der Entwicklung der AWMF-Leitlinien werden Betroffene regelhaft als Teil der Leitlinien-Gruppe geladen.</p> <p>An dieser Stelle sei auch an die letzte Gesundheitsinformation [104] des IQWiG zu ME/CFS erinnert, die bis mindestens 2013 online war. Unter der Überschrift „Kognitive Verhaltenstherapie und eine Behandlung mit stufenweise gesteigerter Aktivität können Menschen mit chronischem Müdigkeitssyndrom helfen“ hieß es u. a.: „Wirklich schwerwiegende Symptome sind jedoch nicht sehr häufig. (...) Längere Ruhephasen scheinen keine geeignete CFS-Therapie zu sein. Im Allgemeinen ist es für eine Besserung offenbar entscheidend, dass die Menschen versuchen, wieder aktiver zu werden.“ Dieses Ergebnis des „regelhaften“ Vorgehens des IQWiG widerspricht dem aktuellen Vorbericht, hatte ein hohes Schadenspotenzial und wäre mit Patientenbeteiligung angemessener ausgefallen.</p> <p><u>Initiales Betroffenenengespräch:</u> Das initiale Betroffenenengespräch fand ausgerechnet am 12. Mai, dem Internationalen ME/CFS-Tag statt, der jedes Jahr über Monate von Patient*innen vorbereitet wird. Es gab per E-Mail Bitten an das IQWiG, den Termin zu verschieben, die nicht beantwortet wurden (Dokumentation, S. 32). Ein mündliches Gespräch von rund zwei Stunden schloss zudem viele schwerer Erkrankte von vornherein aus. Der Vorschlag, den Termin beispielsweise in zwei kürzere Sitzungen aufzuteilen, blieb ebenfalls</p>

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

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

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

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	– Universitätsmedizin Berlin und des Chronische Fatigue Centrums für junge Menschen der TU München. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Chronisches Fatigue-Syndrom (fortlaufend für alle Nennungen in der Gesundheitsinformation)
A9 Auf einen Blick (pdf S. 275)	<u>Textstelle:</u> „• Typische Symptome von ME/CFS sind Erschöpfung, Schmerzen, Schlaf- und Konzentrationsstörungen. • Schon leichte Anstrengungen können zu einer Verschlechterung führen. • ME/CFS ist eine körperliche Erkrankung, deren Ursachen nicht geklärt sind. • Für die Diagnose sind sorgfältige Untersuchungen nötig. • Es gibt verschiedene Unterstützungsmöglichkeiten. • Wichtig ist es, Aktivitäten an die eigene Belastbarkeit anzupassen.“ <u>Anmerkung:</u> Kreislaufstörungen sollten in der Aufzählung typischer Symptome von ME/CFS ergänzt werden [43, S. 107] [111]. Zudem sollte die Verschlechterung nach Anstrengung (PEM) zur besseren Verständlichkeit weiter ausformuliert werden. Zu den charakteristischen Merkmalen gehören auch Infektionen als häufige Auslöser (siehe unsere Anmerkung zu 4.2.2.4 (S. 22) Ätiologie / Ursachen) und die sehr niedrige Lebensqualität [112]. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Typische Symptome von ME/CFS sind eine krankhafte Erschöpfung, Schmerzen, Kreislaufprobleme, Schlaf- und Konzentrationsstörungen. • Das Kernsymptom von ME/CFS ist, dass schon leichte Anstrengungen zu einer langanhaltenden oder dauerhaften Zustandsverschlechterung führen können. • ME/CFS ist eine körperliche Erkrankung, die oft nach einem Infekt beginnt. • Oft führt die Erkrankung zu einem hohen Grad der Behinderung und niedriger Lebensqualität. • Wichtig ist es, Aktivitäten an die eigene Belastbarkeit anzupassen.
A9 Einleitung (pdf S. 275)	<u>Textstelle:</u>

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

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	Fachbegriff „ME“ steht eher für Muskelschwäche und Schmerzen, „CFS“ für krankhafte Erschöpfung. Die Erkrankung ist selbst vielen Ärztinnen und Ärzten noch nicht ausreichend bekannt.
A9 Einleitung (pdf S. 275)	<p><u>Textstelle:</u> „Es gibt verschiedene Möglichkeiten, mit ME/CFS umzugehen. Dazu gehört unter anderem, Aktivitäten so anzupassen und über den Tag zu verteilen, dass Krankheitsschübe vermieden werden. Zudem können verschiedene Unterstützungsleistungen im Alltag helfen.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Das hier beschriebene Pacing [113] ist bislang die einzige Möglichkeit, im Sinne eines Krankheitsmanagements mit ME/CFS umzugehen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Zum Umgang mit ME/CFS gehört, Aktivitäten so anzupassen, zu verringern und über Tage oder Wochen zu verteilen, dass Krankheitsschübe bestmöglich vermieden werden. Zudem können verschiedene Unterstützungsleistungen im Alltag helfen.</p>
A9 Symptome (pdf S. 275)	<p><u>Textstelle:</u> „Symptome Zu den typischen Beschwerden von ME/CFS gehören:</p> <ul style="list-style-type: none"> • starke, vorher nicht gekannte Erschöpfung (Fatigue), die durch Ruhe und Erholung kaum besser wird. Zur Arbeit, in die Schule zu gehen, oder sich mit Freunden und Familien zu treffen, kostet viel Kraft oder ist nicht mehr möglich. • Zunahme der Beschwerden nach körperlichen und geistigen Aktivitäten. Häufig reichen dafür leichte Aktivitäten aus, wie ein kurzer Spaziergang. Dies wird postexertionelle Malaise (PEM) genannt. Sie tritt manchmal erst 1 bis 2 Tage nach der Anstrengung auf und kann Tage bis Wochen andauern. • gestörter oder nicht erholsamer Schlaf. Dazu gehören Einschlafprobleme, häufiges Aufwachen oder das Gefühl, morgens genauso müde zu sein wie vor dem Zubettgehen. <p>Konzentrationsstörungen, stark verlangsamtes Denken und ein schlechtes Kurzzeitgedächtnis sind häufig. Außerdem kann es [sic] Störungen der Wortfindung und Wahrnehmung kommen. Betroffene haben das Gefühl, ihr Gehirn sei wie vernebelt. Manche Kreislaufbeschwerden treten vor allem im Sitzen oder Stehen auf und bessern sich im Liegen. Dazu gehören Schwindel, Übelkeit, erhöhter Puls oder Herzrasen. Mögliche weitere Symptome sind zum Beispiel</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Schmerzen, grippeähnliche Beschwerden, eine erhöhte Reizempfindlichkeit oder Verdauungsbeschwerden.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Auch leichtere Aktivitäten und Reize können PEM auslösen, zudem kann PEM zu einer dauerhaften Zustandsverschlechterung führen. PEM tritt in der Regel 1 bis 2 Tage nach der Anstrengung auf. Siehe unsere Ausführungen zu 4.2.2.2 (S. 6) Beschwerden / Symptome: Post-exertional Malaise (PEM). Müdigkeit ist kein typisches Symptom von ME/CFS und keine zutreffende Beschreibung von Fatigue bei ME/CFS, siehe die Definition unter 4.2.2.2 (S. 5) Fatigue. Der Begriff Müdigkeit wird beispielsweise regelhaft mit einer erhöhten Schlafbereitschaft assoziiert, doch trifft das Gegenteil auf die Fatigue bei ME/CFS zu, die oft mit schweren Schlafstörungen einhergeht. Schmerzen sollten als eigener Punkt ergänzt werden, siehe unsere Ausführungen zu 4.2.2.2 (S. 7) Beschwerden / Symptome: Schmerzen. Zur besseren Verständlichkeit kann zudem näher ausgeführt werden, welche Reize die ausgeprägte Reizempfindlichkeit betrifft: vor allem Licht und Geräusche, aber beispielsweise auch Gerüche und in schweren Fällen Berührungen [109].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Symptome</p> <p>Zu den typischen Symptomen von ME/CFS gehören:</p> <ul style="list-style-type: none"> • das Kernsymptom postexertionelle Malaise (PEM). Schon nach leichten körperlichen und geistigen Aktivitäten kommt es zu einer Zunahme der Symptomatik. Häufig reichen dafür leichte Aktivitäten aus, wie ein kurzer Spaziergang, Zähneputzen oder ein Gespräch. PEM tritt in der Regel 1 bis 2 Tage nach der Anstrengung auf und kann Tage bis Wochen andauern oder zu einer dauerhaften Zustandsverschlechterung führen. • erhebliche Beeinträchtigung des Funktionsniveaus. Zur Arbeit, in die Schule zu gehen, oder sich mit Freunden und Familien zu treffen, kostet schon mit leichtem ME/CFS viel Kraft oder ist nicht mehr möglich. • starke, vorher nicht gekannte krankhafte Erschöpfung (Fatigue), die durch Ruhe und Erholung kaum besser wird. • gestörter oder nicht erholsamer Schlaf. Dazu gehören Einschlafprobleme, häufiges Aufwachen oder das Gefühl, morgens genauso erschöpft und gerädert zu sein wie vor dem Zubettgehen. • Konzentrationsstörungen, stark verlangsamtes Denken und ein schlechtes Kurzzeitgedächtnis sind häufig. Außerdem kann es zu

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Störungen der Wortfindung und Wahrnehmung kommen. Betroffene haben das Gefühl, ihr Gehirn sei wie vernebelt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schmerzen wie beispielsweise Muskel-, Gelenk- und Nervenschmerzen, Kopf- und Halsschmerzen. • Kreislaufbeschwerden, die vor allem im Sitzen oder Stehen auftreten und sich im Liegen bessern. Dazu gehören Schwindel, Übelkeit, erhöhter Puls oder Herzerasen. • weitere Symptome wie zum Beispiel grippeähnliche Beschwerden, eine erhöhte Reizempfindlichkeit (gegen Geräusche, Licht, Gerüche oder in schweren Fällen Berührungen) und Verdauungsbeschwerden.
A9 Symptome (pdf S. 276)	<p><u>Textstelle:</u> „Typisch für die Erkrankung ist auch, dass viele Patientinnen und Patienten Phasen haben, in denen sie eine für sie wichtige Aktivität ohne eine erkennbare Einschränkung wahrnehmen können und man ihnen die Erkrankung nicht anmerkt. Solche Aktivitäten können dann aber einige Tage später eine PEM auslösen (umgangssprachlich oft als „Crash“ bezeichnet).“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Es sollte verdeutlicht werden, dass dies vom Schweregrad abhängt (siehe Schweregrade, Vorbericht S. 282) und die Einschränkungen möglicherweise nur für Außenstehende nicht wahrnehmbar sind, für Betroffene jedoch durchaus. Im Rahmen des Pacings können solche Aktivitäten zudem viel Vorbereitung in Anspruch nehmen, die wie die folgende PEM für Außenstehende ebenfalls nicht sichtbar ist.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es ist möglich, dass Patientinnen und Patienten je nach Schweregrad eine Aktivität ohne eine erkennbare Einschränkung wahrnehmen können und man ihnen die Erkrankung von außen nicht anmerkt. Für Außenstehende ist nicht sichtbar, dass solche Aktivitäten Planung brauchen, eine Anstrengung bedeuten und einige Tage später eine PEM (umgangssprachlich oft als „Crash“ bezeichnet) auslösen können.</p>
A9 Häufigkeit und Verlauf (pdf S. 276)	<p><u>Textstelle:</u> „Schätzungen auf Basis von internationalen Studien zufolge ist etwa 1 von 1000 Erwachsenen in Deutschland an ME/CFS erkrankt - also rund 70.000 Menschen. Untersuchungen hierzulande fehlen. Frauen sind häufiger von ME/CFS betroffen als Männer. Auch Kinder und Jugendliche können erkranken.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p>

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

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

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	und Nennungen sollten aus der Gesundheitsinformation gestrichen werden.
A9 Diagnose (pdf S. 277)	<p><u>Textstelle:</u></p> <p>„Es gibt keine Untersuchung, die eine ME/CFS direkt feststellen kann. Beschwerden wie eine anhaltende Erschöpfung oder Schmerzen können sehr unterschiedliche Ursachen haben und eine ME/CFS ist eher selten der Grund. Verschiedene Untersuchungen sind deshalb nötig, um andere Erkrankungen finden oder ausschließen zu können. Zu den Standarduntersuchungen gehören:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese: Die Ärztin oder der Arzt fragt nach früheren und bestehenden Erkrankungen, der Stärke der Beschwerden sowie ihren Auslösern und Auswirkungen auf das alltägliche Leben. • körperliche Untersuchung • Test auf Kreislaufbeschwerden beim Aufstehen (Schellong-Test) • Blutuntersuchung, eventuell auch Urin <p>Auch die Messung der Handkraft kann sinnvoll sein. Manchmal kommen auch ein EKG, Röntgen oder eine Computertomografie infrage, um andere Erkrankungen zu erkennen oder auszuschließen. Erste Anlaufstelle ist meist die Hausärztin oder der Hausarzt. Sind weiterführende Untersuchungen nötig, überweist sie oder er an Fachärztinnen und -ärzte, zum Beispiel für Neurologie, Innere Medizin oder Psychosomatik. Oft dauert es Monate oder Jahre, bis die Diagnose klar ist und Menschen mit ME/CFS wissen, was sie haben. Bisläng gibt es in Deutschland nur wenige Einrichtungen, die auf die Diagnose und Behandlung von Menschen mit ME/CFS spezialisiert sind.</p> <p>Kinder und Jugendliche werden in der kinderärztlichen Praxis betreut. (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022; Nacul, Authier 2021; National Institute for Health Care and Excellence (NICE) 2021)“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Im Rahmen der Diagnostik muss PEM abgefragt werden. Es sollte erwähnt werden, dass die Diagnose ME/CFS bislang anhand etablierter klinischer Kriterien gestellt wird, wie den Kanadischen Konsenskriterien.</p> <p>Verzögerungen bei der Diagnose sind mit schwerer und langwieriger Erkrankung assoziiert [4]. Hingegen kann eine frühzeitige Diagnose verbunden mit der Empfehlung zum Pacing die Prognose verbessern [109]. Es sollte daher nicht als Standard dargestellt werden, dass die</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Diagnosestellung Jahre dauert. Die CCC [115] sehen eine ME/CFS-Diagnose nach sechs Monaten und für Kinder und Jugendliche nach drei Monaten vor. NICE [23] empfiehlt die Verdachtsdiagnose nach 6 Wochen (für Kinder und Jugendliche nach einem Monat) und die ME/CFS-Diagnose nach vier Monaten zu stellen. Sobald der Verdacht auf ME/CFS besteht, soll laut NICE Pacing empfohlen werden.</p> <p>Bisher sind in Deutschland nur zwei Hochschulambulanzen auf das Krankheitsbild ME/CFS spezialisiert und haben beide einen regionalen Versorgungsschwerpunkt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es gibt noch keine Untersuchung, die eine ME/CFS direkt feststellen kann. Symptome wie eine anhaltende Erschöpfung oder Schmerzen können sehr unterschiedliche Ursachen haben. Verschiedene Untersuchungen sind deshalb nötig, um andere Erkrankungen abzuklären.</p> <p>Zu den Standarduntersuchungen gehören:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese: Die Ärztin oder der Arzt fragt nach früheren und bestehenden Erkrankungen, der Stärke der Beschwerden sowie ihren Auslösern und Auswirkungen auf das alltägliche Leben. • körperliche Untersuchung • Test auf Kreislaufbeschwerden beim Aufstehen (Schellong-Test) • Blutuntersuchung, eventuell auch Urin • Abfragen von Post-Exertional Malaise (Verschlechterung nach Aktivität) <p>Auch die Messung der Handkraft kann sinnvoll sein. Manchmal kommen auch ein EKG, Röntgen oder eine Computertomografie infrage, um andere Erkrankungen zu erkennen oder auszuschließen.</p> <p>Die Diagnose ME/CFS wird anhand klinischer Kriterien wie den Kanadischen Konsenskriterien gestellt. Dabei ist insbesondere wichtig, ob das Leitsymptom Post-Exertional Malaise (PEM) vorliegt.</p> <p>Erste Anlaufstelle ist meist die Hausärztin oder der Hausarzt. Kinder und Jugendliche werden in der kinderärztlichen Praxis betreut. Sind weiterführende Untersuchungen nötig, wird an Fachärztinnen und -ärzte überwiesen, zum Beispiel für Neurologie oder Innere Medizin.</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Bisher dauerte es oft Jahre, bis die Diagnose klar war und Menschen mit ME/CFS wussten, was sie haben. Eine frühzeitige Diagnosestellung ist jedoch wichtig, da sie verbunden mit der Empfehlung zum vorausschauenden Energiemanagement (Pacing), die Prognose günstig beeinflussen kann. NICE (2021) empfiehlt, dass die Verdachtsdiagnose nach sechs Wochen und eine ME/CFS-Diagnose nach drei Monaten anhaltender Symptome gestellt werden. Kinder und Jugendliche sollen die Verdachtsdiagnose nach einem Monat erhalten.</p> <p>Bislang gibt es in Deutschland nur zwei Ambulanzen mit regional begrenztem Zugang, die auf die Diagnose und Behandlung von Menschen mit ME/CFS spezialisiert sind. (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022; Nacul, Authier 2021; National Institute for Health Care and Excellence (NICE) 2021)</p>
A9 Behandlung (pdf S. 278)	<p><u>Textstelle:</u> „Behandlung</p> <p>ME/CFS kann bislang nicht geheilt werden. Es gibt auch keine Medikamente, mit denen die Krankheit behandelt werden kann. Es werden zwar einzelne Medikamente getestet, die Forschung ist jedoch nicht soweit um beurteilen zu können, wie gut diese helfen.</p> <p>Es gibt aber verschiedene Möglichkeiten, sich an die Einschränkungen so gut es geht anzupassen. Sie helfen zwar meist nur begrenzt gegen die Krankheitsbeschwerden, können aber beim Umgang mit der Erkrankung helfen. Dazu ist eine einfühlsame Begleitung der Betroffenen nötig.</p> <p>Möglicherweise hat ME/CFS bei verschiedenen Personen unterschiedliche Ursachen. Zudem ist die Schwere und Art der Beschwerden sehr unterschiedlich. Deshalb ist es nicht verwunderlich, dass Patientinnen und Patienten unterschiedliche Erfahrungen machen, welche Empfehlungen ihnen helfen und welche nicht.</p> <p>Möglichkeiten zum Umgang mit der Erkrankung sind unter anderem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Energiemanagement: Dabei soll man lernen, Belastungen so zu dosieren, dass sich die Beschwerden möglichst nicht verstärken. Aktivitäten werden angepasst, damit

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>sich die dafür nötige Anstrengung in bestimmten Grenzen hält (sogenanntes „Pacing“, englisch für „Geschwindigkeit anpassen“).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktivierung: Hier liegt der Schwerpunkt darauf, unter ärztlicher und physiotherapeutischer Betreuung die körperlichen Belastungen schrittweise und langsam zu steigern. Dabei ist es wichtig, die Belastungen so anzupassen, dass sich die Beschwerden nicht verschlechtern. • kognitive Verhaltenstherapie (KVT): Diese Therapie soll dabei helfen, mit den seelischen Belastungen durch die Erkrankung besser umzugehen. So sollen Strategien erlernt werden, die im Umgang mit den Beschwerden und mit Folgen wie depressiven Gedanken und Ängsten helfen. Dazu kann auch gehören, die Erkrankung besser einzuschätzen und zu lernen, Aktivitäten richtig zu dosieren. Für keine dieser drei Möglichkeiten haben gute Studien einen klaren Vorteil gezeigt. <p>Einzelne Studien deuten aber darauf hin, dass die kognitive Verhaltenstherapie und die körperliche Aktivierung einigen Betroffenen mit leichter bis mittelschwerer ME/CFS helfen kann, bestimmte Beschwerden zumindest vorübergehend etwas zu mindern. Bei Menschen mit schwerer ME/CFS sind die Behandlungen kaum erforscht.</p> <p>Darüber hinaus gibt es weitere unterstützende Behandlungen, wie zum Beispiel Achtsamkeitstraining, Physiotherapie oder Ergotherapie. Zur Wirkung dieser Behandlungen bei ME/CFS gibt es bisher allerdings kaum Studien.</p> <p>Einzelne Beschwerden lassen sich auch gezielt behandeln, beispielsweise durch eine bessere Schlafhygiene. Zudem gibt es verschiedene Medikamente gegen Beschwerden wie Schlaf- und Kreislaufstörungen, Depressionen oder Schmerzen.</p> <p>Menschen, die vorwiegend im Bett liegen, benötigen meist pflegerische Unterstützung zur Körperhygiene und um beispielsweise Gelenksteife oder Druckgeschwüre zu vermeiden und Thrombosen vorzubeugen. (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022; Nacul, Authier 2021; National Institute for Health Care and Excellence (NICE) 2021).“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p>

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

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

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
A9 Leben und Alltag (pdf S. 279)	<p><u>Textstelle:</u></p> <p>„An ME/CFS-Erkrankte haben oft eine jahrelange Krankheitsgeschichte hinter sich und bereits verschiedene Fehldiagnosen bekommen. Viele fühlen sich von Ärztinnen und Ärzten nicht verstanden. Sie haben den Eindruck, dass ihre Beschwerden nicht ernst genommen oder gar als „eingebildet“ abgetan wurden. Viele Betroffene machen auch Erfahrungen mit Fehlbehandlungen.</p> <p>ME/CFS bedeutet, dass alle Aktivitäten schwerer fallen und zudem eine Verstärkung der Symptome (von vielen Betroffenen als „Crash“ bezeichnet) auslösen können. Wichtig ist es, die eigenen Belastungsgrenzen zu kennen und zu lernen, wie sich Schübe vermeiden lassen. Zum Beispiel ist es wichtig, Ruhepausen einzuplanen. Trotz aller Belastungen kann es gelingen, mit der Zeit besser mit der Erkrankung zurechtzukommen.</p> <p>Mögliche Hilfen im Alltag sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • barrierefreie Gestaltung der Wohnung • Hilfsmittel wie Rollstühle oder Gehhilfen • Nutzung digitaler Kommunikationsmittel • ärztliche Hausbesuche oder Krankentransporte • pflegerische Unterstützung <p>Ob es möglich ist, berufstätig zu bleiben, hängt neben der Schwere der Erkrankung auch vom Beruf ab. Bei Büroberufen ist zum Beispiel eher eine Anpassung der Tätigkeit oder der Arbeitsbedingungen möglich. Schülerinnen und Schüler können zu Hause unterrichtet werden.</p> <p>Je nach Situation stehen weitere Versorgungsleistungen zur Verfügung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Haushaltshilfen • Erwerbsunfähigkeitsrente • Unterstützung bei der Kinderbetreuung • Nachteilsausgleich während Schule, Ausbildung und Studium <p>Durch einen Antrag auf Schwerbehinderung kann sich der Anspruch auf verschiedene Unterstützungsleistungen ergeben.</p> <p>Besonders wichtig ist die Unterstützung durch Freunde und Familie. Es kann auch helfen, sich mit anderen Betroffenen zu vernetzen, zum Beispiel in einer Selbsthilfegruppe oder über soziale Netzwerke. (Barcroft 2021; Cullinan, Ní Chomhraí 2020; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022; Nacul, Authier 2021; National Institute for Health Care and Excellence (NICE) 2021)“</p>

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

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>lernen, wie sich Schübe so gut wie möglich vermeiden lassen. Zum Beispiel ist es wichtig, Ruhepausen einzuplanen.</p> <p>Mögliche Hilfen im Alltag sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • barrierefreie Gestaltung der Wohnung • Hilfsmittel wie Rollstühle oder Gehhilfen • Nutzung digitaler Kommunikationsmittel • ärztliche Hausbesuche oder Krankentransporte • pflegerische Unterstützung <p>Ob es möglich ist, berufstätig zu bleiben, hängt vor allem von der Schwere der Erkrankung, aber auch vom Beruf ab. Bei Büroberufen mit der Option des Home Office ist zum Beispiel eher eine Anpassung der Tätigkeit oder der Arbeitsbedingungen möglich. Schülerinnen und Schüler können je nach Schweregrad mit Anpassungen zu Hause unterrichtet werden.</p> <p>Je nach Situation stehen weitere Versorgungsleistungen zur Verfügung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Haushaltshilfen • Erwerbsminderungsrente • Unterstützung bei der Kinderbetreuung • Nachteilsausgleich während Schule, Ausbildung und Studium <p>Durch einen Antrag auf Schwerbehinderung kann sich der Anspruch auf verschiedene Unterstützungsleistungen ergeben.</p> <p>Besonders wichtig ist eine engagierte medizinische und soziale Versorgung. Zusätzlich können Familie und Freunde eine Unterstützung sein. Es kann auch helfen, sich mit anderen Betroffenen zu vernetzen, zum Beispiel in einer Selbsthilfegruppe oder über soziale Netzwerke. (Barcroft 2021; Cullinan, Ní Chomhraí 2020; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022; Nacul, Authier 2021; National Institute for Health Care and Excellence (NICE) 2021)</p>
A9 Beschwerden und Diagnose bei ME/CFS (pdf S. 281)	<p><u>Textstelle:</u> „Wer sich dauernd stark erschöpft und wenig belastbar fühlt, wendet sich am besten zunächst an die hausärztliche Praxis.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Zahlreiche prospektive Verlaufsstudien belegen, dass Infektionskrankheiten ME/CFS auslösen können (siehe unsere</p>

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

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

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

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> schwer: Ohne Unterstützung sind Aktivitäten, die über kleinere Tätigkeiten wie Zähneputzen oder Kämmen hinausgehen, kaum noch zu schaffen. Die Konzentrationsfähigkeit ist deutlich eingeschränkt, Licht- und Geräuschempfindlichkeit sowie Schmerzen nehmen zu. Es gelingt kaum noch, das Haus zu verlassen, und es muss die meiste Zeit im Bett verbracht werden. Um sich fortzubewegen, kann ein Rollstuhl nötig sein. Es braucht viel Zeit, um sich von kleineren Aktivitäten zu erholen.
A9 Wie zeigt sich die Krankheit bei Kindern und Jugendlichen? (pdf S. 283)	<u>Textstelle:</u> „Kinder und Jugendliche haben ähnliche Beschwerden wie Erwachsene: Auch bei ihnen können sich Symptome schon nach leichten Aktivitäten verstärken. Typisch sind auch hier starke Erschöpfung, Schlaf- und Konzentrationsstörungen sowie Schmerzen. Bei Kindern und Jugendlichen heilt ME/CFS eher wieder aus als bei Erwachsenen.“ <u>Anmerkung:</u> Auch Kinder und Jugendliche können schwer und sehr schwer an ME/CFS erkranken. Fallbeispiele sind in der Literatur beschrieben [122,123]. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Kinder und Jugendliche haben ähnliche Beschwerden wie Erwachsene: Auch bei ihnen können sich Symptome schon nach leichten Aktivitäten verstärken. Typisch sind auch hier starke Erschöpfung, Schlaf- und Konzentrationsstörungen, Kreislaufprobleme sowie Schmerzen. Bei Kindern und Jugendlichen heilt ME/CFS eher wieder aus als bei Erwachsenen. Gelegentlich können auch Kinder und Jugendliche so schwer an ME/CFS erkrankt sein, dass sie auf einen Rollstuhl angewiesen oder bettlägerig und pflegebedürftig sind. Abschließende Daten dazu fehlen bisher.
A9 Wie zeigt sich die Krankheit bei Kindern und Jugendlichen? (pdf S. 283)	<u>Textstelle:</u> „Kinder und Jugendliche mit ME/CFS fehlen oft lange in der Schule. Sie haben weniger soziale Kontakte und sind in der Freizeit weniger aktiv als gesunde Gleichaltrige. Oft erleben sie starke Stimmungsschwankungen. Zudem können die Schulnoten schlechter werden, weil die Konzentration schwerer fällt. Viele Jugendliche machen sich Sorgen um ihre Zukunft und entwickeln Ängste, „zurückzubleiben“, keine gute Ausbildung und keinen Beruf zu finden

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

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	PEM sollte als Kardinalsymptom von ME/CFS getrennt aufgeführt werden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Es bestehen sowohl eine Erschöpfung (Fatigue), die durch Ruhe und Erholung kaum besser wird • sowie eine starke Zunahme der Beschwerden schon nach leichten körperlichen und geistigen Aktivitäten (Post-Exertional Malaise, PEM).
A9 Welche Untersuchungen finden statt? (pdf S. 283)	<u>Textstelle:</u> „Es gibt keinen einzelnen medizinischen Test, mit dem ME/CFS nachgewiesen werden kann. Deshalb werden verschiedene Untersuchungsmethoden eingesetzt, wenn ME/CFS-ähnliche Beschwerden bestehen. Zu den Standarduntersuchungen gehören: <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese: ärztliches Gespräch mit Fragen zur Krankheitsgeschichte, zu bestehenden Erkrankungen, zur Stärke der Beschwerden und zu ihren Auswirkungen • körperliche Untersuchung • Test auf Kreislaufbeschwerden beim Aufstehen (Schellong-Test) • Blutuntersuchung, eventuell auch Urin Auch die Messung der Handkraft kann sinnvoll sein. Manchmal kommen weiterführende Untersuchungen wie ein EKG, Röntgen oder eine Computertomografie infrage – vor allem, um mögliche andere Ursachen für die Beschwerden zu erkennen oder auszuschließen. Es ist zudem hilfreich, ein Symptomtagebuch zu führen. Darin lassen sich Tätigkeiten festhalten und die Zeiten, wann welche Beschwerden auftreten. (Nacul, Authier 2021; National Institute for Health Care and Excellence (NICE) 2021) (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022)“ <u>Anmerkung:</u> Die Diagnostik von PEM als Kardinalsymptom sollte ergänzt werden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Als zusätzlichen Punkt aufführen: <ul style="list-style-type: none"> • Abfragen von Post-Exertional Malaise (Verschlechterung nach Aktivität)
A9 Welche Erkrankungen können ähnliche Symptome wie bei ME/CFS	<u>Textstelle:</u> „Die Beschwerden bei ME/CFS können denen bei anderen Erkrankungen ähneln. Vor allem die folgenden Erkrankungen sollten in Betracht gezogen werden, bevor die Diagnose ME/CFS gestellt wird: <ul style="list-style-type: none"> • (...)

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

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
A9 Behandlung von ME/CFS (pdf S. 286)	<p><u>Textstelle:</u> „Bei ME/CFS (Myalgische Enzephalomyelitis / chronisches Fatigue-Syndrom) kommt es zu verschiedenen Symptomen, die sich schon nach leichten Aktivitäten verstärken können und durch Ruhe und Schlaf kaum lindern lassen. Dazu zählen beispielsweise starke Erschöpfung, Schmerzen sowie Konzentrations- und Schlafstörungen.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Kreislaufstörungen sollten als Kernsymptom [z.B. 43] mit aufgenommen werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Bei ME/CFS (Myalgische Enzephalomyelitis / Chronisches Fatigue-Syndrom) kommt es zu verschiedenen Symptomen, die sich schon nach leichten Aktivitäten verstärken können und durch Ruhe und Schlaf kaum lindern lassen. Dazu zählen beispielsweise starke Erschöpfung, Schmerzen sowie Konzentrations-, Kreislauf- und Schlafstörungen.</p>
A9 Behandlung von ME/CFS (pdf S. 286)	<p><u>Textstelle:</u> „Zum Umgang mit der Erkrankung wird häufig das sogenannte „Energiemanagement“ (Pacing) empfohlen. Als weitere Möglichkeiten werden unter anderem eine kognitive Verhaltenstherapie (KVT), körperliche Aktivierung und Schlafhygiene genannt.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Alle positiven Nutzensaussagen und Behandlungsempfehlungen für KVT und körperliche Aktivierung sind aus den Gesundheitsinformation zu streichen (siehe unsere Anmerkung zu S. v „Evidenzkartierung und Nutzenbewertung“).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der Abschnitt sollte auf Pacing, Schlafhygiene und symptomatische medikamentöse Therapie begrenzt werden.</p>
A9 Behandlung von ME/CFS (pdf S. 286)	<p><u>Textstelle:</u> „Zudem gibt es verschiedene Medikamente gegen einzelne Beschwerden wie Schlafstörungen, Depressionen oder Schmerzen.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Depressionen sind kein Symptom von ME/CFS, sondern wenn eine reaktive Begleiterscheinung auf die Krankheit. Stattdessen sollte z. B. die Versorgung der Kreislaufbeschwerden genannt werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Zudem gibt es verschiedene Medikamente gegen einzelne Beschwerden wie Schlafstörungen, Schmerzen oder Kreislaufstörungen.</p>
A9 Was ist Energiemanagement? (pdf S. 287)	<p><u>Textstelle:</u> „Beim Energiemanagement geht es darum, Belastungen so anzupassen, dass sich die Beschwerden möglichst nicht verschlechtern. Eine gängige Strategie bei ME/CFS ist das sogenannte Pacing. Dabei werden Aktivitäten so angepasst, dass die Anstrengung innerhalb der eigenen Grenzen bleibt – Überlastung also vermieden wird. Dazu gehört, ausreichend Ruhezeiten einzuplanen. „Aktivität“ meint nicht nur körperliche, sondern auch geistige Tätigkeiten wie Lesen, Schreiben oder Gespräche. Sie können ebenfalls anstrengend und belastend sein. Das gilt auch für Ereignisse, die starke Gefühle auslösen. Es hilft, die täglichen Aktivitäten und ihre Auswirkungen aufzuschreiben - beispielsweise in einem Tagebuch oder einer App. Dadurch lässt sich erkennen, was zur Überlastung führt und was nicht. So kann ein Plan erstellt werden, zum Beispiel mit Vorhaben und Ruhepausen für jeweils eine Woche. Je nachdem wie man sich fühlt, kann man die geplanten Aktivitäten anpassen – also steigern oder verringern. Es wird davon abgeraten, gegen eine spürbare Erschöpfung „anzukämpfen“ oder „die Zähne zusammenzubeißen“. Dies kann die Beschwerden verstärken.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Das Konzept des Energiemanagement bzw. Pacing sollte weiter ausgeführt werden, z. B. welche konkreten Strategien angewendet werden können (Aktivitäten verringern, Besorgungen an Angehörige abgeben, Aktivitäten schonender ausführen; im Sitzen kochen, im Liegen arbeiten, Muskelgruppen nur einzeln belasten, Aktivitäten bei aufkommenden Beschwerden abbrechen). Ebenso sollte aufgenommen werden, dass sich bei mangelndem Pacing Beschwerden auch dauerhaft verschlechtern können [23, S. 30f] [113,126].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Beim Energiemanagement geht es darum, schonend mit den eigenen Energieressourcen umzugehen und eine Verschlechterung der Beschwerden durch Aktivität und Überlastung strikt zu vermeiden.</p> <p>Eine gängige Strategie bei ME/CFS ist das sogenannte Pacing (in etwa: sich das eigene Tempo vorgeben). Dabei werden Aktivitäten so angepasst, dass die Anstrengung innerhalb der eigenen Grenzen bleibt – Überlastung also vermieden wird. Dazu gehört z. B. Aktivitäten zu verringern und Besorgungen an Angehörige abzugeben, Aktivitäten schonender auszuführen (im Sitzen kochen, im Liegen arbeiten), Muskelgruppen nur einzeln zu belasten und ausreichend Ruhezeiten einzuplanen. Wichtig ist es, auf den Körper zu hören, und bei aufkommenden Beschwerden (wie Muskelschmerzen oder Konzentrationsproblemen) Aktivitäten auch abubrechen.</p> <p>„Aktivität“ meint nicht nur körperliche, sondern auch geistige Tätigkeiten wie Lesen, Schreiben oder Gespräche. Sie können ebenfalls anstrengend und belastend sein. Das gilt auch für Ereignisse, die starke Gefühle auslösen.</p> <p>Es kann helfen, die täglichen Aktivitäten und ihre Auswirkungen aufzuschreiben – beispielsweise in einem Tagebuch oder einer App. Dadurch lässt sich erkennen, was zur Überlastung führt und was nicht. So kann ein Plan erstellt werden, zum Beispiel mit Vorhaben und Ruhepausen für jeweils eine Woche.</p> <p>Je nachdem wie man sich fühlt, kann man die geplanten Aktivitäten anpassen – also steigern oder verringern. Es wird davon abgeraten, gegen eine spürbare Erschöpfung und andere Beschwerden wie Muskelschmerzen und einen vernebelten Kopf „anzukämpfen“ oder „die Zähne zusammenzubeißen“. Dies kann die Beschwerden vorübergehend oder dauerhaft verstärken.</p>
A9 Was ist bei körperlicher Aktivität zu beachten? (pdf S. 287)	<u>Textstelle:</u> „Wenn Bewegungsübungen oder sogar Sport möglich sind, sollte dies immer im Tagesablauf mit eingeplant sein. Dabei ist es wichtig, die eigenen Grenzen zu beachten. Körperliche Aktivität sollte so sein, dass sie nicht übermäßig belastet. Es gilt zu vermeiden, dass sich die Beschwerden dadurch deutlich verstärken. Eine Aktivierung plant – und beobachtet – man deshalb am besten in Abstimmung mit ärztlichen oder physiotherapeutischen Fachkräften, die sich mit dem Krankheitsbild ME/CFS auskennen. Die Vor- und Nachteile einer gezielten und angepassten körperlichen Aktivierung sind nur bei Menschen mit leichter und mittelschwerer ME/CFS erforscht. Studien

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

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

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

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Bei manchen Menschen ist der Tag-Nacht-Rhythmus verschoben, und sie liegen nachts wach, während sie am Tag schläfrig sind. Wie bei anderen Schlafstörungen kann man versuchen, gängige Regeln der Schlafhygiene auszuprobieren – auch wenn sie bei ME/CFS wissenschaftlich noch nicht gut untersucht sind. Dazu gehört beispielsweise, kurz vor dem Schlafengehen keine anregenden Mittel wie Kaffee oder Cola zu sich nehmen, regelmäßig um etwa die gleiche Zeit schlafen zu gehen und Entspannungstechniken anzuwenden. Unter Umständen kommen auch Schlafmittel infrage. Schlafstörungen wie Schlaf-Apnoe-Syndrom oder Narkolepsie können beim Facharzt ausgeschlossen werden.</p>
A9 ME/CFS: Unterstützung im Alltag (pdf S. 290)	<p><u>Textstelle:</u> „Bei ME/CFS (Myalgische Enzephalomyelitis / chronisches Fatigue-Syndrom) fällt es manchmal schwer, mit anderen darüber zu sprechen, wie man sich fühlt und welche Bedürfnisse man hat. Das kann daran liegen, dass die Krankheit die Konzentration beeinträchtigt und die starke Erschöpfung längere Gespräche erschwert. Auch Schamgefühle können ein Grund sein, nicht offen über die eigenen Bedürfnisse zu sprechen.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Ein weiterer Grund für erschwerte Verständigung ist, dass Erkrankten oft nicht geglaubt wird, da ME/CFS missverstanden oder stigmatisiert wird [23,91]. Dieser Punkt sollte in den Gesundheitsinformationen mit aufgenommen werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Bei ME/CFS (Myalgische Enzephalomyelitis / Chronisches Fatigue-Syndrom) fällt es manchmal schwer, mit anderen darüber zu sprechen, wie man sich fühlt und welche Bedürfnisse man hat. Das kann daran liegen, dass die Krankheit die Konzentration beeinträchtigt und die starke Erschöpfung längere Gespräche erschwert. Aber auch, dass die Krankheit oft missverstanden und stigmatisiert wird, kann ein Grund für eine erschwerte Verständigung sein.</p>
A9 ME/CFS: Unterstützung im Alltag (pdf S. 290)	<p><u>Textstelle:</u> „Entscheidend ist die Unterstützung durch Partnerin oder Partner, Familie- und Freunde. Aber auch Kolleginnen und Kollegen, die Nachbarschaft oder Bekannte können eine wichtige Rolle spielen. Zudem kann der Austausch mit anderen Betroffenen helfen, etwa in einer Selbsthilfegruppe oder über soziale Medien. (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022; Kesler 2018; Strassheim, Newton 2021).“</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p><u>Anmerkung:</u> Entscheidend ist eine ausreichende medizinische Versorgung, die nicht durch Unterstützung aus dem sozialen Umfeld ersetzt werden kann. Eine Abstimmung der Behandelnden mit Angehörigen wird empfohlen [z.B. 129], um die Behandlung und Versorgung im Rahmen der Bedürfnisse und Grenzen der Betroffenen gewährleisten zu können. Durch Stigmatisierung und insbesondere bei schwer Erkrankten kann die Unterstützung durch das soziale Umfeld massiv eingeschränkt oder gar nicht mehr vorhanden sein. Auch in diesen Fällen müssen Strukturen für eine ausreichende alltägliche und medizinische Versorgung vorhanden sein.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Entscheidend sind eine ausreichende medizinische Versorgung und eine Abstimmung der Behandlungs- und Versorgungsangebote auf die Bedürfnisse und Grenzen der Betroffenen. Hierbei ist eine Zusammenarbeit der Behandelnden mit dem sozialen Umfeld der Betroffenen (Partnerin oder Partner, Familie und Freunde, Kolleginnen und Kollegen, die Nachbarschaft oder Bekannte) wichtig. Zudem kann der Austausch mit anderen Betroffenen helfen, etwa in einer Selbsthilfegruppe oder über soziale Medien. (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022; Kesler 2018; Strassheim, Montoya et al., 2021; Newton 2021).</p>
A9 Was kann helfen, wenn die Beschwerden zunehmen? (pdf S. 290)	<p><u>Textstelle:</u> „ME/CFS bedeutet, dass es Phasen gibt, in denen die Beschwerden besonders stark sind. Dann können für ein paar Tage oder länger alle Aktivitäten noch schwerer fallen als sonst. Es ist dann zum Beispiel kaum möglich, sich anzuziehen, sich in der Wohnung zu bewegen oder sich etwas zu Essen zu machen. Sogar die Mahlzeiten zu sich zu nehmen, kann schon die Kräfte überfordern. (Strassheim, Newton 2021)</p> <p>Die verbliebene Energie muss gut eingeteilt werden. Dazu braucht es eine gute Wahrnehmung des eigenen Körpers. Es ist wichtig, die eigenen Grenzen zu kennen, Belastungen anzupassen und Ruhepausen einzuplanen. Während eines Krankheitsschubs sollte es jederzeit möglich sein, sich hinzulegen – wenn möglich in einem ruhigen Raum, der sich abdunkeln lässt.</p> <p>In Phasen mit starken Beschwerden ist die Unterstützung durch andere besonders wichtig, denn Hilfe wird bei fast allen Alltagstätigkeiten gebraucht. Manchmal ist auch pflegerische Hilfe</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>nötig. (Nacul, Authier 2021; National Institute for Health Care and Excellence (NICE) 2021)“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Bei ME/CFS kann es nicht nur Phasen einer Zustandsverschlechterung von „ein paar Tagen oder länger“ geben, sondern eine Verschlechterung kann auch dauerhaft sein. Zudem wird die Schwere der Erkrankung im letzten Absatz nicht thematisiert.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> ME/CFS bedeutet, dass es Phasen gibt, in denen die Beschwerden besonders stark sind. Dann können für ein paar Tage oder länger alle Aktivitäten noch schwerer fallen als sonst. Es ist dann zum Beispiel kaum möglich, sich anzuziehen, sich in der Wohnung zu bewegen oder sich etwas zu Essen zu machen. Sogar die Mahlzeiten zu sich zu nehmen, kann schon die Kräfte überfordern. Eine Zustandsverschlechterung kann auch dauerhaft bestehen bleiben. (Strasheim, Newton 2021)</p> <p>Die verbliebene Energie muss gut eingeteilt werden. Dazu braucht es eine gute Wahrnehmung des eigenen Körpers. Es ist wichtig, die eigenen Grenzen zu kennen, Belastungen anzupassen und Ruhepausen einzuplanen. Während eines Krankheitsschubs sollte es jederzeit möglich sein, sich hinzulegen – wenn möglich in einem ruhigen Raum, der sich abdunkeln lässt.</p> <p>In Phasen mit starken Beschwerden und in Abhängigkeit des allgemeinen Schweregrads der Erkrankung ist die Unterstützung durch andere besonders wichtig, denn bei einer schweren Erkrankung wird Hilfe bei fast allen Alltagstätigkeiten gebraucht. Bei einer sehr schweren Erkrankung ist auch pflegerische Hilfe nötig. (Nacul, Authier 2021; National Institute for Health Care and Excellence (NICE) 2021)</p>
A9 Welche Unterstützung braucht es im Beruf? (pdf S. 291)	<u>Textstelle:</u> „Viele Menschen mit ME/CFS möchten weiter berufstätig sein. In bestimmten Berufen ist dies trotz der Einschränkungen durch die Krankheit möglich. Anpassungen können jedoch nötig sein, etwa der Aufgaben, des Arbeitsorts oder der Arbeitszeit. Bei Tätigkeiten, die auch zu Hause möglich sind, ist dies einfacher als in Berufen, die man nur im Betrieb ausüben kann oder die körperlich anstrengend sind. Schwerbehinderte Menschen haben besondere Rechte und Ansprüche, zum Beispiel einen verbesserten Kündigungsschutz und den Anspruch auf einen behindertengerechten Arbeitsplatz.“

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

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

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Was ist bei einer Rehabilitation zu beachten? Eine Reha dient meist dazu, nach schwerer Krankheit wieder gesund zu werden oder einer Arbeitsunfähigkeit vorzubeugen. Der Reha-Antrag wird bei der Krankenversicherung oder der Rentenversicherung gestellt. Bisher gibt es allerdings nur wenige Reha-Angebote, die auf Menschen mit ME/CFS zugeschnitten sind. Für ME/CFS geeignete Reha-Maßnahmen sollten die Patient*innen in Pacing und Energiemanagement schulen, der Rehabilitationsaufenthalt sollte so flexibilisiert bzw. reduziert werden, dass Post-Exertional Malaise vermieden werden kann, symptomatische Linderung sowie Schmerztherapie sollte angeboten werden, sensorische Reize soweit es geht reduziert werden (z. B. durch ein Einzelzimmer), des Weiteren ist eine Beratung zu Sozialversicherung und Hilfsmitteln (Rollstuhl, Gehhilfe, barrierefreie Wohnung) anzubieten.
A9 Wie können Kinder und Jugendliche unterstützt werden? (pdf S. 292)	<u>Textstelle:</u> „Schulkinder und Jugendliche sollten möglichst am Präsenzunterricht teilnehmen können. Wenn sie längere Zeit in der Schule fehlen, muss ein Haus- oder Onlineunterricht organisiert werden. Daneben sind soziale Kontakte und altersgerechte Aktivitäten wichtig. Über einen Nachteilsausgleich können die Leistungsanforderungen in Schule, Ausbildung und Studium individuell angepasst werden. Dabei werden die Belastungen durch die Erkrankung berücksichtigt - auch bei Prüfungen und der Benotung. Einen Nachteilsausgleich beantragen beispielsweise die Eltern bei der Schule. Dafür muss ein ärztliches Attest vorgelegt werden. Entscheidend ist, dass Lehrerinnen und Lehrer gut über die Krankheit informiert sind. Nur so können sie die schulischen Anforderungen an die Bedürfnisse und Belastungsfähigkeit des Kindes oder Jugendlichen anpassen. Dazu zählt zum Beispiel die Rücksichtnahme beim Sportunterricht, denn körperliche Anstrengung kann die Beschwerden verstärken. (Brigden, Shaw 2021).“ <u>Anmerkung:</u> Eine Anpassung der schulischen Anforderungen an die Bedürfnisse und Belastungsfähigkeit des Kindes oder Jugendlichen muss umfassender sein als die „Rücksichtnahme“ beim Sportunterricht. Laut Rowe et al. [122] können Anpassungen in folgenden Bereichen nötig sein: in der Schule, im Klassenzimmer, bei Leistungstests und beim Sport. Einige im Artikel aufgeführten Beispiele für entsprechende Anpassungen sollten in den Text übernommen werden.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Schulkinder und Jugendliche sollten möglichst am Präsenzunterricht teilnehmen können. Wenn sie längere Zeit in der Schule fehlen, muss ein Haus- oder Onlineunterricht organisiert werden. Daneben sind soziale Kontakte und altersgerechte Aktivitäten wichtig. Über einen Nachteilsausgleich können die Leistungsanforderungen in Schule, Ausbildung und Studium individuell angepasst werden. Dabei werden die Belastungen durch die Erkrankung berücksichtigt – auch bei Prüfungen und der Benotung. Einen Nachteilsausgleich beantragen beispielsweise die Eltern bei der Schule. Dafür muss ein ärztliches Attest vorgelegt werden.</p> <p>Durch die Einschränkungen der Krankheit sind oft Anpassungen und besondere Unterstützung im Schulalltag durch die Schulleitung, Lehrkräfte und Behörden nötig. Alle Beteiligten sollten über die Krankheit aufgeklärt werden. Unterstützungsmöglichkeiten können ein reduzierter, flexibler Stundenplan sein, die Befreiung vom Sportunterricht, die Möglichkeit einen Ruheraum zu nutzen sowie die Möglichkeit zum Online-Unterricht. Ziel sollte sein, dass die Jugendlichen einen Abschluss machen können, ohne dass sich ihre Symptome verschlechtern [122].</p>
A9 Wie bekomme ich Kontakt zu anderen Menschen mit ME/CFS? (pdf S. 292)	<p><u>Textstelle:</u> „In Deutschland gibt es unter anderem folgende Selbsthilfeorganisationen und Patientenverbände:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatigatio e.V. - Bundesverband ME/CFS • Deutsche Gesellschaft für ME/CFS e.V. • Lost Voices Stiftung • Münchner Elterninitiative ME/CFS kranke Kinder und Jugendliche <p>Diese Gruppen informieren über die Erkrankung und ermöglichen den Austausch mit anderen Betroffenen. Zudem gibt es verschiedene Personen und Initiativen, die in sozialen Netzwerken aktiv sind.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Der Begriff Selbsthilfeorganisationen sollte gestrichen werden. Die Patientenorganisationen im Bereich ME/CFS klären die gesellschaftliche Öffentlichkeit und medizinischer Fachkreise über ME/CFS und die Situation der Betroffenen auf, vertreten in der Gesundheits- und Forschungspolitik die Belange von ME/CFS-Betroffenen, setzen sich für den Ausbau der medizinischen und sozialen Versorgung von ME/CFS-Erkrankten sowie den Ausbau der biomedizinischen und klinischen Forschung und die Verbesserung der Lehre ein und informieren ME/CFS-Betroffene sachgerecht auf Grundlage der aktuellsten Studienlage. Sie arbeiten beispielsweise an</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Leitlinien mit, bieten akkreditierte Fortbildungen an und veranstalten Fachtagungen. Das Engagement der Patientenorganisationen hat u. a. dazu beigetragen, dass in diesem Jahr die öffentlich geförderten Forschungsprojekte IMMME und NKSG gestartet sind. Da Patientenorganisationen alle dringenden Aufgaben übernehmen müssen, die eigentlich Fachgesellschaften zufallen würden – die es aber für ME/CFS bislang nicht gibt – bleiben kaum Kapazitäten für Selbsthilfeangebote.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> In Deutschland gibt es unter anderem folgende Patientenverbände:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Deutsche Gesellschaft für ME/CFS e.V. • Fatigatio e.V. – Bundesverband ME/CFS • Lost Voices Stiftung • Münchner Elterninitiative ME/CFS kranke Kinder und Jugendliche <p>Die Patientenverbände informieren die Öffentlichkeit und medizinischen Fachkreise über die Erkrankung, setzen sich für den Ausbau der Versorgung und Forschung ein, vertreten in der Gesundheitspolitik die Belange von ME/CFS-Erkrankten und ermöglichen den Austausch mit anderen Betroffenen. Zudem gibt es verschiedene Personen und Initiativen, die in sozialen Netzwerken aktiv sind.</p>
A9 Wie bekomme ich Kontakt zu anderen Menschen mit ME/CFS? (pdf S. 293)	<p><u>Textstelle:</u> „In Deutschland gibt es darüber hinaus ein breites Angebot zur persönlichen Beratung und Unterstützung im Krankheitsfall. Viele dieser Angebote sind aber vor Ort unterschiedlich organisiert und nicht immer direkt zu finden. Wir haben deshalb eine Liste von Anlaufstellen zusammengestellt, die helfen, Angebote vor Ort zu finden und zu nutzen.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Die auf der Liste zusammengestellten Anlaufstellen sind noch nicht über ME/CFS und die Besonderheiten wie die Post-Exertional Malaise informiert, was in der Vergangenheit zu Fehlberatungen geführt hat. Mindestens eine der Stellen hatte jahrelang kontraindizierte Empfehlungen für ME/CFS-Patient*innen auf der Seite. Wie im Nationalen Aktionsplan für ME/CFS und das Post-COVID-Syndrom gefordert, braucht es eine flächendeckende Aufklärungskampagne, die auch diese Stellen miteinschließt. Zudem braucht es wie im Aktionsplan dargelegt eigene Anlaufstellen zur Information über ME/CFS.</p>

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

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

Literaturverzeichnis

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

1. Nacul LC, Lacerda EM, Pheby D, Champion P, Molokhia M, Fayyaz S, Leite JC, Poland F, Howe A, Drachler ML. Prevalence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) in three regions of England: a repeated cross-sectional study in primary care. *BMC Med.* 2011 Dec;9(1):91.
2. Jason LA, Taylor RR, Kennedy CL, Song S, Johnson D, Torres S. Chronic Fatigue Syndrome: Occupation, Medical Utilization, and Subtypes in a Community-Based Sample. *J Nerv Ment Dis.* 2000 Sep;188(9):568–76.
3. Solomon L, Reeves WC. Factors Influencing the Diagnosis of Chronic Fatigue Syndrome. *Arch Intern Med.* 2004 Nov 8;164(20):2241.
4. Pheby DFH, Araja D, Berkis U, Brenna E, Cullinan J, de Korwin JD, Gitto L, Hughes DA, Hunter RM, Trepel D, Wang-Steversding X. A Literature Review of GP Knowledge and Understanding of ME/CFS: A Report from the Socioeconomic Working Group of the European Network on ME/CFS (EUROMENE). *Medicina (Mex).* 2020 Dec 24;57(1):7.
5. Hng K, Geraghty K, Pheby D. An Audit of UK Hospital Doctors' Knowledge and Experience of Myalgic Encephalomyelitis. *Medicina (Mex).* 2021 Aug 27;57(9):885.
6. Lim EJ, Ahn YC, Jang ES, Lee SW, Lee SH, Son CG. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *J Transl Med.* 2020 Dec;18(1):100.
7. Jason LA, Richman JA, Rademaker AW, Jordan KM, Plioplys AV, Taylor RR, McCready W, Huang CF, Plioplys S. A Community-Based Study of Chronic Fatigue Syndrome. *Arch Intern Med.* 1999 Oct 11;159(18):2129.
8. Jason LA, Katz BZ, Sunnquist M, Torres C, Cotler J, Bhatia S. The Prevalence of Pediatric Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome in a Community-Based Sample. *Child Youth Care Forum.* 2020 Aug;49(4):563–79.
9. Komaroff AL, Bateman L. Will COVID-19 Lead to Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome? *Front Med.* 2021 Jan 18;7:606824.
10. Mirin AA, Dimmock ME, Jason LA. Updated ME/CFS prevalence estimates reflecting post-COVID increases and associated economic costs and funding implications. *Fatigue*

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

11. Twisk FNM, Maes M. A review on cognitive behavioral therapy (CBT) and graded exercise therapy (GET) in myalgic encephalomyelitis (ME) / chronic fatigue syndrome (CFS): CBT/GET is not only ineffective and not evidence-based, but also potentially harmful for many patients with ME/CFS. *Neuro Endocrinol Lett.* 2009;30(3):284–99.
12. Kindlon T. Do graded activity therapies cause harm in chronic fatigue syndrome? *J Health Psychol.* 2017 Aug;22(9):1146–54.
13. Vink M, Vink-Niese A. The Updated NICE Guidance Exposed the Serious Flaws in CBT and Graded Exercise Therapy Trials for ME/CFS. *Healthcare.* 2022 May 12;10(5):898.
14. Marks DF. Special issue on the PACE Trial. *J Health Psychol.* 2017 Aug;22(9):1103–5.
15. Twisk F, Corsius L. Cognitive–behavioural therapy for chronic fatigue syndrome: neither efficacious nor safe. *Br J Psychiatry.* 2018 Aug;213(2):500–1.
16. ME Association. The ME Association Review: The GETSET Randomised Controlled Trial for CFS [Internet]. 2017. Available from: <https://meassociation.org.uk/wp-content/uploads/MEA-Review-GETSET-RCT-28.06.17.pdf>
17. Saunders RH. Graded exercise self-help for chronic fatigue syndrome in GETSET. *The Lancet.* 2018 Mar;391(10126):1160–1.
18. Tuller D. An open letter to The Lancet, again [Internet]. 2016. Available from: <https://www.virology.ws/2016/02/10/open-letter-lancet-again/>
19. Tuller D. Trial By Error: Yet Another Appeal to The Lancet, With More On Board [Internet]. 2018. Available from: <https://www.virology.ws/2018/07/10/trial-by-error-yet-another-appeal-to-the-lancet-with-more-on-board/>
20. Stevens S, Snell C, Stevens J, Keller B, VanNess JM. Cardiopulmonary Exercise Test Methodology for Assessing Exertion Intolerance in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Front Pediatr.* 2018 Sep 4;6:242.
21. Campen C (Linda) M van, Rowe PC, Visser FC. Reductions in Cerebral Blood Flow Can Be Provoked by Sitting in Severe Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Patients. *Healthcare.* 2020 Oct 11;8(4):394.
22. Germain A, Giloteaux L, Moore GE, Levine SM, Chia JK, Keller BA, Stevens J, Franconi CJ, Mao X, Shungu DC, Grimson A, Hanson MR. Plasma metabolomics reveals disrupted response and recovery following maximal exercise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *JCI Insight.* 2022 May 9;7(9):e157621.
23. National Institute for Health Care and Excellence (NICE). Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management [Internet]. NICE guideline [NG206]; 2021. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/resources/myalgic-encephalomyelitis-or-encephalopathychronic-fatigue-syndrome-diagnosis-and-management-pdf-66143718094021>
24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Treatment of ME/CFS [Internet]. [cited 2022 Nov 1]. Available from: <https://www.cdc.gov/me-cfs/treatment/index.html>
25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Managing Post-Exertional Malaise (PEM) in ME/CFS [Internet]. [cited 2022 Nov 15]. Available from: https://www.cdc.gov/me-cfs/pdfs/toolkit/Managing-PEM_508.pdf
26. World Health Organization (WHO). Clinical management of COVID-19 – LIVING GUIDELINE [Internet]. 2022. Available from: <https://www.who.int/teams/health-care->

readiness/covid-19

27. White P, Goldsmith K, Johnson A, Potts L, Walwyn R, DeCesare J, Baber H, Burgess M, Clark L, Cox D, Bavinton J, Angus B, Murphy G, Murphy M, O'Dowd H, Wilks D, McCrone P, Chalder T, Sharpe M. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *The Lancet*. 2011 Mar;377(9768):823–36.
28. Green CR, Cowan P, Elk R, O'Neil KM, Rasmussen AL. National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop: Advancing the Research on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Ann Intern Med*. 2015 Jun 16;162(12):860–5.
29. PACE Trial Coordinating Centre. pace Participants Newsletter [Internet]. 2008. Available from: https://www.meritopedia.org/images/a/a0/Participants%27_newsletter_Issue_3_December_2008_PACE_trial.pdf
30. Wilshire C, Kindlon T, Matthees A, McGrath S. Can patients with chronic fatigue syndrome really recover after graded exercise or cognitive behavioural therapy? A critical commentary and preliminary re-analysis of the PACE trial. *Fatigue Biomed Health Behav*. 2017 Jan 2;5(1):43–56.
31. Bavinton J, Darbishire L, White P. Manual For Therapists GRADED EXERCISE THERAPY FOR CFS/ME [Internet]. 2004. Available from: <https://meritopedia.org/images/8/89/PACE-get-therapist-manual.pdf>
32. Wilshire CE, Kindlon T, Courtney R, Matthees A, Tuller D, Geraghty K, Levin B. Rethinking the treatment of chronic fatigue syndrome—a reanalysis and evaluation of findings from a recent major trial of graded exercise and CBT. *BMC Psychol*. 2018 Dec;6(1):6.
33. McCrone P, Sharpe M, Chalder T, Knapp M, Johnson AL, Goldsmith KA, White PD. Adaptive Pacing, Cognitive Behaviour Therapy, Graded Exercise, and Specialist Medical Care for Chronic Fatigue Syndrome: A Cost-Effectiveness Analysis. van Baal PHM, editor. *PLoS ONE*. 2012 Aug 1;7(8):e40808.
34. Chalder T, Goldsmith KA, White PD, Sharpe M, Pickles AR. Rehabilitative therapies for chronic fatigue syndrome: a secondary mediation analysis of the PACE trial. *Lancet Psychiatry*. 2015 Feb;2(2):141–52.
35. Tuller D. Trial By Error: Open Letter to The Lancet, version 3.0 [Internet]. 2018. Available from: <https://www.virology.ws/2018/08/13/trial-by-error-open-letter-to-the-lancet-version-3-0/>
36. Monaghan C. ME: Treatment and Research [Internet]. 2018 [cited 2022 Nov 1]. Available from: <https://hansard.parliament.uk/Commons/2018-06-21/debates/A49A6117-B23B-4E35-A83B-49FEF0D6074F/METreatmentAndResearch>
37. Janse A, Worm-Smeitink M, Bleijenberg G, Donders R, Knoop H. Efficacy of web-based cognitive–behavioural therapy for chronic fatigue syndrome: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2018 Feb;212(2):112–8.
38. Clark LV, Pesola F, Thomas JM, Vergara-Williamson M, Beynon M, White PD. Guided graded exercise self-help plus specialist medical care versus specialist medical care alone for chronic fatigue syndrome (GETSET): a pragmatic randomised controlled trial. *The Lancet*. 2017 Jul;390(10092):363–73.
39. Clark LV, McCrone P, Ridge D, Cheshire A, Vergara-Williamson M, Pesola F, White PD. Graded Exercise Therapy Guided Self-Help Trial for Patients with Chronic Fatigue Syndrome (GETSET): Protocol for a Randomized Controlled Trial and Interview Study. *JMIR*

Res Protoc. 2016 Jun 8;5(2):e70.

40. White P. Graded Exercise Therapy guided SElf-help Treatment for CFS/ME [Internet]. ISRCTN; [cited 2022 Nov 21]. Available from: <http://www.isrctn.com/ISRCTN22975026>
41. McPhee G, Baldwin A, Kindlon T, Hughes BM. Monitoring treatment harm in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A freedom-of-information study of National Health Service specialist centres in England. *J Health Psychol.* 2021 Jun;26(7):975–84.
42. Lacerda et al. Open Letter to the members of the Institute Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) [Internet]. 2022. Available from: https://www.mecfs.de/wp-content/uploads/2022/11/221110_Open_Letter_IQWiG_DE_EN.pdf
43. Institute of Medicine. Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2015 [cited 2022 Nov 22]. Available from: <http://www.nap.edu/catalog/19012>
44. Stussman B, Williams A, Snow J, Gavin A, Scott R, Nath A, Walitt B. Characterization of Post-exertional Malaise in Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Front Neurol.* 2020 Sep 18;11:1025.
45. Roessler M, Tesch F, Batram M, Jacob J, Loser F, Weidinger O, Wende D, Vivirito A, Toepfner N, Ehm F, Seifert M, Nagel O, König C, Jucknewitz R, Armann JP, Berner R, Treskova-Schwarzbach M, Hertle D, Scholz S, Stern S, Ballesteros P, Baßler S, Bertele B, Repschläger U, Richter N, Riederer C, Sobik F, Schramm A, Schulte C, Wieler L, Walker J, Scheidt-Nave C, Schmitt J. Post-COVID-19-associated morbidity in children, adolescents, and adults: A matched cohort study including more than 157,000 individuals with COVID-19 in Germany. Persson LÅ, editor. *PLOS Med.* 2022 Nov 10;19(11):e1004122.
46. Sørensen AIV, Spiliopoulos L, Bager P, Nielsen NM, Hansen JV, Koch A, Meder IK, Ethelberg S, Hviid A. A nationwide questionnaire study of post-acute symptoms and health problems after SARS-CoV-2 infection in Denmark. *Nat Commun.* 2022 Dec;13(1):4213.
47. Nehme M, Chappuis F, Kaiser L, Assal F, Guessous I. The Prevalence, Severity, and Impact of Post-COVID Persistent Fatigue, Post-Exertional Malaise, and Chronic Fatigue Syndrome. *J Gen Intern Med [Internet].* 2022 Nov 10 [cited 2022 Nov 22]; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11606-022-07882-x>
48. Cotler J, Holtzman C, Dudun C, Jason L. A Brief Questionnaire to Assess Post-Exertional Malaise. *Diagnostics.* 2018 Sep 11;8(3):66.
49. Lam MHB. Mental Morbidities and Chronic Fatigue in Severe Acute Respiratory Syndrome Survivors: Long-term Follow-up. *Arch Intern Med.* 2009 Dec 14;169(22):2142.
50. González-Hermosillo JA, Martínez-López JP, Carrillo-Lampón SA, Ruiz-Ojeda D, Herrera-Ramírez S, Amezcua-Guerra LM, Martínez-Alvarado M del R. Post-Acute COVID-19 Symptoms, a Potential Link with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A 6-Month Survey in a Mexican Cohort. *Brain Sci.* 2021 Jun 8;11(6):760.
51. Mirfazeli FS, Sarabi-Jamab A, Pereira-Sanchez V, Kordi A, Shariati B, Shariat SV, Bahrami S, Nohesara S, Almasi-Dooghaee M, Faiz SHR. Chronic fatigue syndrome and cognitive deficit are associated with acute-phase neuropsychiatric manifestations of COVID-19: A 9-month follow-up study. *Neurol Sci.* 2022 Apr;43(4):2231–9.
52. Kedor C, Freitag H, Meyer-Arndt L, Wittke K, Hanitsch LG, Zoller T, Steinbeis F, Haffke M, Rudolf G, Heidecker B, Bobbert T, Spranger J, Volk HD, Skurk C, Konietschke F, Paul F, Behrends U, Bellmann-Strobl J, Scheibenbogen C. A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity. *Nat Commun.* 2022 Aug 30;13(1):5104.

53. Mancini DM, Brunjes DL, Lala A, Trivieri MG, Contreras JP, Natelson BH. Use of Cardiopulmonary Stress Testing for Patients With Unexplained Dyspnea Post–Coronavirus Disease. *JACC Heart Fail.* 2021 Dec;9(12):927–37.
54. Haffke M, Freitag H, Rudolf G, Seifert M, Doehner W, Scherbakov N, Hanitsch L, Wittke K, Bauer S, Konietschke F, Paul F, Bellmann-Strobl J, Kedor C, Scheibenbogen C, Sotzny F. Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med.* 2022 Dec;20(1):138.
55. Jason LA, Islam MF. A CLASSIFICATION SYSTEM FOR POST-ACUTE SEQUELAE OF SARS CoV-2 INFECTION. *Cent Asian J Med Hypotheses Ethics.* 2022 Mar 29;3(1):38–51.
56. Bonilla H, Quach T, Tiwari A, Bonilla A, Miglis M, Yang P, Eggert L, Sharifi H, Horomanski A, Subramanian A, Smirnoff L, Simpson N, Halawi H, Sum-Ping O, Kalinowski A, Patel Z, Shafer R, Geng L. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) is common in post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC): Results from a post-COVID-19 multidisciplinary clinic [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS);* 2022 Aug [cited 2022 Nov 22]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.08.03.22278363>
57. Tokumasu K, Honda H, Sunada N, Sakurada Y, Matsuda Y, Yamamoto K, Nakano Y, Hasegawa T, Yamamoto Y, Otsuka Y, Hagiya H, Kataoka H, Ueda K, Otsuka F. Clinical Characteristics of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) Diagnosed in Patients with Long COVID. *Medicina (Mex).* 2022 Jun 25;58(7):850.
58. Sotzny F, Filgueiras IS, Kedor C, Freitag H, Wittke K, Bauer S, Sepúlveda N, Mathias da Fonseca DL, Baiocchi GC, Marques AHC, Kim M, Lange T, Praça DR, Luebber F, Paulus FM, De Vito R, Jurisica I, Schulze-Forster K, Paul F, Bellmann-Strobl J, Rust R, Hoppmann U, Shoenfeld Y, Riemekasten G, Heidecke H, Cabral-Marques O, Scheibenbogen C. Dysregulated autoantibodies targeting vaso- and immunoregulatory receptors in Post COVID Syndrome correlate with symptom severity. *Front Immunol.* 2022 Sep 27;13:981532.
59. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, Redfield S, Austin JP, Akrami A. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *eClinicalMedicine.* 2021 Aug;38:101019.
60. Choutka J, Jansari V, Hornig M, Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nat Med.* 2022 May;28(5):911–23.
61. Hickie I, Davenport T, Wakefield D, Vollmer-Conna U, Cameron B, Vernon SD, Reeves WC, Lloyd A. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ.* 2006 Sep 16;333(7568):575.
62. Katz BZ, Shiraishi Y, Mears CJ, Binns HJ, Taylor R. Chronic Fatigue Syndrome After Infectious Mononucleosis in Adolescents. *Pediatrics.* 2009 Jul 1;124(1):189–93.
63. Moss-Morris R, Spence MJ, Hou R. The pathway from glandular fever to chronic fatigue syndrome: can the cognitive behavioural model provide the map? *Psychol Med.* 2011 May;41(5):1099–107.
64. White PD, Thomas JM, Amess J, Crawford DH, Grover SA, Kangro HO, Clare AW. Incidence, risk and prognosis of acute and chronic fatigue syndromes and psychiatric disorders after glandular fever. *Br J Psychiatry.* 1998 Dec;173(6):475–81.
65. Pedersen M, Asprusten TT, Godang K, Leegaard TM, Osnes LT, Skovlund E, Tjade T, Øie MG, Wyller VBB. Predictors of chronic fatigue in adolescents six months after acute Epstein-Barr virus infection: A prospective cohort study. *Brain Behav Immun.* 2019 Jan;75:94–100.

66. Jason LA, Cotler J, Islam MF, Sunnquist M, Katz BZ. Risks for Developing Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome in College Students Following Infectious Mononucleosis: A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2021 Dec 6;73(11):e3740–6.
67. Øie MG, Rødø ASB, Bølgren MS, Pedersen M, Asprusten TT, Wyller VBB. Subjective and objective cognitive function in adolescent with chronic fatigue following Epstein-Barr virus infection. *J Psychosom Res*. 2022 Dec;163:111063.
68. Magnus P, Gunnes N, Tveito K, Bakken IJ, Ghaderi S, Stoltenberg C, Hornig M, Lipkin WI, Trogstad L, Håberg SE. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) is associated with pandemic influenza infection, but not with an adjuvanted pandemic influenza vaccine. *Vaccine*. 2015 Nov;33(46):6173–7.
69. Tsai SY, Yang TY, Chen HJ, Chen CS, Lin WM, Shen WC, Kuo CN, Kao CH. Increased risk of chronic fatigue syndrome following herpes zoster: a population-based study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Sep;33(9):1653–9.
70. Tanaka S, Kuratsune H, Hidaka Y, Hakariya Y, Tatsumi KI, Takano T, Kanakura Y, Amino N. Autoantibodies against muscarinic cholinergic receptor in chronic fatigue syndrome. *Int J Mol Med [Internet]*. 2003 Aug 1 [cited 2022 Nov 22]; Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijmm.12.2.225>
71. Loebel M, Grabowski P, Heidecke H, Bauer S, Hanitsch LG, Wittke K, Meisel C, Reinke P, Volk HD, Fluge Ø, Mella O, Scheibenbogen C. Antibodies to β adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Brain Behav Immun*. 2016 Feb;52:32–9.
72. Bynke A, Julin P, Gottfries CG, Heidecke H, Scheibenbogen C, Bergquist J. Autoantibodies to beta-adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in Myalgic Encephalomyelitis (ME) patients – A validation study in plasma and cerebrospinal fluid from two Swedish cohorts. *Brain Behav Immun - Health*. 2020 Aug;7:100107.
73. Gravelina S, Vilmane A, Svirskis S, Rasa-Dzelzkaleja S, Nora-Krukle Z, Vecvagare K, Krumina A, Leineman I, Shoenfeld Y, Murovska M. Biomarkers in the diagnostic algorithm of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Front Immunol*. 2022 Oct 10;13:928945.
74. Freitag H, Szklarski M, Lorenz S, Sotzny F, Bauer S, Philippe A, Kedor C, Grabowski P, Lange T, Riemekasten G, Heidecke H, Scheibenbogen C. Autoantibodies to Vasoregulative G-Protein-Coupled Receptors Correlate with Symptom Severity, Autonomic Dysfunction and Disability in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *J Clin Med*. 2021 Aug 19;10(16):3675.
75. Mardin CY, Lucio M, Wallukat G, Szewczykowski C, Hoffmanns J, Raith F, Schroeder T, Schottenhamml J, Laemmer R, Hohberger B. Possible Impact of functional active GPCR-autoantibodies on retinal microcirculation in Long-COVID. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2022 Jun 1;63(7):3315-F0124-3315-F0124.
76. Szewczykowski C, Mardin C, Lucio M, Wallukat G, Hoffmanns J, Schröder T, Raith F, Rogge L, Heltmann F, Moritz M, Beitlich L, Schottenhamml J, Herrmann M, Harrer T, Ganslmayer M, Kruse FE, Kräter M, Guck J, Lämmer R, Zenkel M, Gießl A, Hohberger B. Long COVID: Association of Functional Autoantibodies against G-Protein-Coupled Receptors with an Impaired Retinal Microcirculation. *Int J Mol Sci*. 2022 Jun 29;23(13):7209.
77. Schlick S, Lucio M, Wallukat G, Bartsch A, Skornia A, Hoffmanns J, Szewczykowski C, Schröder T, Raith F, Rogge L, Heltmann F, Moritz M, Beitlich L, Schottenhamml J, Herrmann M, Harrer T, Ganslmayer M, Kruse FE, Lämmer R, Mardin C, Hohberger B. Post-COVID-19 Syndrome: Retinal Microcirculation as a Potential Marker for Chronic Fatigue. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 8;23(22):13683.

78. Corbitt M, Eaton-Fitch N, Staines D, Cabanas H, Marshall-Gradisnik S. A systematic review of cytokines in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis/systemic exertion intolerance disease (CFS/ME/SEID). *BMC Neurol.* 2019 Dec;19(1):207.
79. Hornig M, Montoya JG, Klimas NG, Levine S, Felsenstein D, Bateman L, Peterson DL, Gottschalk CG, Schultz AF, Che X, Eddy ML, Komaroff AL, Lipkin WI. Distinct plasma immune signatures in ME/CFS are present early in the course of illness. *Sci Adv.* 2015 Feb 6;1(1):e1400121.
80. Broderick G, Fuite J, Kreitz A, Vernon SD, Klimas N, Fletcher MA. A formal analysis of cytokine networks in Chronic Fatigue Syndrome. *Brain Behav Immun.* 2010 Oct;24(7):1209–17.
81. Hornig M, Gottschalk G, Peterson DL, Knox KK, Schultz AF, Eddy ML, Che X, Lipkin WI. Cytokine network analysis of cerebrospinal fluid in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Mol Psychiatry.* 2016 Feb;21(2):261–9.
82. Giloteaux L, O’Neal A, Castro-Marrero J, Levine SM, Hanson MR. Cytokine profiling of extracellular vesicles isolated from plasma in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a pilot study. *J Transl Med.* 2020 Dec;18(1):387.
83. Jason LA, Gaglio CL, Furst J, Islam M, Sorenson M, Conroy KE, Katz BZ. Cytokine network analysis in a community-based pediatric sample of patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Chronic Illn.* 2022 May 16;174239532211016.
84. Montoya JG, Holmes TH, Anderson JN, Maecker HT, Rosenberg-Hasson Y, Valencia IJ, Chu L, Younger JW, Tato CM, Davis MM. Cytokine signature associated with disease severity in chronic fatigue syndrome patients. *Proc Natl Acad Sci [Internet].* 2017 Aug 22 [cited 2022 Nov 22];114(34). Available from: <https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1710519114>
85. Jason LA, Cotler J, Islam MF, Furst J, Sorenson M, Katz BZ. Cytokine networks analysis uncovers further differences between those who develop myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome following infectious mononucleosis. *Fatigue Biomed Health Behav.* 2021 Jan 2;9(1):45–57.
86. Eaton-Fitch N, du Preez S, Cabanas H, Staines D, Marshall-Gradisnik S. A systematic review of natural killer cells profile and cytotoxic function in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Syst Rev.* 2019 Dec;8(1):279.
87. Cliff JM, King EC, Lee JS, Sepúlveda N, Wolf AS, Kingdon C, Bowman E, Dockrell HM, Nacul L, Lacerda E, Riley EM. Cellular Immune Function in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *Front Immunol.* 2019 Apr 16;10:796.
88. Mandarano AH, Maya J, Giloteaux L, Peterson DL, Maynard M, Gottschalk CG, Hanson MR. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients exhibit altered T cell metabolism and cytokine associations. *J Clin Invest.* 2020 Feb 10;130(3):1491–505.
89. Hornig M. Can the light of immunometabolism cut through “brain fog”? *J Clin Invest.* 2020 Feb 10;130(3):1102–5.
90. Deutsche Gesellschaft für ME/CFS, Long COVID Deutschland. Nationaler Aktionsplan für ME/CFS und das Post-COVID-Syndrom [Internet]. 2022. Available from: <https://www.mecfs.de/wp-content/uploads/2022/02/Aktionsplan.pdf>
91. Froehlich L, Hattesoehl DBR, Jason LA, Scheibenbogen C, Behrends U, Thoma M. Medical Care Situation of People with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome in Germany. *Medicina (Mex).* 2021 Jun 23;57(7):646.
92. Peterson TM, Peterson TW, Emerson S, Meredyth A, Evans ER, Jason LA. Coverage of CFS within U.S. Medical Schools. *Univers J Public Health.* 2013 Dec;1(4):177–9.

93. Cullinan J, Pheby DFH, Araja D, Berkis U, Brenna E, de Korwin JD, Gitto L, Hughes DA, Hunter RM, Trepel D, Wang-Steivering X. Perceptions of European ME/CFS Experts Concerning Knowledge and Understanding of ME/CFS among Primary Care Physicians in Europe: A Report from the European ME/CFS Research Network (EUROMENE). *Medicina (Mex)*. 2021 Feb 26;57(3):208.
94. Muirhead N, Muirhead J, Lavery G, Marsh B. Medical School Education on Myalgic Encephalomyelitis. *Medicina (Mex)*. 2021 May 28;57(6):542.
95. Bundesministerium für Gesundheit. Aufbau eines multizentrischen, altersübergreifenden, klinischen ME/CFS-Registers (MECFS-R) sowie einer multizentrischen, altersübergreifenden ME/CFS-Biobank (MECFS-Bio) mit Auswertung der epidemiologischen, klinischen Versorgungsdaten aus dem MECFS-R [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 14]. Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/ressortforschung-1/handlungsfelder/gesundheitsversorgung/mecfs.html>
96. Deutsche Gesellschaft für ME/CFS. Alle vier ME/CFS-Patientenorganisationen fordern Runden Tisch mit Ministerien, Betroffenen und Wissenschaftlern [Internet]. 2020 [cited 2022 Nov 14]. Available from: <https://www.mecfs.de/alle-vier-me-cfs-patientenorganisationen-fordern-runden-tisch/>
97. Europäisches Parlament. Entschließung des Europäischen Parlaments vom 18. Juni 2020 zuzusätzlichen Finanzmitteln für die biomedizinische Forschung zu der Krankheit Myalgische Enzephalomyelitis (2020/2580(RSP)) [Internet]. 2020 [cited 2022 Nov 14]. Available from: https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/TA-9-2020-0140_DE.html
98. Charité Universitätsmedizin Berlin. Charité startet erste klinische Studien bei Post COVID und Chronischem Fatigue-Syndrom [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 14]. Available from: https://www.charite.de/service/pressemitteilung/artikel/detail/charite_startet_erste_klinische_studien_bei_post_covid_und_chronischem_fatigue_syndrom/
99. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy) / chronic fatigue syndrome: diagnosis and management [H] Appendices for the management of ME/CFS [Internet]. NICE guideline NG206; 2021. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/evidence/h-management-of-mecfs-pdf-9265183029>
100. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Risiken melden [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 18]. Available from: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risiken-melden/_node.html
101. Geraghty K, Hann M, Kurtev S. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients' reports of symptom changes following cognitive behavioural therapy, graded exercise therapy and pacing treatments: Analysis of a primary survey compared with secondary surveys. *J Health Psychol*. 2019 Sep;24(10):1318–33.
102. Forward-ME Group. Forward-ME Group CBT and GET Survey 2019 [Internet]. Oxford Clinical Allied Technology and Trials Services Unit (OxCATTS); 2019. Available from: <http://www.meaction.net/wp-content/uploads/2019/04/Forward-ME-Group-CBT-GET-Survey-Appendices-1-6.pdf>
103. Arild Angelsen, Trude Schei. (bevorstehend): A Pan European survey of ME patients and their course of illness. Norwegian ME Association and EMEA; 2021.
104. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Chronisches Müdigkeitssyndrom: Was kann die Symptome bei Erwachsenen und Kindern lindern? [Internet]. 2008 [cited 2022 Nov 16]. Available from: <https://web.archive.org/web/20120516112806/http://www.gesundheitsinformation.de/chronisc>

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

105. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy) / chronic fatigue syndrome: diagnosis and management Appendix 2: Involving adults with severe ME/CFS symptoms in developing a NICE guideline on myalgic encephalomyelitis / chronic fatigue syndrome: diagnosis and management [Internet]. NICE guideline NG206; 2021. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/evidence/appendix-2-involving-adults-with-severe-mecfs-symptoms-pdf-333546588759>
106. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy) / chronic fatigue syndrome: diagnosis and management Appendix 1: Involving children and young people in developing a NICE guideline on myalgic encephalomyelitis / chronic fatigue syndrome: diagnosis and management [Internet]. NICE guideline NG206; 2021. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/evidence/appendix-1-involving-children-and-young-people-pdf-333546588758>
107. Deutscher Bundestag. Antwort der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage der Fraktion der CDU/CSU – Drucksache 20/1493 – Handlungsbedarf – Verbesserung der Situation von ME/CFS-Betroffenen [Internet]. 2022. Available from: <https://dserver.bundestag.de/btd/20/017/2001796.pdf>
108. de Wit M, Cooper C, Tugwell P, Bere N, Kirwan J, Conaghan PG, Roberts C, Aujoulat I, Al-Daghri N, Araujo de Carvalho I, Barker M, Bedlington N, Brandi ML, Bruyère O, Burlet N, Halbout P, Hiligsmann M, Jiwa F, Kanis JA, Laslop A, Lawrence W, Pinto D, Prieto Yerro C, Rabenda V, Rizzoli R, Scholte-Voshaar M, Vlaskovska M, Reginster JY. Practical guidance for engaging patients in health research, treatment guidelines and regulatory processes: results of an expert group meeting organized by the World Health Organization (WHO) and the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res*. 2019 Jul;31(7):905–15.
109. Renz-Polster H, Scheibenbogen C. Post-COVID-Syndrom mit Fatigue und Belastungsintoleranz: Myalgische Enzephalomyelitis bzw. Chronisches Fatigue-Syndrom. *Inn Med*. 2022 Aug;63(8):830–9.
110. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). ICD-10-GM Version 2023 [Internet]. [cited 2022 Nov 14]. Available from: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2023/block-g90-g99.htm>
111. van Campen C (Linda) MC, Rowe PC, Verheugt FWA, Visser FC. Cognitive Function Declines Following Orthostatic Stress in Adults With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *Front Neurosci*. 2020 Jun 26;14:688.
112. Falk Hvidberg M, Brinth LS, Olesen AV, Petersen KD, Ehlers L. The Health-Related Quality of Life for Patients with Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). Furlan R, editor. *PLOS ONE*. 2015 Jul 6;10(7):e0132421.
113. Deutsche Gesellschaft für ME/CFS. Pacing als Strategie zum Krankheitsmanagement bei ME/CFS [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 14]. Available from: <https://www.mecfs.de/was-ist-me-cfs/pacing/>
114. Chu L, Valencia IJ, Garvert DW, Montoya JG. Onset Patterns and Course of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Front Pediatr*. 2019 Feb 5;7:12.
115. Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner AM, Bested AC, Flor-Henry P, Joshi P, Powles ACP, Sherkey JA, van de Sande MI. Myalgic

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

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

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

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

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

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

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

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

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

124. Wong TL, Weitzer DJ. Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)—A Systemic Review and Comparison of Clinical Presentation and Symptomatology. *Medicina (Mex).* 2021 Apr 26;57(5):418.

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

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

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

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

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

130. Negrini S, Selb M, Kiekens C, Todhunter-Brown A, Arienti C, Stucki G, Meyer T, 3rd Cochrane Rehabilitation Methodology Meeting participants. Rehabilitation Definition for Research Purposes: A Global Stakeholders' Initiative by Cochrane Rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil.* 2022 Jul;101(7):e100–7.
131. Deutsche Rentenversicherung. Rehabilitation [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 10]. Available from: https://www.deutsche-rentenversicherung.de/DRV/DE/Reha/reha_node.html
132. Vink, Vink-Niese. Work Rehabilitation and Medical Retirement for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Patients. A Review and Appraisal of Diagnostic Strategies. *Diagnostics.* 2019 Sep 20;9(4):124.