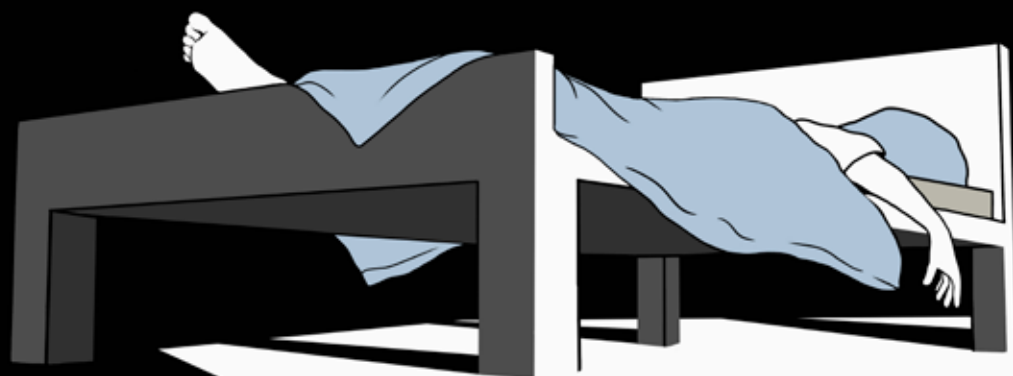


GEDRAGSTHERAPIE TER DISCUSSIE BIJ CHRONISCHEVERMOEIDHEIDSSYNDROOM

Controverses en misverstanden over CVS/ME

CVS/ME is een ziekte die hevig debat oproept. Over de diagnostische criteria, maar vooral over de behandeling met gedragstherapie. Dat het niet louter een psychologische aandoening is, daarover groeit eenstemmigheid.



Een wespennest, een slangenkuil. Daar heb ik me in begeven met die discussie over CVS/ME.' Zo ongeveer startte verzekeringsarts en MC-blogger Jim Faas een van zijn recente blogs over het chronische vermoeidheidssyndroom (CVS)/myalgische encefalomyelitis (ME). Daarin concludeerde hij dat er momenteel onvoldoende houvast is voor de behandeling met gedragsinterventies, zoals cognitieve gedragstherapie. En hij is niet de enige met twijfels over aard en behandeling van de ziekte. Daarom is een commissie van de Gezondheidsraad bezig met een nieuw advies dat komend jaar wordt verwacht. Die commissie zal zich ongetwijfeld ook buigen over de vraag wat de diagnostische criteria zijn waarmee CVS/ME kan worden vastgesteld. Want ook daarover is veel dispuut.

Een voorzet is er al: begin 2015 kwam een commissie van experts van het Amerikaanse Institute of Medicine (IOM) met nieuwe diagnostische criteria. Diagnose van de ziekte zou drie kernsymptomen moeten omvatten. Ten eerste: ingrijpend verslechterd dagelijks functioneren dat steeds gepaard gaat met intense vermoeidheid en minstens zes maanden aanhoudt. Ten tweede: fysieke, cognitieve en/of emotionele inspanningen verergeren deze symptomen steevast aanzienlijk; de zogenoemde postexertionele malaise: PEM. En dan zonder dat slaap – en dat is het derde criterium – daarop een herstellend en 'verfrissend' effect heeft. En van de volgende twee symptomen moet er op zijn minst één aanwezig zijn: cognitieve achteruitgang (problemen met concentratie en denken) of orthostatische intolerantie (symptomen verergeren in een staande en verbeteren in een liggende houding).

Commotie

De commotie waar Faas op doelde, was het gevolg van een heranalyse van de inmiddels beruchte PACE-trial (P.D. White e.a., The Lancet, 2011). De aanvankelijke resultaten daarvan wezen erop dat cognitieve gedragstherapie (cgt) en *graded exercise therapy* (GET) – waarbij CVS-patiënten worden aangespoord steeds iets meer te gaan bewegen – hun toestand verbeteren. De trial duurde vijf jaar en telde ruim zeshonderd deelnemers. In 2016 lukte het om na een lange rechtszaak de ruwe trialdata boven tafel te krijgen. Na heranalyse daarvan bleken de uitkomsten een stuk magerder: slechts ongeveer 6 procent van de deelnemers herstelde na gedragstherapie, ongeveer 4 procent na GET, zoals gemeten met de 'zes-minuten-wandeltest', die wordt gebruikt om het uithoudingsvermogen van patiënten objectief te beoordelen. Van de controlegroep, die geen extra gedragstherapie en/of bewegingstherapie had gekregen, was 3 procent hersteld. De cijfers komen van arts Mark Vink, tevens CVS/ME-patiënt (zie *kader*), die dat in verschillende publicaties liet zien. De Amerikaanse hoogleraar psychologie James Coyne (tot voor kort verbonden aan de Universiteit Groningen) sluit zich daarbij aan. Hij maakt zich behoorlijk druk over de methodologische tekortkomingen van de trial: 'Tijdens de trial is het scoren van de uitkomstmaten veranderd. Door deelnemers via een

nieuwsbrief op de hoogte te houden, was het onderzoek niet langer volledig geblindeerd. De data lieten bovendien zien dat een deel van de geïncludeerde patiënten al gedeeltelijk hersteld was (volgens de gehanteerde uitkomstmaten) op het moment dat de trial van start ging. Controles waren bovendien *'poorly matched'*, wat ertoe leidde dat non-specifieke placebo-effecten werden toegeschreven aan de behandeling.'

'Controles moeten net zoveel aandacht krijgen als de interventiegroep', verduidelijkt Vink. 'De laatste kreeg echter gedrags- en bewegingstherapie in zestien en zeventien sessies, de controlegroep kreeg slechts driemaal aandacht. Als je dan subjectieve uitkomstmaten gebruikt, heb je alleen al daardoor bias.' Volgens Coyne werden er bovendien patiënten toegelaten 'met milde of matige angststoornissen of depressieve klachten'. 'Nogal wat patiënten hadden geen PEM. Dan heb je per definitie niet met CVS te maken, maar met een ander ziektebeeld.'

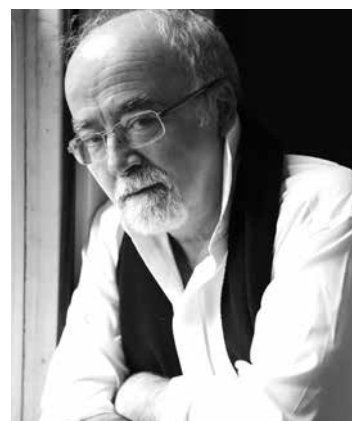
Palliatieve zorg

Coyne heeft ook meer algemene kritiek op hoe cognitieve gedragstherapie wordt opgevat. 'Die hoort volledig patiëntgeoriënteerd te zijn. Dat heb ik zelf zo geleerd van de bedenker: Aaron Beck. Dus: veel en goed luisteren naar de patiënt en pas dan vragen stellen: waar heb je last van? Waar zou je aan willen werken? In Europees onderzoek ligt te veel en te dwingende nadruk op *'false illness beliefs'*. Vink daarover: 'Gedragstherapie leert je niet alleen maar omgaan met een ernstige ziekte, maar vertelt je impliciet of expliciet dat er niks met je aan de hand is. En omdat je leert je klachten niet te zien als klachten van de ziekte, beantwoord je vragen daarover – in een onderzoekssetting bijvoorbeeld – negatief: je zegt geen klachten te hebben. Ik snap best dat subjectieve vooruitgang ook belangrijk is, maar je praat dan over palliatieve zorg, niet over genezing.'

Coyne: 'Als cgt of GET werken, dan is er geen sprake van CVS/ME; bij mensen met CVS/ME maken beide behandelingen de ziekte juist vaak erger.' Hij ontkent niet dat 'een ondersteunende vorm van psychotherapie' patiënten kan helpen de beperkin-

James Coyne:

'Te veel nadruk op false illness beliefs'



‘WETENSCHAPPERS EN ARTSEN ZITTEN OP HET VERKEERDE SPOOR’

Mark Vink was huisarts en verzekeringsarts, en is CVS/ME-patiënt. Hij brengt zijn dagen door in bed, in een verduisterde kamer waarin nauwelijks geluid doordringt: ‘Mijn ziekte begon met een longontsteking. Ik kreeg knallende hoofdpijn, en van de een op de andere dag was vijftien meter lopen een heel eind. Ik ging toch weer aan de slag als huisarts en had geen idee wat er met me aan de hand was. Mijn eigen huisarts was alleen maar geïnteresseerd in de vraag of ik moe was. Ik ben inmiddels twaalf jaar bedlegerig, maar nog geen dag moe geweest. De naam CVS is daarom bij dit ziektebeeld ook incorrect, veel patiënten zijn helemaal niet moe. Het duurt na geringe inspanning heel lang voordat mijn spierkracht weer terug is. Ik heb bij mezelf bloedmonsters genomen; na

geringe inspanning zijn mijn lactaatwaarden hoger dan de meeste topsporters ooit zullen bereiken. Ik veronderstel daarom dat er iets mis is met de energieproductie in mijn cellen. Ik heb nu de spierkracht niet meer om te zitten, te staan en te lopen. E-mails schrijf ik met een spraakprogramma; typen lukt niet meer. Aanvankelijk had ik geen last van licht en geluid, nu raak ik snel overprikkeld. Zelfs spreken en lezen worden dan een probleem. Mijn slaap-waakritme is omgedraaid: ‘s nachts slaap ik nauwelijks. Als je tegen artsen zegt dat je CVS/ME hebt, worden ze boos of vijandig, sommigen proberen je zelfs te vernederen. Patiënten zoals ik stellen zich maar aan, en zijn uit op ziektewinst. Allemaal onzin. Ja, er zijn dokters die de klachten wel serieus nemen.

Het probleem is alleen: vind ze maar eens. Als je zo lang ziek bent als ik, maakt de therapie niet uit, als die maar helpt. Als een therapie mij op een schaal van nul tot tien tot halverwege brengt, spring ik al een gat in de lucht. Daarom heb ik uiteraard ook cognitieve gedragstherapie geprobeerd. Maar de psycholoog stelde vast dat het bij mij niet werkte. Ik ben er alleen maar zieker van geworden. Zowel cgt als GET stimuleren je om steeds meer te doen – maar als je bij deze ziekte over je grens gaat, krijg je een terugval en hoe groter die is, hoe kleiner de kans dat je herstelt. Mijn terugval is nu twaalf jaar geleden. Ook een psychiater bood geen hulp: die bevestigde dat ik geen depressie had. Dat verbaasde mij niet, een kind van drie ziet het verschil tussen iemand met een zware

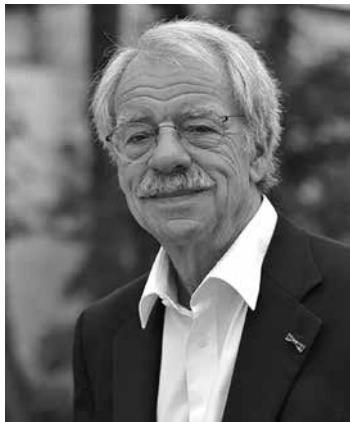
depressie en mij. Een depressieve, bedlegerige patiënt doet niets en zegt niets. Gelukkig heb ik veel hulp. Maar het feit dat ik hier al zo lang lig, betekent niet dat ik niet gemotiveerd ben om beter te worden en mijn onafhankelijkheid te herwinnen. Mijn conclusie is dat er momenteel helaas geen enkele behandeling is. Patiënten zoals ik hebben effectieve medicijnen nodig. Maar wetenschappers en artsen zitten op het verkeerde spoor. De epidemioloog John Ioannidis heeft gezegd dat wetenschappers en artsen het vanwege macht, prestige en eigenbelang maar moeilijk kunnen toegeven als blijkt dat ze hun hele loopbaan op het verkeerde paard gewed hebben. Hij heeft gelijk.’

gen van hun toestand te aanvaarden. Maar dat geldt niet alleen voor CVS/ME. ‘Ik heb veel kankerpatiënten begeleid: nooit heb ik enige verwachting gehad dat ik bij hen het ziektebeloop kon beïnvloeden door psychotherapie. Maar veel kankerpatiënten geven zichzelf de schuld van de ziekte, en daar kan cognitieve therapie wel iets aan doen. We kunnen enige invloed hebben op coping, op hoe een patiënt met zijn ziekte omgaat. Maar onthoud steeds dat de menselijke geest in zulke ernstige situaties slechts een klein aspect is van wat er aan de hand is. Het is een epifenomeen.’

Tweelingen

De gezaghebbende Amerikaanse Centers for Disease Control and Prevention (CDC) hebben de aanbeveling om cgt in te zetten bij CVS/ME inmiddels laten varen. Voor prof. dr. Jos van der Meer staat deze therapie als eerstekeusbehandeling, zoals ook vastgelegd in de Nederlandse richtlijn, nog fier overeind. Van

der Meer is internist en emeritus hoogleraar in Nijmegen en al sinds 1989 betrokken bij onderzoek naar en behandeling van patiënten met CVS/ME: ‘Van meet af aan is deze ziekte een mijneveld van controverses geweest, waar zich tal van mediocre onderzoekers in bewogen. Waartoe overigens de eerste auteur van de PACE-trial, Peter White, niet behoort: hem ken ik als degelijk en betrouwbaar. Ik zou daarom graag een onpartijdige beoordeling van de PACE-trial willen zien.’ Los daarvan is er wel degelijk ook goed onderzoek beschikbaar, aldus Van der Meer. ‘Meta-analyses daarvan laten zien dat honderden patiënten zijn geholpen met cgt, en dat die mensen geen psychiatrische aandoeningen hadden. De stand van zaken is nu: een subgroep van patiënten herstelt volledig van CVS dankzij gedragstherapie, de meerderheid voelt zich een stuk beter.’ Iedereen denkt nog te ‘cartesiaans’, constateert Van der Meer. ‘Terwijl ook bij “harde” ziekten de psyche een bepalende rol speelt. Maar zodra het over CVS gaat, moeten we de psyche



Jos van der Meer:

‘Cgt is
voorlopig nog
poor man’s
therapy’

blijkbaar buiten haakjes zetten. Eigenlijk zeg ik tegen patiënten: ik zou u graag een pilletje willen geven, maar dat kan ik niet vinden. De psycholoog heeft wel een behandeling. Is dat raar? Nee, want lichaam en geest zijn één.’

Hij wijst op een briljant opgezette trial door Dedra Buchwald en medewerkers. ‘Zij liet tweelingen slapen in een slaaplab, waarvan de één CVS had en klaagde over chronisch slechte slaap en de ander gezond was. Ze bleken precies dezelfde slaapcycli te hebben. Alleen de perceptie van de slaap was bij de CVS-patiënten anders. Zoiets zie je ook bij inspanningsonderzoek: mensen percipiëren dat ze uitgeput zijn. Wat gebeurt er? Er wordt melkzuur geproduceerd, die boodschap gaat naar de hersenen en die signaleren: ‘moe’. Bij CVS-patiënten gebeurt hetzelfde – mogelijk produceren ze iets meer melkzuur. Maar bij hen ontstaat op een of andere wijze op centraal niveau een amplificatie van dat signaal.’

Biochemie

Het brein, zegt Van der Meer, is niet een soort black box waar de psyche in huist: ‘Het is water, zouten, electriciteit, eiwitten, en vetbekleding. Ik bedoel: de psyche onttrekt zich niet aan de biochemie.’ En dus zijn ook hij en zijn team de afgelopen jaren op zoek geweest naar het fysiologische substraat van de ziekte. Zo stelde hij vast dat patiënten met CVS een verminderde hoeveelheid grijze stof hebben. ‘We hebben ook gekeken naar de rol van enterovirussen, het Epstein-Barr virus, we hebben tryptofaan-depletie onderzocht en recentelijk nog de rol van cytokinen via centrale remming van interleukine-1 met het middel anakinra – dubbelblind, placebogecontroleerd uitgevoerd. In alle gevallen was het effect nihil. We hebben veel replicatieonderzoek gedaan: talrijke uitkomsten bleken niet te kloppen. Goede *matched controls* – die in veel studies ontbreken – hebben ons gevrijwaard van foute conclusies. Nu is er Noors onderzoek gaande naar het effect van rituximab, een geneesmiddel dat B-lymfocyten uitschakelt. De uitkomst van de eerste, kleine trial is vreemd: pas zes maanden na stoppen met het middel werden positieve resultaten gezien. Ik ben niet overtuigd,

PRAKTIJKPERIKEL

AFSCHEID

Geachte dokter,

Mijn uitslag na de operatie is helemaal goed.

Ik ben ook aangekomen in een nieuwe periode in mijn leven.

Na twintig jaar ben ik van tandarts veranderd. Na tien jaar van kapster. En daar hoort de huisarts ook bij.

Na zeventien jaar wil ik u en de praktijk bedanken voor de goede zorgen.

Met vriendelijke groet,

Heeft u ook een perikel?

Stuur uw verhaal naar redactie@medischcontact.nl

maar wie weet: stel er kom een methodologisch degelijk onderzoek en dat geeft een groot effect, dan wil ik het wel geloven. Maar dan wil ik ook het mechanisme begrijpen. Overigens, ook dan blijft rituximab een naar middel dat patiënten feitelijk immunodeficiënt maakt.’

Medicijn

Het is niet ondenkbaar dat er op den duur toch een medicijn wordt gevonden. Van der Meer heeft een hypothese over wat het mechanisme zou kunnen zijn waarop een geneesmiddel zou moeten aangrijpen: ‘Stel je krijgt een virusinfectie. Daarmee ga je je monocyten veranderen, en kom je in een toestand van, zoals dat heet, “getrainde immuniteit”. Gevolg daarvan: meer cytokinen. Die kunnen vervolgens het brein bereiken en daar de microgliacellen epigenetisch veranderen, waardoor die ook meer cytokinen aanmaken. Je moet in dit hypothetische proces onderscheid maken tussen predisponerende, precipiterende en perpetuerende factoren. Die virusinfectie was een precipiterende factor – het had ook iets anders kunnen zijn – bij iemand met een bepaalde immunologische predispositie. En die gevoeligheid blijft bij de patiënt in stand, maar hoe dat weten we niet. Althans, we kennen de somatische factoren niet. Maar de psychische factoren kennen we wel. Daarom is cgt voorlopig nog de *poor man’s therapy*. ■

web

Gebruikte bronnen en artikelen vindt u onder dit artikel op medischcontact.nl/artikelen.