

ME/CVS:

Science meets practice rather than practice before science

Inleiding

Mylagische encephalomyelitis (ME) of het chronische vermoeidheidssyndroom (CVS) is een ernstig invaliderende aandoening die meer en meer mensen treft. Gezien het groot aantal mensen dat getroffen wordt door deze aandoening, en gezien het invaliderend karakter van ME/CVS (en de ermee gepaard gaande langdurige arbeidsongeschiktheid), is de maatschappelijke impact enorm. Bijgevolg is het initiatief van de commissie voor de Volksgezondheid, het Leefmilieu en de Maatschappelijke Hernieuwing van de Kamer van volksvertegenwoordigers om een hoorzitting te organiseren over deze onderbelichte problematiek, meer dan welgekomen. In deze tekst verduidelijken we de noodzaak voor gericht wetenschappelijk onderzoek m.b.t. diagnosestelling en behandeling van ME/CVS. Daarbij tonen we aan dat België op deze manier opnieuw een pioniersrol kan gaan spelen m.b.t. de complexe ME/CVS problematiek.

Belang wetenschappelijk onderzoek voor de gezondheidszorg: een opmerkelijk voorbeeld

Wat is het belang van wetenschappelijk onderzoek voor de gezondheidszorg in het algemeen? Dat op zichzelf kan het onderwerp zijn van een uitgebreid discours, maar wensen we hier eenvoudig te illustreren aan de hand van één spraakmakend voorbeeld. Amerikaanse onderzoekers onderzochten met een grootschalig onderzoek de werkelijke waarde van de knie artroscopie voor de behandeling van knieartrose. Meer specifiek werd er onderzocht of de effecten van een artroscopische 'lavage' en 'débridement', in de volksmond beter bekend als kniespoelingen en 'shaving', het placebo-effect overstijgt. Immers, de onderzoekers waren zo handig om de placebogroep ook onder narcose te brengen én hen de kenmerkende huid insneden aan te brengen, ondanks dat men bij deze patiënten helemaal niet tot in het kniegewricht zelf ging [1]. De resultaten waren verbluffend: de placebobehandeling deed het even goed als de artroscopie, zowel op het vlak van pijn als dagelijks functioneren, en dit zowel na 1 als na 2 jaren [1]. De bevindingen zijn weergegeven in het medisch toptijdschrift *the New England Journal of Medicine*, en illustreren het belang van wetenschappelijk onderzoek om de werkelijke waarde van gangbare behandelmethodes aan te tonen. Ze laten aan de overheid toe om financiële middelen gericht in te zetten op behandelingen waarvan de effecten bewezen zijn, of minimaal op behandelingen waarvan we *niet* weten dat ze enkel een placebo-effect hebben.

Belang van wetenschappelijk onderzoek voor ME/CVS: 1) diagnosestelling

Hoe zit het dan met de actuele vraagstukken over de ME/CVS-problematiek? Heeft de wetenschap daar geen oplossingen voor? Deels wel en deels (nog) niet. We geven enkele voorbeelden om aan te tonen dat wetenschappelijk onderzoek zijn nut m.b.t. ME/CVS al ruimschoots bewezen heeft, maar anderzijds ook om aan te tonen dat (praktijk)gericht en meteen implementeerbaar wetenschappelijk

onderzoek over de ME/CVS problematiek broodnodig is om de prangende vraagstukken aan te pakken.

Zo is er de actuele internationale discussie over te gebruiken diagnostische criteria voor ME/CVS. De meest gebruikte criteria zijn de in 1994 gepubliceerde criteria van de Center for Disease Control and Prevention (USA) [2], maar meer recent worden de Canadese criteria [3] naar voren geschoven als een valabel alternatief. Amerikaanse psychologen hebben beide criteria met elkaar vergeleken in verschillende studies, en ze vonden dat op het vlak van zelfrapportage (valide vragenlijsten) er duidelijke verschillen zijn, en dat de Canadese criteria een homogener en meer geïnvalideerde groep patiënten selecteert [4, 5]. Blijft die conclusie ook overeind als we gebruik maken van meer objectieve metingen, waarbij verschillende markante kenmerken van ME/CVS worden vergeleken tussen de verschillende diagnostische criteria? Die vraag hebben we de afgelopen jaren binnen onze internationale onderzoeksgroep Pain in Motion (www.paininmotion.be) onderzocht op vraag van, en met financiële ondersteuning van het Britse ME Research UK. Meer specifiek onderzochten we of patiënten die voldoen aan de 1994 criteria voor CVS verschillen van patiënten die voldoen aan de Canadese criteria voor ME? Er werd gezocht naar verschillen op het vlak van endogene pijnstilling, neurocognitief prestatievermogen (i.e. reactiesnelheid, korte termijn geheugen, concentratievermogen etc.), dagelijkse fysieke activiteit en spierherstel na inspanning. De resultaten leren ons dat er met objectieve metingen van endogene pijnstilling, neurocognitief prestatievermogen, dagelijkse fysieke activiteit en spierherstel na inspanning geen verschillen zijn tussen mensen die voldoen aan de Canadese versus 1994 diagnostische criteria voor ME/CVS [Meeus et al. submitted for publication].

De vraag blijft echter of er geen diagnostische ‘marker’ kan gebruikt worden, bijvoorbeeld een bloedtest of een ander gespecialiseerd onderzoek, waarmee we zonder discussie kunnen bepalen of ME/CVS al dan niet aanwezig is. Tot op heden heeft het internationaal onderzoek geen bruikbare ‘biomarker’ opgeleverd. Een piste die we vanuit Pain in Motion in samenwerking met de UCL (em. Prof. Dr. Leon Plaghki) daarvoor bewandelen is het objectiveren van de overprikkeling van het centraal zenuwstelsel. Immers, eerder psychofysiologisch en inspanningsfysiologisch onderzoek suggereert dat mensen met ME/CVS gekenmerkt zijn door een overprikkeling van het centraal zenuwstelsel (samengevat in [6]), wat aansluit bij de erkenning van ME/CVS als een neurologische aandoening. Mogelijk vormt de techniek waarbij met een laser pijnprikkels op de hand worden opgewekt, en simultaan de reactie van het brein op die prikkels met een elektro-encefalografie (EEG) wordt geregistreerd, een oplossing voor een meer objectieve diagnose? Deze meetmethode wordt actueel immers gebruikt om bijvoorbeeld neuropathische pijn bij diabetici te objectiveren.

Belang van wetenschappelijk onderzoek voor ME/CVS: 2) behandeling

Op het vlak van behandeling van ME/CVS is het zo mogelijk nog duidelijker wat wetenschappelijk onderzoek kan betekenen. Alleen, er gebeurt zo weinig onderzoek naar betere therapievormen voor ME/CVS. Op dat vlak is de situatie in België zorgwekkend, maar ook internationaal beweegt er weinig. Er is de gekende werkzaamheid van zowel de graduele opbouwende oefentherapie en de

cognitieve gedragstherapie, maar dit biedt niet voor alle patiënten soelaas. Bovendien zijn de effecten op het vlak van werkhervatting eerder slecht.

Nochtans liggen er dankzij het internationaal onderzoek over ME/CVS therapeutische uitdagingen voor het grijpen. Immers, we begrijpen meer en meer over ME/CVS. Zo is er heel wat onderzoek verricht naar de redenen waarom mensen met ME/CVS zich vaak zieker voelen na een oefentherapeutische sessie, of zelfs gewoon na wat licht tuinieren of andere dagelijkse fysieke inspanningen. Uit dat onderzoek weten we ondermeer dat het afweersysteem van mensen met ME/CVS overmatig reageert op lichamelijke inspanning, wat het ziek gevoel na fysieke arbeid deels verklaart [7-12]. Een ander deel van de verklaring is te vinden in de overprikkeling van het centraal zenuwstelsel, en het ermee gepaard gaande onvermogen van het brein van ME/CVS patiënten om hun pijnstilling tijdens fysieke arbeid te activeren [13-15]. Waarom deze fysiologische dysfuncties niet behandelen tijdens de revalidatie?

Immers, tal van studies naar de geïsoleerde effecten van verschillende vormen van medicatie voor ME/CVS leverden weinig hoopvolle resultaten op (i.e. medicatie alleen werkt niet), en de matig gunstige effecten van revalidatie op groesniveau voor ME/CVS zijn voldoende bekend [16-18]. Mogelijk kan medicatie of andere medische behandeling gericht op gekende fysiologische dysfuncties bij ME/CVS gecombineerd worden met state of the art revalidatie? Dit lijkt een plausibele oplossing, alleen schuilt het gevaar om de hoek dat deze ideeën worden verkocht als waarheid nog voor ze onderzocht zijn. Alvorens patiënten te laten betalen voor dit type, of andere experimentele behandelingen, is gedegen wetenschappelijk onderzoek naar de werkzaamheid (én veiligheid) noodzakelijk. Dit kan door de installatie van Leerstoelen aan universiteiten om multicentrische studies naar dergelijke innovatieve behandelmethodes mogelijk te maken. Neemt België op deze wijze opnieuw het voortouw in de behandeling van ME/CVS?

Jo Nijs, Kelly Ickmans, Margot De Kooning, Anneleen Malfliet, Jessica Van Oosterwijck, Mira Meeus

Vrije Universiteit Brussel, Universiteit Gent & Universiteit Antwerpen

e-mail: jo.nijs@vub.ac.be; website: www.paininmotion.be;

twitter: @PaininMotion; www.facebook.com/paininmotion

Referenties

1. Moseley, J.B., et al., *A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee*. N Engl J Med, 2002. **347**(2): p. 81-8.
2. Fukuda, K., et al., *The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study*. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. Ann Intern Med, 1994. **121**(12): p. 953-9.
3. Carruthers, B.M., et al., *Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria*. J Intern Med, 2011. **270**(4): p. 327-38.
4. Jason, L.A., et al., *Contrasting case definitions for chronic fatigue syndrome, Myalgic Encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and myalgic encephalomyelitis*. Eval Health Prof, 2012. **35**(3): p. 280-304.

5. Jason, L.A., et al., *Contrasting Chronic Fatigue Syndrome versus Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome*. *Fatigue*, 2013. **1**(3): p. 168-183.
6. Nijs, J., et al., *In the mind or in the brain? Scientific evidence for central sensitisation in chronic fatigue syndrome*. *Eur J Clin Invest*, 2012. **42**(2): p. 203-12.
7. Jammes, Y., et al., *Chronic fatigue syndrome: assessment of increased oxidative stress and altered muscle excitability in response to incremental exercise*. *J Intern Med*, 2005. **257**(3): p. 299-310.
8. Jammes, Y., et al., *Chronic fatigue syndrome combines increased exercise-induced oxidative stress and reduced cytokine and Hsp responses*. *J Intern Med*, 2009. **266**(2): p. 196-206.
9. Jammes, Y., J.G. Steinberg, and S. Delliaux, *Chronic fatigue syndrome: acute infection and history of physical activity affect resting levels and response to exercise of plasma oxidant/antioxidant status and heat shock proteins*. *J Intern Med*, 2012. **272**(1): p. 74-84.
10. Nijs, J., et al., *Unravelling the nature of postexertional malaise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: the role of elastase, complement C4a and interleukin-1beta*. *J Intern Med*, 2010. **267**(4): p. 418-35.
11. Sorensen, B., et al., *Complement activation in a model of chronic fatigue syndrome*. *J Allergy Clin Immunol*, 2003. **112**(2): p. 397-403.
12. Sorensen, B., et al., *Transcriptional control of complement activation in an exercise model of chronic fatigue syndrome*. *Mol Med*, 2009. **15**(1-2): p. 34-42.
13. Meeus, M., et al., *Reduced pressure pain thresholds in response to exercise in chronic fatigue syndrome but not in chronic low back pain: an experimental study*. *J Rehabil Med*. **42**(9): p. 884-90.
14. Van Oosterwijck, J., et al., *Pain inhibition and postexertional malaise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an experimental study*. *J Intern Med*, 2010. **268**(3): p. 265-78.
15. Meeus, M., et al., *Endogenous Pain Modulation in Response to Exercise in Patients with Rheumatoid Arthritis, Patients with Chronic Fatigue Syndrome and Comorbid Fibromyalgia, and Healthy Controls: A Double-Blind Randomized Controlled Trial*. *Pain Pract*, 2014.
16. Wallman, K.E., et al., *Randomised controlled trial of graded exercise in chronic fatigue syndrome*. *Med J Aust*, 2004. **180**(9): p. 444-8.
17. Van Cauwenbergh, D., et al., *How to exercise people with chronic fatigue syndrome: evidence-based practice guidelines*. *Eur J Clin Invest*, 2012.
18. Prins, J.B., et al., *Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: a multicentre randomised controlled trial*. *Lancet*, 2001. **357**(9259): p. 841-7.