

Den nasjonale forskningsetiske komite for medisin og helsefag, NEM
Kongensgate 14
0153 Oslo

NEM's ref: 2020/177 og REK's ref: 101699

Dato: 8. Juni 2021

Vi har mottatt vedtak på prosjektet «En 3-dagers intervensjon for CFS/ME» og vil korrigere fakta som er lagt til grunn for NEM's vurdering og klargjøre noen misforståelser.

1. «NEM mener at prosjektets største svakhet er stipendiatens aktive rolle i alle ledd av prosjektet».

Kommentar: Stipendiaten har ingen aktiv rolle i rekruttering, inklusjon og randomisering, innsamling, håndtering og analysing av data.

De ulike leddene av prosjektet er som følger:

- a. Henvisning: Fastlege i kommunene og andre informerer potensielle deltakere om studien og intervensjonen.
- b. Søknad: De som ønsker å delta søker på kurs hos en av instruktørene i prosjektet, der stipendiaten er en av flere.
- c. Eligibilitet: Deltakere får vurdert deltakelse på vanlig måte gjennom en samtale basert på oppgitte kriterier.
- d. Inklusjon: Nevrologspesialist Jone Owe på Haukeland sykehus inkluderer deltakere basert på pasientjournal og oppgitte inklusjonskriterier.
- e. Randomisering: Deltakerne blir eksternt randomisert gjennom en dataløsning via Klinisk Forskningsenhet Midt Norge (KFMN) av diagnostiker på Haukeland universitetssjukehus.
- f. Målinger: Deltakerne besvarer spørreskjema på nett, der data går direkte til statistiker og monitoreringskomite.
- g. Intervensjon: Deltakere deltar på kurs hos flere ulike instruktører, der stipendiaten er en av dem.
- h. Data-analyse: Uavhengig statistiker gjennomfører fortløpende interimanalyser og monitoreringskomiteen kontrollerer data og analyser.
- i. Artikkelskriving: hele forskergruppen deltar i arbeidet og står inne for resultater, metode og analysen, utført av statistiker. Stipendiaten er en av minst syv forfattere, der seks har professorkompetanse.

2. «Stipendiaten vil være instruktør på kurset».

Protokoll: Se pkt 4.1 Rekruttering, inklusjon og eksklusjon. «De som ønsker å delta på intervensjonen søker plass på vanlig måte hos instruktører som er med i prosjektet».

Kommentar: Vedtaket gir inntrykk av at stipendiaten er den eneste instruktøren, men stipendiaten er en av flere instruktører som gjennomfører intervensjonen i prosjektet. De ulike instruktørene vil gjennomføre pre-samtaler, undervisning og oppfølging av deltakerne. Dette fordi vi ønsker å teste effekten av intervensjonen, ikke effekten av *en* instruktør.

3. «Interessekonflikten kommer tydeligst frem ved seleksjonen av deltakerne, som primært skjer på grunnlag av en samtale med stipendiaten.»

Fra REK-søknad: Inklusjon og randomisering: «De som ønsker å delta i prosjektet «En 3-dagers intervensjon for CFS/ME» søker plass på kurs på vanlig måte hos en instruktør».

Kommentar: Vedtaket gir inntrykk av at det kun er stipendiaten som skal vurdere eligibilitet for deltakelse på intervensjonen, men samtale før kurs skjer på vanlig måte gjennom samtaler med de ulike instruktørene. Stipendiaten kan overlate sine samtaler med deltakere for å vurdere eligibilitet til andre instruktører fullt og helt.

4. **«Videre mener NEM at det er et problem at seleksjonen ser ut til å være basert på subjektive vurderinger som stipendiaten skal gjøre. Skulle metode og eventuell effekt hatt overføringsverdi, må seleksjonskriteriene være objektive nok til å kunne bli utført av andre».**

I vårt svar til REK i oktober 2020 skrev vi følgende om eligibilitet:

«Deltakeren har deretter en inntakssamtale med instruktør.

a) Samtalen er en forventningsavklaring for å sikre at de som deltar er innforstått med at de skal være med på en undervisning med opplæring i kognitive teknikker, slik at det blir en rolleavklaring, tilsvarende en lærer og elev-situasjon.

b) Samtalen er også en motiverende samtale for å styrke mestringsforventningene til intervensjonen.

c) Deltakelse forutsetter en villighet til å lære om samspillet mellom hjernen og resten av kroppen, en tro på at dette er relevant og en åpenhet for at endring kan skje gjennom mentale teknikker og atferdsendring.

d) Tilslutt blir det avklart om deltakeren har forstått at det å følge et slikt treningsprogram krever et engasjement og en forpliktelse til seg selv, og at det å få tilgang til kunnskap og metoder ikke er det samme som å garantere endringer.

e) De som ikke er enige i alle punktene eller har misforstått dette, vil ikke være aktuelle deltakere på intervensjonen».

Kommentar: Det er flere instruktører som vurderer eligibilitet i forkant av kurs. Disse inklusjonskriteriene er nøyaktig beskrevet som over etter innspill fra REK. Årsaken til at standardisert skjema ikke er vedlagt og offentlig tilgjengelig, er for å unngå at noen melder seg på for å bevisst ødelegge studien, slik forskergruppen har fått signaler om at kan skje. Når inklusjonen er gjennomført vil det standardiserte skjemaet offentliggjøres sammen med manual til intervensjonen.

5. **«Det er en mulighet for at metoden medfører at bare de som i utgangspunktet har størst potensial for bedring blir inkludert».**

Kommentar: NEM kritiserer at vi inkluderer de med best prognose. Det kan godt være vi gjør, men det imøtegås med et randomisert kontrollert design. Om vi klarer å få betydelig effekt for de med god prognose, sammenliknet med en kontrollgruppe av helt like deltakere, så er det verdifullt og generaliserbart til denne gruppen. Vi planlegger å inkludere basert på mestringsstro, åpenhet og forståelse. Om NEM har rett i at dette utgjør dem med best prognose, vil eventuelle positive resultater fra studien ha betydning for pasientgruppen langt utover effekten av akkurat denne intervensjonen. Studien vil ellers ikke være generaliserbar til alle, slik de færreste

studier er, men den vil være generaliserbar til en betydelig andel av en pasientgruppe som per nå har et nærmest ikke-eksisterende tilbud om hjelp. Deltakelse på intervensjonen gis ikke per i dag uten at ovennevnte kriterier er oppfylt, og vil heller ikke gis i fremtiden uten at kriteriene er oppfylt.

6. **«En svakhet ved prosjektet gjelder evalueringen av effekter av intervensjonen som skjer ved hjelp av et spørreskjema».**

Protokoll: Se pkt 3.1 Problemstillinger «1. Har en 3-dagers intervensjon for CFS/ME positiv effekt på fysisk funksjon, fatigue, smerte, anstrengelsesutløst symptomforverring, mentalt velvære og livskvalitet hos voksne pasienter med CFS/ME sammenliknet med venteliste-kontroller? Har intervensjonen negative konsekvenser for deltakerne?»

Kommentar: I forskning på atferdsintervensjoner er det vanlig å bruke spørreskjemaer for å evaluere effekten av tiltak. Dette fordi selvrapport regnes som gullstandard for måling av for eksempel smerte og utmattelse. Tidlig i prosessen vurderte vi også å inkludere flere potensielle objektive mål (foruten NAV-data som allerede inngår), slik som aktiometer og skritt-teller. Disse ble valgt vekk da det ikke finnes grunnlag i litteraturen for at pasienter med CFS/ME beveger seg mindre enn andre som er sykemeldt og ute av skole/arbeid. Vi valgte derfor måleinstrumenter basert på kriteriene for å få diagnosen CFS/ME, som altså ikke er basert på objektive mål men på subjektiv selvrapport (eksempelvis subjektivt rapportert utmattelse, PEM og funksjon). Det finnes altså ingen objektive mål på bedring av CFS/ME uavhengig av intervensjon/medisinsk behandling.

7. **«og at intervensjonen delvis omhandler hvordan man skal respondere på spørsmål om egen helse. NEM mener at metoden gir fare for at intervensjonen vil kunne påvirke svarene fra deltakerne av andre årsaker enn reell bedring».**

Protokoll: I punktet 2.6 En 3-dagers intervensjon: «Det er et fokus på språk, og et skille mellom passivt og aktivt språk, som kan gi økt bevissthet»

Kommentar: Intervensjonen bruker det språklige begrepet «jeg gjør», for å øke bevisstheten på hva man tenker, føler eller kjenner. Dette kan sammenliknes med kognitiv restrukturering som kjent fra kognitiv terapi, hvor man utfordres på tolkningen av symptomer og situasjoner, og får erfare hvordan dette kan gi bedring. Spørsmålet om «reell vs ikke-reell bedring» er derfor i denne sammenheng tilsvarende et skille mellom «reell vs ikke-reell smerte», og som kjent er smerte ifølge definisjonen en «subjektiv og sensorisk opplevelse». Det er altså ingen deler av intervensjonen som vil kunne påvirke hvordan man responderer på spørsmål om egen helse som eksplisitt vil påvirke svarene fra deltakerne av andre årsaker enn reell bedring.

8. **«Slik NEM har oppfattet intervensjonen, vil en sentral del av det deltakerne lærer være å overse negative symptomer, og sette søkelys på positive opplevelser».**

Protokoll: Ved kronisk stressaktivering kan aktiveringen av immunsystemet fungere som en «falsk alarm» som det er mulig å slå av ved å trene opp nye positive forventninger (Wyller et al., 2015b). På 3-dagers intervensjonen for CFS/ME lærer

deltakerne å slå av «den falske alarmen», og det er forventet en umiddelbar innvirkning på opplevelsen av utmattelse.

Kommentar: Det er vanlig og viktig å endre sanseopplevelser i all terapi, og deltakerne lærer å påvirke egen stressaktivering gjennom regulering av tanker og følelser. Dette er i tråd med den etablerte teorien «Cognitive Activation Theory of Stress» (Ursin & Eriksen, 2004). Et viktig punkt på undervisningen handler om at deltakerne skal unngå «å presse seg», gjennom å ignorere symptomer og «kjøre på». De skal altså ikke «overse negative symptomer». Å «sette søkelyset på positive opplevelser» er selve kjernen i *positiv psykologi*, en egen retning i psykologien, som har vist seg å gi svært gode resultater på en rekke lidelser og tilstander.

9. **«De blir også oppmuntret til å bruke et aktivt språk, unngå å tenke på egne begrensninger, og til å forsterke egen fremgang.»**

Protokoll: I punktet 2.6 En 3-dagers intervensjon står det: «Det er et fokus på språk, og et skille mellom passivt og aktivt språk, som kan gi økt bevissthet».

Kommentar: Dette innebærer en økt bevissthet på egne tanker, følelser og atferd, i likhet med *kognitiv restrukturering* i kognitiv terapi, eller *defusjonering* i Aksept- og forpliktelsesterapi. Det er ingen deler av kurset som sier at man skal unngå å tenke på egne begrensninger. Det er tvert imot et eget punkt som handler om at man «ikke skal presse seg». Kursinnholdet er beskrevet i manual som ligger ved søknaden.

10. **«Endring i måten å tenke på vil på betydelig måte kunne farge svarene som gis i spørreskjemaet rett etter kurset».**

Kommentar: Dette er en svakhet i det meste av forskningen som baserer seg på selvrapporterte utfallsmål, både i psykologi og medisin og tilhørende fagfelt, og er dermed ikke unikt for denne studien. Derfor har vi et randomisert design med en kontrollgruppe med en 6 mnd oppfølgingsperiode. Endring i måten å tenke på er et overordnet mål i all psykoterapi og atferdstiltak, og er heller ikke unikt for vår studie. Spørreskjemaene er validerte og veletablerte og brukes i all psykologisk CFS/ME forskning for øvrig. De samme spørreskjemaene er også brukt i legemiddelstudier med f.eks. kreftmedisin.

11. **«Spørreskjemaet inneholder også elementer som på mer indirekte måter kan indikere effekter av intervensjonen».**

Kommentar: Vi forholder oss ikke til eklektiske «elementer» som utfallsmål, men utelukkende validerte spørreskjemaer i sin helhet. Det er ønskelig med målbar effekt og med unntak av spørsmål om fremmende/hemmende elementer ved intervensjonen så er det kun brukt validerte måleinstrumenter.

12. **«NEM mener at det ville styrket prosjektet dersom det hadde vært flere objektive, primære endepunkter i evalueringen»**

Kommentar: Arbeidsdeltakelse er et viktig målepunkt, både fra et

samfunnsperspektiv og et individperspektiv som vi derfor har inkludert. Vi har dessverre ikke funnet andre relevante objektive utfallsmål som det finnes vitenskapelig grunnlag for. Vi vurderte derfor kostnaden ved å inkludere slike utfallsmål som for høy og uten validitet når det ble veid opp mot den potensielle nytten vi har grunnlag for å forvente. Construct validity betraktninger gir ikke rom for å inkludere objektive mål ved CFS/ME, i og med at CFS/ME ikke har noen kjente objektive biomarkører. Dette gjelder på samme måte som ved for eksempel migrene, fibromyalgi og tinnitus.

13. «For å motvirke en eventuell interessekonflikt er det hentet inn en uavhengig statistiker for å sikre at dataene ikke kan påvirkes, og at det ikke blir gjort selektive utvalg av analyser».

Protokoll: Se pkt 8.0 Etikk. Etske betraktninger og godkjenninger. «Det er derfor gjort særskilte tiltak i design og gjennomføring av studien for å sikre at data ikke kan påvirkes av kandidaten. Alle innsamlede data i prosjektet går direkte til statistiker i prosjektet på NTNU, slik at kandidaten ikke har tilgang til data før etter innsamling av oppfølgingsdataene. Analysefil vil bli tilrettelagt uten at kandidaten har kjennskap til intervensjonsgruppen/kontrollgruppen i ITT-analysene av det primære utfallsmålet».

I vårt svar til REK i oktober 2020: «Professor Mons Bendixen ved NTNU er prosjektets statistiker og vil legge frem interimanalyser og data for monitoreringskomitéen. Statistiker har det overordnede ansvaret for analysene, og veileder kandidaten på dette, og vil redegjøre for alle strategiske valg i analysen av dataene overfor monitoreringskomitéen, slik at de kan kontrollere at analysene følger vanlige prinsipper for vitenskapelige metoder. Statistiker har ingen egeninteresser i utfallet av intervensjonen og kan derfor ikke sies å ha en interessekonflikt».

Kommentar: Stipendiaten har ingen mulighet til å påvirke resultatanalysene.

14. «Det har blitt anført at intervensjonen kan medføre en risiko for skade på deltakerne. Dette vil særlig kunne gjelde negative reaksjoner og eventuell skyldfølelse ved manglende bedring, samt fysisk forverring etter økt aktivitet i forbindelse med kurset».

Protokoll: 2.6 En 3-dagers intervensjon for CFS/ME. «Intervensjonen har også flere enkeltkasuistikker med rask og kraftig bedring enn man tidligere har sett ved KAT, og det er en mer aktiv tilnærming».

Kommentar: En aktiv tilnærming innebærer at deltakerne skal gjøre noe med egne tanker og følelser. Det er ingen deler av kurset som tilsier at deltakere skal/må øke sin *fysiske* aktivitet. Det er heller ingen vitenskapelige holdepunkter for å forvente fysisk forverring av tiltaket. Den ene randomiserte og kontrollerte studien som hittil er gjort av en 3-dagers modell, viste ingen forverring eller andre bivirkninger hos ungdom med CFS/ME.

15. «Skal samfunnet lytte og ha tillit til forskningsresultater, er det viktig at det ikke hersker tvil om at forskeren primært er styrt av et ønske om å vinne ny kunnskap

på en objektiv og tillitvekkende måte».

I vårt svar til REK i oktober 2020 skrev vi følgende: «Alle forskere har en forforståelse, i betydningen av tro på egen hypotese, og gjør derfor studier for å undersøke disse. Det sentrale er å være bevisst hvilken forforståelse man har, og at studiedesignet tar høyde for dette, slik at den ikke får innvirkning på analysen av data».

Kommentar: På samme måte som ved all annen forskning vil det kunne herske tvil om forskernes ønsker og motivasjoner. Dette gjelder særlig forskning på kontroversielle tema som ME, klima, vaksiner, laks, ulv, opioider osv. Et ideal om full tillit til forskningen er et viktig ideal som bør tilstrebes, men som ikke kan stilles som premiss for gjennomføring av studier på kontroversielle felt. Det skal opplyses i artiklene om «potensielle interessekonflikter», men hele forskergruppen står ansvarlig for artikkelens innhold og uavhengighet, og det er studieleder Leif Edward Ottesen Kennair som er sisteforfatter og "godkjenner" publikasjonen i siste instans.

Vi har ikke brukt navnet «Lightning Process» i protokoll eller søknad, fordi vi har ønsket å gjøre studien generisk, som i overførbar. Innholdet i intervensjonen er beskrevet i manual, men også detaljert beskrevet i bokform. Dette gjør det enkelt for andre å lage intervensjoner, slik det allerede gjøres både i Norge og i flere andre land, men under andre navn. Kommunene har ønsket tilgang på kunnskap fra prosjektet slik at de kan utvikle gratis tilbud til sine innbyggere.

Stipendiaten har vært en del av den offentlige ME-debatten i mer enn 10 år, og har både støttespillere og motstandere uten at disse er kvantifisert. Studien er viktig for å generere ny kunnskap, spesielt siden CFS/ME er en typisk kvinnesykdom, og som rammer mange unge mennesker, men også fordi de økonomiske samfunnskostnadene er store, både for det offentlige helsevesenet og NAV, men også for den enkelte kommune. Samtidig vil studien bidra til å avklare en vedvarende samfunnsdebatt. Resultatene fra denne eller andre psykologiske studier vil nok uansett ikke endre ståsted til pasientforeningen uavhengig av stipendiat.

I lys av ovennevnte korrigeringer av fakta og klargjøringer anmoder vi NEM om omgjøring av vedtak.

**Leif Edward Ottesen Kennair, professor, Institutt for psykologi, NTNU
Studieleder**

Forskergruppe:

Mons Bendixen, professor, Institutt for psykologi, NTNU

Egil A. Fors, professor, Institutt for samfunnsmedisin, NTNU

Silje E. Reme, professor, Psykologisk institutt, UiO

Vegard Bruun Bratholm Wyller, professor, Klinikk for indremedisin og laboratoriefag, UiO