

Een controversiële consensus

Jos WM van der Meer¹, Andrew R Lloyd²

¹ Medische faculteit en Medisch Centrum voor Immundeficiëntie en Autoinflammatie (N4i) Radboud Universiteit Nijmegen, Nederland

² Inflammation and Infection Research Centre, School of Medical Sciences, University of New South Wales, Sydney, NSW 2052 Australia

Onlangs publiceerde het Journal of Internal Medicine een consensusdocument over het chronisch vermoeidheidssyndroom / myalgische encefalomyelitis (CFS/ME) [1]. Hoewel het prijzenswaardig is dat getracht wordt overeenstemming te bereiken over betere diagnostische criteria voor moeilijke medische aandoeningen zoals CVS/ME, schiet dit artikel in veel opzichten behoorlijk tekort.

Het kan niet ontkend worden dat CVS/ME een controversiële aandoening is. De controverse – die soms ontaardt in een openlijke twist – speelt zich af tussen degenen die geloven dat het om een niet-bestaande ziekte ("maladie imaginaire") gaat; degenen die van mening zijn dat het een psychiatrische aandoening is; en de activisten (waaronder patiënten, artsen en zelfs enkele wetenschappers) die ervan overtuigd zijn dat het om een lichamelijke ziekte gaat. Ongelukkigergewijs zijn dit alle drie te eenvoudige visies op een complexe kwaal.

Daarnaast zijn er klinici en wetenschappers met een open blik die de beperkingen, die samenhangen met dit raadselachtige ziektebeeld, onderkennen, en die de uitdaging aangaan om op een wetenschappelijke manier de pathofysiologie te bepalen en om die reden gemotiveerd zijn de biologische basis van CVS op een systematische en onbevooroordeelde manier te verhelderen. De onenigheid tussen de verschillende hoofdrolspelers kwam onlangs aan de oppervlakte na publicatie van de PACE trial in The Lancet [2], die bewijs leverde voor de effectiviteit van onderdelen van cognitieve gedragstherapie (CGT) en graduele inspanningstherapie (GET) voor CVS-patiënten. Deze publicatie gaf aanleiding tot onwetenschappelijke en soms persoonlijke aanvallen op de onderzoekers in zowel de wetenschappelijke literatuur [3-10] als op het internet [11]. De recente controverse over de rol van het retrovirus XMRV in CVS [12] is een soortgelijk goed voorbeeld van de manier waarop wetenschap en emotie (in dit geval hoofdzakelijk angst voor besmetting) gewoonlijk botsen als het gaat om CVS [13-20]. Uiteindelijk zal alleen wetenschap van hoge kwaliteit prevaleren.

Met betrekking tot CVS is er behoorlijk wat middelmatig onderzoek gedaan - gekenmerkt door slecht gedefinieerde onderzoeksgroepen, ondeugdelijke steekproefomvang, het gebruik van niet-gevalideerde analysemethoden, enz. Het mag dan ook geen verbazing wekken dat veel van dat onderzoek niet reproduceerbaar is wanneer het wordt uitgevoerd op een methodologisch zorgvuldige wijze. Globaal houdt dit in dat de database van solide wetenschappelijke bevindingen nogal mager is. Met name is er geen reproduceerbare diagnostische test of zelfs een consistente samenhangende biomarker aan het licht gebracht.

Zonder zo'n marker, oftewel een gouden standaard, is het opstellen van diagnostische criteria erg moeilijk [21]. Bij afwezigheid van biomarkers zijn de individuele vooroordelen van de opstellers zeer sterk van invloed op de hieruit resulterende criteria. Een van de eerste vragen in dit proces is: wat is het doel van de criteria? Het maakt nogal verschil of deze bedoeld zijn voor onderzoek – in welk

geval specificiteit essentieel is (dat is: identificeren de criteria op betrouwbare wijze alleen patiënten die aan de aandoening lijden?). Als het doel daarentegen epidemiologisch is, bijvoorbeeld om inzicht te krijgen in de ziektelast voor de samenleving, is sensitiviteit essentieel. Indien tenslotte het oogmerk klinisch is – d.w.z. om de diagnose van individuele patiënten te vergemakkelijken - is een mix van deze parameters relevant. Los van de intentie, wanneer de criteria eenmaal zijn opgesteld zullen ze alleen gevalideerd kunnen worden door middel van empirische toetsing in verschillende gezondheids- en culturele kaders [22-24]. In het consensus artikel worden deze zaken besproken onder "Toepassing van de criteria", maar de aanbevelingen hebben geen geloofwaardige logische basis – zo is bijvoorbeeld de aanbeveling voor de toepassing van de criteria in klinische situaties "Vast te stellen of de symptoomclusters passen bij symptomen die verwacht kunnen worden door disfunctie van een onderliggend oorzakelijk systeem". Gegeven het feit dat de onderliggende oorzakelijke systemen onbekend zijn, heeft dit geen klinische waarde. Op dezelfde wijze stellen de auteurs voor dat de voorgestelde criteria in een onderzoekscontext "... zich richten op patronen van symptomen, die de betrouwbaarheid vergroten. De International Symptom Scale (ISS) waarborgt dat de manier waarop vragen gesteld worden consistent is en doet de betrouwbaarheid van data die op verschillende locaties is verzameld nog verder toenemen." Er worden geen referenties gegeven voor deze beweringen en de bovengenoemde schaal (ISS) is niet gepubliceerd. Daartegenover staat juist dat deze aanpak al eens voorgesteld en toegepast is [25] in relatie tot de bestaande internationale criteria [26].

Zo men het de auteurs kan vergeven dat ze dit essentiële uitgangspunt weglaten, een ernstiger zorg is dat het artikel noch evenwichtig van inhoud is, noch dat het een werkelijke consensus weergeeft van het spectrum van geloofwaardige wetenschappelijke inzichten. De groep die bijeengekomen is om dit rapport te schrijven lijkt zorgvuldig een groot aantal mainstream klinici en wetenschappers gemeden te hebben die, net zoals de auteurs vele "jaren van zowel klinische als onderwijservaring hebben, en honderden peer-reviewed publicaties gepubliceerd hebben, duizenden patiënten gediagnosticeerd of behandeld hebben", maar die afwijkende meningen hebben. Het is opvallend dat het artikel 100% consensus voorwendt op een terrein waarop zoveel verschillende meningen bestaan.

Hoewel het een wijdverbreide mening is dat er "een betere naam nodig is" [27] is het ongelukkig dat de auteurs voorstellen terug te keren naar de naam "myalgische encefalomyelitis"(ME) en afstand te doen van CVS. Door dit te doen negeren ze het feit dat ontsteking (-itis) in geen enkel orgaan overtuigend is aangetoond. De beslissing deze naam te gebruiken draagt het risico in zich dat patiënten ten onrechte gaan denken dat hun aandoening veroorzaakt is door een ontsteking en dat om die reden anti-inflammatoire middelen genezend kunnen werken – terwijl dat duidelijk niet zo is [29-32]; en wordt hiermee het onderzoeksveld beïnvloed ten koste van alternatieve biologische hypothesen .

Vervolgens suggereren de auteurs, in een soort Catch 22 scenario, dat de huidige, geaccepteerde internationale diagnostische criteria, zoals deze oorspronkelijk zijn geformuleerd door een groep van experts uit verschillende landen onder auspiciën van de Centers for Disease Control (CDC) [26], en vervolgens gewijzigd door een latere internationale groep [33], te ruim zijn (d.w.z. specificiteit missen) en er toe bijdragen dat patiënten met primaire psychiatrische aandoeningen, met name majeure depressie, het label CVS/ME krijgen. Op deze manier proberen de auteurs de conclusies te negeren van publicaties waarin de bestaande internationale criteria worden toegepast wanneer de

resultaten niet stroken met hun opvattingen over de oorzaak. Als bijvoorbeeld een studie aantoont dat CGT effectief is, suggereren deze auteurs dat die studie eigenlijk patiënten met psychiatrische aandoeningen betrof, en niet ME, en dat daarom de positieve resultaten genegeerd kunnen worden. Dezelfde "logica" zou men kunnen toepassen als men de bevindingen over veranderingen op immunologisch of hormonaal gebied, autonome reflexen etc. niet kan reproduceren. Als daarentegen verminderde grijze stof in de hersenen wordt aangetoond (zoals wij gedaan hebben [34]) wordt dit gegeven op willekeurige wijze meegenomen, alhoewel dezelfde diagnostische inclusiecriteria werden gebruikt.

De literatuur die geciteerd wordt in het artikel is zeer gekleurd ten gunste van positieve resultaten (maar negeert helaas de vele mislukte replicatie-onderzoeken), en creëert op deze manier een pseudowetenschap van de pathofysiologie. Een zorgwekkend voorbeeld is dat XMRV wordt opgeworpen zonder vermelding van de berg aan wetenschappelijke kritiek, falende replicatiestudies en verdere onderzoeken, die nu hebben geleid tot de conclusie dat besmetting door DNA van muizen, dat retrovirale sequenties bevat, de boosdoener is [13-20]. In een consensusdocument uit de 21^{ste} eeuw is het op een evenwichtige manier verantwoording afleggen over de kracht van het bewijsmateriaal een essentieel element. Het huidige document is slechts een lijst met bevindingen – waarvan de meeste onbevestigd zijn.

Een ander ernstig probleem met de voorgestelde criteria betreft de suggestieve en misleidende bewoordingen: wanneer criteria worden beschreven die vermoeidheid bepalen, wordt het label 'post exertionele neuroimmune uitputting' gebruikt. Waar is het bewijs op niveau 1 voor "neuro" en voor "immuun"? Hetzelfde geldt voor "neurologische beperkingen" – alle genoemde items zijn subjectief, geen enkele is gevalideerd door objectieve afwijkingen – bijvoorbeeld "spierzwakte" en "ataxie", die een aantoonbaar neurologisch defect impliceren als dat aanwezig is. Ook de labels voor "immuun-, gastro-intestinale en urogenitale stoornissen" en de onderdelen hierbinnen roepen sterk het idee op van een fictieve pathofysiologie (hoewel er geen enkele bekend is, en er velen duidelijk weerlegd zijn – zie [11, 35, 36] voor besprekingen). Bijvoorbeeld, een symptoom van 'duizeligheid' billijkt een label "cardiovasculaire beschadiging van energieproductie", terwijl zo'n gebrek in de stofwisseling niet duidelijk is.

Wij vrezen dat met de publicatie van dit artikel zowel de klinische als de onderzoeksagenda's met betrekking tot CVS hun geloofwaardige wetenschappelijke basis verliezen vanwege de introductie van weer een nieuwe groep diagnostische criteria. Onder auspiciën van de door de CDC bijeengeroepen internationale expertgroep hebben wij al eerder aangetoond dat staten van chronische vermoeidheid – los van hoe ze precies gedefinieerd worden, een gemeenschappelijke en nogal stereotype set van symptoomgebieden delen, in alle lagen van de gezondheidszorg en door alle culturen heen [24]. Wij geven in overweging dat er door het opstellen van weer andere diagnostische criteria weinig te winnen valt. In het belang van onze patiënten willen wij liever de intrinsieke heterogeniteit van syndroomdiagnoses erkennen [37], vaststellen en stratificeren door middel van mogelijk relevante parameters in onderzoekstudies [26], en voortgaan met het nastreven van evidence based behandelingsinterventies en onderzoek van hoge kwaliteit die de pathofysiologie bestuderen.

References

- 1 Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med* 2011 Jul 20. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x.
- 2 White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, et al. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *Lancet* 2011; 377: 823-36.
- 3 Feehan SM. The PACE trial in chronic fatigue syndrome. *Lancet* 2011; 377: 1831-2.
- 4 Giakoumakis J. The PACE trial in chronic fatigue syndrome. *Lancet* 2011; 377: 1831; author reply 4-5.
- 5 Kewley AJ. The PACE trial in chronic fatigue syndrome. *Lancet* 2011; 377: 1832; author reply 4-5.
- 6 Kindlon T. The PACE trial in chronic fatigue syndrome. *Lancet* 2011; 377: 1833; author reply 4-5.
- 7 Mitchell JT, Jr. The PACE trial in chronic fatigue syndrome. *Lancet* 2011; 377: 1831; author reply 4-5.
- 8 Shinohara M. The PACE trial in chronic fatigue syndrome. *Lancet* 2011; 377: 1833-4; author reply 4-5.
- 9 Stouten B, Goudsmit EM, Riley N. The PACE trial in chronic fatigue syndrome. *Lancet* 2011; 377: 1832-3; author reply 4-5.
- 10 Vlaeyen JW, Karsdorp P, Gatzounis R, Ranson S, Schrooten M. The PACE trial in chronic fatigue syndrome. *Lancet* 2011; 377: 1834; author reply -5.
- 11 Prins JB, van der Meer JWM, Bleijenberg G. Chronic fatigue syndrome. *Lancet* 2006; 367: 346-55.
- 12 Lombardi VC, Ruscetti FW, Das Gupta J, et al. Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome. *Science* 2009; 326: 585-9.
- 13 van Kuppeveld FJ, van der Meer JW. XMRV and CFS-the sad end of a story. *Lancet* 2011.
- 14 Kaiser J. Chronic fatigue syndrome. Studies point to possible contamination in XMRV findings. *Science* 2011; 331: 17.
- 15 van der Meer JWM, Netea MG, Galama JMD, van Kuppeveld FJM. Comment on "Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome". *Science* 2010; 328: 825; author reply
- 16 Sudlow C, Macleod M, Al-Shahi Salman R, Stone J. Comment on "Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome". *Science* 2010; 328: 825; author reply
- 17 McClure M, Wessely S. Chronic fatigue syndrome and human retrovirus XMRV. *Bmj* 2010; 340: c1099.
- 18 Lloyd A, White P, Wessely S, Sharpe M, Buchwald D. Comment on "Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome". *Science* 2010; 328: 825; author reply
- 19 Hue S, Gray ER, Gall A, et al. Disease-associated XMRV sequences are consistent with laboratory contamination. *Retrovirology* 2010; 7: 111.
- 20 Erlwein O, Kaye S, McClure MO, et al. Failure to detect the novel retrovirus XMRV in chronic fatigue syndrome. *PLoS One* 2010; 5: e8519.
- 21 Lloyd AR. Chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: shifting boundaries and attributions. *Am J Med* 1998; 105: 7S-10S.
- 22 Kennedy G, Abbot NC, Spence V, Underwood C, Belch J. The specificity of the CDC-1994 criteria for chronic fatigue syndrome: comparison of health status in three groups of patients who fulfill the criteria. *Annals of Epidemiology* 2004; 14: 95-100.
- 23 Jason LA, Helgeson J, Torres-Harding SR, Carrico AW, Taylor RR. Variability in diagnostic criteria for chronic fatigue syndrome may result in substantial differences in patterns of symptoms and disability. *Evaluation & the Health Professions* 2003; 26: 3-22.
- 24 Hickie I, Davenport T, Vernon SD, Nisenbaum R, Reeves WC, Hadzi-Pavlovic D, Lloyd A. Are chronic fatigue and chronic fatigue syndrome valid clinical entities across countries and healthcare settings? *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2009; 43: 25-35.
- 25 Lin JM, Brimmer DJ, Maloney EM, Nyarko E, Belue R, Reeves WC. Further validation of the Multidimensional Fatigue Inventory in a US adult population sample. *Popul Health Metr* 2009; 7: 18.

- 26 Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 1994; 121: 953-9.
- 27 Jason LA, Taylor RR, Plioplys S, Stepanek Z, Shlaes J. Evaluating attributions for an illness based upon the name: chronic fatigue syndrome, myalgic encephalopathy and Florence Nightingale disease. *American Journal of Community Psychology* 2002; 30: 133-48.
- 28 Lyall M, Peakman M, Wessely S. A systematic review and critical evaluation of the immunology of chronic fatigue syndrome. *Journal of Psychosomatic Research* 2003; 55: 79-90.
- 29 McKenzie R, O'Fallon A, Dale J, et al. Low-dose hydrocortisone for treatment of chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *Jama* 1998; 280: 1061-6.
- 30 Baschetti R. Investigations of hydrocortisone and fludrocortisone in the treatment of chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2263-4.
- 31 Cleare AJ, Miell J, Heap E, Sookdeo S, Young L, Malhi GS, O'Keane V. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome, and the effects of low-dose hydrocortisone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3545-54.
- 32 Blockmans D, Persoons P, Van Houdenhove B, Lejeune M, Bobbaers H. Combination therapy with hydrocortisone and fludrocortisone does not improve symptoms in chronic fatigue syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Am J Med* 2003; 114: 736-41.
- 33 Reeves WC, Lloyd A, Vernon SD, et al. Identification of ambiguities in the 1994 chronic fatigue syndrome research case definition and recommendations for resolution. *BMC Health Services Research* 2003; 3: 25.
- 34 de Lange FP, Kalkman JS, Bleijenberg G, Hagoort P, van der Meer JWM, Toni I. Gray matter volume reduction in the chronic fatigue syndrome. *Neuroimage* 2005; 26: 777-81.
- 35 Cho HJ, Skowera A, Cleare A, Wessely S. Chronic fatigue syndrome: an update focusing on phenomenology and pathophysiology. *Curr Opin Psychiatry* 2006; 19: 67-73.
- 36 Afari N, Buchwald D. Chronic fatigue syndrome: a review. *American Journal of Psychiatry* 2003; 160: 221-36.
- 37 Wilson A, Hickie I, Hadzi-Pavlovic D, et al. What is chronic fatigue syndrome? Heterogeneity within an international multicentre study. *Aust N Z J Psychiatry* 2001; 35: 520-7.