

Eindverslag van de revalidatieovereenkomst tussen het Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) met het Multidisciplinaire Diagnostisch Centrum voor het Chronische Vermoeidheidssyndroom (MDC-CVS) van het Universitair Ziekenhuis Leuven (UZ Leuven)/Universitair Psychiatrisch Centrum KU Leuven (UPC KU Leuven) – Artikel 2 §3 van de Revalidatieovereenkomst met multidisciplinaire diagnostische centra voor CVS.

Philippe Persoons¹, MD PhD, Liesbet Vanhoof², MA, Luscinda Aerts³, BA,

Maaïke Van Den Houtte⁴, PhD, Gert Peeters⁵, MA, Stephan Claes⁶, MD PhD

1. Coördinerend Arts MDC, 2. Verantwoordelijk Psycholoog-CGT MDC, 3. Administratief medewerkster MDC
4. psycholoog-statisticus KUL; 5. Operationeel Directeur UPC KU Leuven, 6. Diensthoofd Volwassenpsychiatrie
UPC KU Leuven

UPC KU Leuven

UZ Leuven

Contact:

Multidisciplinair Diagnostisch Centrum voor CVS

Administratief contactpersoon: Dhr. Gert Peeters, Operationeel Directeur

Contactadres: Z.org KU Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven

INHOUD

- Inleiding	5
- Deel 1. Context voor het rapport van het Multidisciplinair Centrum voor CVS	
o Internationale Evoluties en Controverses over ME/ CVS	10
o Het Chronisch Vermoeidheidssyndroom: stand van zaken	21
o De klinische Diagnose van CVS	48
o De behandeling van CVS	51
- Deel 2. Rapport van de gegevens verzameld door het MDC voor CVS	
I. Kwantitatieve data en interpretatie	57
II. Kwalitatieve data en interpretatie	97
- Besluit en Adviezen	137
- Referenties	143

Gebruikte afkortingen

ACR	American College of Rheumatologists
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AZS	Autonoom Zenuwstelsel
BPS	Biopsychosociaal
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CGT	Cognitieve Gedragstherapie
COI	Chronische Orthostatische Intolerantie
CVS	Chronisch Vermoeidheidssyndroom
CZS	Centrale Zenuwstelsel
FWO	Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek
GAD-7	Generalized Anxiety Disorder 7 items
GAS	Vergemeende Angststoornis
GET	Graded Exercise Therapy
GOT	Geleidelijke of Graduele Oefentherapie
GR	Gezondheidsraad
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HPA	Hypothalamische-Hypofysaire-bijnier as/Hypothalamic-Pituatary-Adrenergic axis
IOM	Institute of Medicine
KUL	Katholieke Universiteit Leuven
KvL	Kwaliteit van Leven
MDC CVS	Multidisciplinair Diagnostisch Centrum voor CVS
MDO	Multidisciplinair Overleg
ME	myalgische encefalomyelitis
MSLT	Multipele slaap latentie test

NIH	National Institutes of Health
NMH	Neuraal Gemedieerde Hypotensie
PACE	Pacing, graded Activity, and Cognitive behaviour therapy: a randomised Evaluation
PEM	postexertionele malaise
PHQ-15	Patient Health Questionnaire 15 items
PHQ-9	Patient Health Questionnaire 9 items
POTS	Posturaal Orthostatie
PSG	Polysomnografie
RIZIV	Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering
SAM	Stress Adaptatiemodel
SEID	Severe Exertion Intolerance Disease
SRS	Stressresponssysteem
UMC	Universitair Medisch Centrum
UPC	Universitair Psychiatrisch Centrum
UZ	Universitair Ziekenhuis

INLEIDING

Het multidisciplinair diagnostisch centrum voor het chronisch vermoeidheidssyndroom (MDC CVS) startte officieel in september 2014. Praktisch werden de eerste patiënten gezien in maart 2015. Het MDC CVS wordt gefinancierd door een RIZIV conventie die van bij het begin erg vernieuwend was. Er was aansturing door de eerste lijn voorzien en terugbetaling van de psychotherapeutische behandeling, Cognitieve Gedragstherapie (CGT). De RIZIV conventie was gebaseerd op de meest betrouwbare en beschikbare wetenschappelijke kennis over de diagnostiek en behandeling van CVS die op dat moment beschikbaar was. Elk centrum dat kon voldoen aan de vereisten van de conventie, mocht hierop intekenen.

Uiteindelijk was Z.ORG UPC KU Leuven samen met de UZ Leuven, het enige centrum dat de RIZIV conventie ondertekende. Het MDC CVS ging van start op de campus UZ Gasthuisberg in maart 2015. Patiënten uit heel België (vooral heel Vlaanderen, maar ook Wallonië) en zelfs uit Nederland meldden zich aan voor de noodzakelijke monodisciplinaire, diagnostische onderzoeken, na verwijzing door hun huisarts door middel van het vereiste “standaardverwijsformulier”. Op de dienst Algemene Inwendige Ziekten, werd een specifiek deel van de raadpleging voorbehouden voor patiënten die zich aanboden voor onderzoek naar onvoldoende verklaarde, chronische vermoeidheidsklachten en andere kenmerkende lichamelijke klachten (verantwoordelijk stafid: prof. dr. Daniël Blockmans). Wanneer geen behandelbare oorzaak van de vermoeidheid of een andere reden tot exclusie voor de conventie werd weerhouden, werd de diagnose van CVS onder voorbehoud gesteld. Op de dienst Psychiatrie-CVS werd nagegaan of er psychiatrische exclusiecriteria voor de conventie waren (verantwoordelijk stafid: prof. dr. Philippe Persoons). Zo nodig werd een consult gevraagd op Fysische Geneeskunde (verantwoordelijk stafid: dr. Peter Van Wambeke) en werd een fietsproef uitgevoerd, waarna een gericht advies gebeurde door een gespecialiseerde kinesitherapeut (dhr. Koen Bernar).

De uiteindelijke diagnose “Chronisch Vermoeidheidssyndroom” werd dan gesteld tijdens het multidisciplinaire overleg (MDO). Wanneer de patiënt geïncorporeerd werd in de RIZIV conventie, werd telkens individueel nagegaan of het aanbod van de conventie overeenkwam met de verwachtingen en de mogelijkheden van de betrokkene. Hiervoor bleef aandacht bestaan tijdens de opvolggesprekken met de psychologe-gedragstherapeute (mevr. Liesbet Vanhoof) en individueel contact bleef mogelijk tussendoor met de administratieve medewerkers (mevr. Karine Van den Eynde en nadien mevr. Luscinda Aerts) en was ook belangrijk voor patiënten.

Deze RIZIV conventie was in de eerste plaats een klinische conventie waarbij een gedegen diagnostiek en goede, persoonlijke zorg en begeleiding van de CVS patiënt, in samenwerking met de Eerste Lijn (de huisarts en de cognitief gedragstherapeut) op de eerste plaats kwam. Wij kregen de bijkomende opdracht om het werk dat we gedaan hebben te documenteren door middel van een aantal objectieve uitkomstmaten. In verband hiermee moeten een aantal beperkingen benoemd worden.

Er werden kwantitatieve zelfrapporteringsvragenlijsten gebruikt, waarvan in het verleden bij het gebruik in studies al een risico tot rapportage bias beschreven is (hoewel dit geminimaliseerd werd gezien het MDC CVS zelf niet verantwoordelijk was voor het geven van de therapie sessies).(1) Bovendien bestaat het risico dat het afnemen van episodische zelfrapportageschalen zonder dagboekgegevens niet altijd even betrouwbaar zijn bij deze patiënten met een chronische problematiek, omdat ze een bepaalde periode bevragen (bv. 1 week of 1 maand) en geen rekening houden met de typische schommelingen die zich voordoen in het ziekteverloop van CVS. Er werd vooraf geen formeel onderzoeksprotocol geschreven waarin “verbeter-” of “herstel-” criteria werden bepaald, wat men zou verwachten wanneer men het effect van een bepaalde interventie zou willen meten. Ten slotte, is het onmogelijk om voor een klinische conventie met een brede, heterogene populatie, zonder “normale” controlegroep, en waarbij patiënten individueel geadviseerd worden een bepaald klinisch pad te volgen, een echte “populatie-evaluatie” te doen. In een studie kunnen vooraf in- en exclusiecriteria bepaald worden die heel strikt opgevolgd moeten worden.

De evolutie van de patiënten werd ook kwalitatief geëvalueerd vanuit klinisch, cognitief-gedragstherapeutisch standpunt. Hierbij werd eerder nagegaan wat de evolutie was van de inzichten van de patiënten en werd hen gevraagd om hun evolutie subjectief te evalueren. Deze benadering laat toe om bij de individuele patiënt op te sporen wat de knelpunten zijn wanneer een stagnatie optreedt. Het revalidatieproces duurt gemiddeld 2 jaar en de begeleiding die we kunnen aanbieden stopt na 1 jaar. Het is dus van belang om de patiënt op dat moment ook iets concreet te kunnen meegeven. Het doel van deze kwalitatieve evaluatie is om precies dat te voorzien op een moment dat de patiënt een eventuele vooruitgang moet verderzetten en consolideren.

De metingen die worden voorgesteld mogen dus niet worden gelezen als de resultaten van een rigoureuus wetenschappelijk onderzoek dat een antwoord zal bieden op de controverse waarmee het PACE-onderzoek werd geconfronteerd in de afgelopen jaren. De RIZIV conventie werd in de eerste plaats opgevat als een klinisch zorgtraject waarbij de CVS patiënt centraal stond en waarbij we de kans hadden om ook een aantal metingen te doen, weliswaar zonder bijkomende biomedische parameters waarmee we bijvoorbeeld ziekte-ernst of klachten kunnen correleren.¹

Gezien de proefperiode afloopt op 31 augustus 2018, bieden wij nu dit finaal evaluatierapport aan zoals beschreven in artikel 2 §3 van de revalidatieovereenkomst tussen het Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) met het Multidisciplinaire Diagnostisch Centrum voor het Chronische Vermoeidheidssyndroom (MDC-CVS) van het Universitair Ziekenhuis Leuven (UZ Leuven)/ Universitair Psychiatrische Centrum Leuven (UPC Leuven). In dit evaluatierapport lichten we de huidige

¹ Naar aanleiding van de huidige RIZIV conventie is een FWO project aangevraagd voor 2019, vanuit de Katholieke Universiteit Leuven in samenwerking met de Universiteit Hasselt, met prof. dr. Lukas Van Oudenhove als hoofdonderzoeker, prof. dr. Kathleen Boogaerts als copromotor en vertegenwoordiger van de UHasselt, prof. dr. Philippe Persoons als copromotor en prof. dr. Omer Van den Bergh als copromotor. Indien dit FWO project wordt toegekend, kan het formeel wetenschappelijk onderzoek naar CVS/ME wel worden uitgebouwd, voortbouwend op de ervaring die we hebben opgedaan over verloop van de laatste 3 jaar. In het project zijn zowel een biomedisch luik als een psychosociaal luik ingeschreven.

wetenschappelijke stand van zaken van de kennis over CVS toe, alsook de diagnostiek en de huidige voorgestelde behandelmogelijkheden. Gezien de evolutie van het wetenschappelijk onderzoek in de laatste vier jaar niet stil stond, wordt bij de bespreking rekening gehouden met de laatste evoluties en internationale richtlijnen die intussen werden gepubliceerd.

Vervolgens worden de resultaten van de kwalitatieve en kwantitatieve metingen die verzameld werden op het MDC CVS. beschreven en besproken. Ten slotte bespreken we de sterktes van het huidige werkingsmodel en willen we een aantal suggesties doen met betrekking tot de toekomst van de huidige RIZIV conventie.

Deel 1.

**Context voor het rapport van het
Multidisciplinair Centrum voor CVS**

INTERNATIONALE EVOLUTIES IN HET ONDERZOEK EN CONTROVERSES OVER CVS/ME

SINDS DE OPSTART VAN DE CVS CONVENTIE

Sinds de opstart van het MDC voor CVS stond het onderzoek naar de pathofysiologie van CVS/ME niet stil. De financiering van het onderzoek naar CVS/ME nam bijvoorbeeld in de Verenigde Staten van Amerika (USA) significant toe, mede dankzij het “Open Medicine Foundation” project. Bovendien werden een aantal behandelrichtlijnen in onder andere het Verenigd Koninkrijk (VK) en Nederland herzien naar aanleiding van aanbevelingen die gedaan werden op basis van internationale ontwikkelingen en adviezen in verband met het gebruik van de diagnostische criteria en het niveau van wetenschappelijk bewijs waarop deze richtlijnen gebaseerd zijn. Wat volgt gebruikt deels het achtergronddocument van de Nederlandse Gezondheidsraad Nr. 2018/07A, waarin een aantal van de belangrijkste evoluties en controverses van 2015 tot 2017 werden samengevat, als leidraad.(2)

2015: het Institute of Medicine (IOM) en de term Systemic Exertion Intolerance Disease (SEID)

Een eerste belangrijke evolutie was de **formulering van de nieuwe casusdefinitie SEID**, waarbij er naast vermoeidheid vooral nadruk komt te liggen op **post-exertionele malaise (PEM)**. Bovendien adviseren het IOM en het Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) om de Oxford criteria voor chronische vermoeidheid niet meer te gebruiken als criteria voor inclusie van patiënten in onderzoek, omdat PEM geen deel uitmaakt van de Oxford criteria terwijl dit één van de basiskenmerken lijkt te zijn van CVS. Daardoor includeren de Oxford criteria ook patiënten met erg milde vermoeidheid wat betekent dat ze overmatig inclusief zouden zijn: bijna één derde van de algemene populatie zou volgens de Oxford criteria op een bepaald moment in aanmerking kunnen komen voor de diagnose “chronische vermoeidheid”.(3,4) Op die manier worden ook patiënten met depressieve symptomen of een depressieve stoornis, idiopathische vermoeidheid en andere aandoeningen die

gepaard gaan met vermoeidheid geïnccludeerd. De AHRQ wees erop dat studies die de Oxford criteria gebruikten om patiënten te includeren mogelijk een bias bevatten en dat er een oververtegenwoordiging zou kunnen zijn van patiënten met depressie en chronische idiopathische vermoeidheid. Het is bekend dat deze populaties goed reageren op cognitieve gedragstherapie (CGT) en oefentherapie, zoals “graded exercise therapy” (GET) of graduele oefentherapie (GOT). Hoewel kan worden verder gebouwd op de resultaten van de studies die gebeurden met de Oxford criteria, adviseerde het AHRQ om het niveau van bewijs (“level of evidence”) voor de effectiviteit van CGT en GOT bij CVS te verminderen.(5) Dit had ook in belangrijke mate te maken met de Britse PACE-studie die heel sterk doorwoog in het voordeel van CGT en GET als succesvolle behandeling voor CVS/ME patiënten.(6)

Het is echter van belang hierbij op te merken dat we binnen de conventie er nooit van uit gegaan zijn dat CGT (of GOT) een “genezende” (curatieve) functie zou hebben voor patiënten, maar wel dat het aangeboden kan worden om patiënten te helpen om te leren doseren, in het kader van hun revalidatie.

2015-2017: “PACE-gate”: controversie in verband met de “Pacing, graded Activity, and Cognitive behaviour therapy: a randomised Evaluation (PACE trial)” door White et al. Lancet 2011 (7)

PACE-trial: waarover gaat het? - 2011

Peter White, een prominent onderzoeker binnen het domein van CVS/ME en zijn PACE-onderzoeksgroep, publiceerden in 2011 in *The Lancet* de resultaten van een grote gerandomiseerde studie bij ambulante CVS/ME patiënten. De onderzoeksvraag was controversieel, niet in het minst omdat ze erg gepolariseerd gesteld werd: *“Eerder wetenschappelijk onderzoek toonde aan dat CGT en GET effectieve behandelingen kunnen zijn voor CVS, maar patiëntorganisaties hebben gerapporteerd dat deze behandelingen schadelijk kunnen zijn en verkiezen pacing en specialistische gezondheidszorg. Wij beoogden om de effectiviteit en veiligheid van alle vier behandelingen na te gaan”*.(7)

De onderzoekers concludeerden dat CBT en GET een veilige toevoeging waren aan de gewone specialistische medische zorg (NB. geen definitieve of alleenstaande behandeling), waardoor het uiteindelijke resultaat voor de patiënt na een jaar behandeling en opvolging een matige verbetering

kende op een aantal vlakken (o.a. vermoeidheidscores, lichamelijk functioneren, etc), in tegenstelling tot adaptieve pacing therapie (APT), wat volgens de onderzoekers geen effectieve toevoeging leek te zijn voor de standaardtherapie. Bovendien was er geen evidentie voor nadelige gevolgen voor CGT en GET. De PACE-onderzoeksgroep publiceerde op basis van deze onderzoeksgegevens nog diverse andere papers.(8–10)

PACE-trial: de open brieven, niet-aflatende kritiek – 2015-2017

Deze eerste paper van de PACE-trial veroorzaakte een storm van kritiek met open brieven aan *The Lancet* en het *Journal of Psychological Medicine*, waarin door tientallen wetenschappers gewezen werd op ernstige bias, onbeschaamde belangenvermenging en cruciale methodologische fouten. Patiëntenverenigingen, waaronder ook een Belgische vereniging (Belgium ME/CFS Association) uit de hele wereld onderschrijven de kritiek en ondertekenen mee de open brieven.

Naast het bezwaar tegen het gebruik van CGT en GET op zich als rehabilitatieve therapieën bij CVS en zeker bij ME, wanneer dit onderscheid gemaakt werd, was toegang tot de oorspronkelijke onderzoeksgegevens voor onafhankelijke analyse de voornaamste vraag. Dit werd op dat moment niet toegestaan door de onderzoekers. Daarnaast waren er andere punten van kritiek:

- **Vooraf bepaalde uitkomstmaten** voor verbetering en herstel die werden **gewijzigd tijdens het verloop van het onderzoek**. De uitkomstmaten voor verbetering en herstel worden meestal al wat arbitrair bepaald en het kan dus een groot verschil betekenen voor de mate waarin je resultaten positief zijn, wanneer je de waarde van deze maten wijzigt tijdens de studie.
- Onvoldoende informatie voor de deelnemers over **potentiële belangenconflicten** van onderzoekers (onder andere financieel, bv. Peter White werd hierbij persoonlijk gevisieerd in verband met zijn adviserende functie voor verzekeringsinstellingen), maar volgens critici was er omwille van de onmogelijkheid tot volledige blinding ook sprake van het “*researcher allegiance effect*” tegenover CGT en GOT. Dit effect kan natuurlijk ook een rol spelen

wanneer de verdedigers van bijvoorbeeld pacing onderzoek uitvoeren. Het is desalniettemin een terechte bezorgdheid.

- **Deelnemers werden tijdens het onderzoek geïnformeerd** over het verloop van het onderzoek door middel van nieuwsbrieven, wat het uiteindelijke resultaat van het onderzoek zou hebben kunnen beïnvloeden
- Bepaalde deelnemers scoorden al van bij het begin van de studie al **lager dan de afkapwaarde van “herstel”** op bepaalde primaire zelf gerapporteerde uitkomstmaten. Het spreekt voor zich dat deze patiënten dan ook op het einde van de studie een grote kans maakten om als “hersteld” beschouwd te worden.
- Hoewel de studie gerandomiseerd was, kon ze **onmogelijk geblindeerd** zijn, wat een bias zou kunnen betekenen voor de zelf gerapporteerde uitkomstmaten, waartoe de primaire uitkomstmaten bijna uitsluitend beperkt waren (NB. er bestaan echter geen echte objectieve uitkomst maten om “vermoeidheid”, vermoeibaarheid of PEM te meten; een uitkomstmaat als “afstand wandelen” correleert nauwelijks met de inschatting van de kwaliteit van leven of het functioneren van de patiënt, precies omdat het gaat om een fysieke en mentale/cognitieve vermoeidheid en vermoeibaarheid)

PACE-trail: 2016: een jaar vol beweging

In augustus 2016 wordt door de rechtbank beslist dat de *Queen Mary University of London* de **oorspronkelijke dataset van de PACE-studie vrij ter beschikking moet stellen voor analyse** door onafhankelijke groepen, zoals tegenwoordig de gewoonte is bij gegevens die voor wetenschappelijk onderzoek verzameld worden. De **PACE-onderzoeksgroep** zelf **bevestigden** in augustus 2016 hun **oorspronkelijke bevindingen** die gepubliceerd werden in *the Lancet* in 2011, na heranalyse van de gegevens volgens het oorspronkelijke onderzoeksprotocol. Een **andere onderzoeksgroep** die de oorspronkelijke datafile had opgevraagd en **analyseerde volgens het onderzoeksprotocol, vonden veel lagere herstelpercentages** dan deze gepubliceerd door de PACE-onderzoeksgroep in

2013.(11,12) Bovendien verdwenen de verschillen tussen de CGT- en GOT-groepen enerzijds en de controlegroep met enkel standaard medische zorg anderzijds. Uiteindelijk culmineerde deze emotionele en wat dogmatische discussie in een themanummer van het *Journal of Health Psychology* waarin een groep auteurs bijzonder kritisch zijn voor de PACE-studie, (1,12–24) *Petrie en Weinman* wezen er in hun publicatie in dit themanummer ook op dat het **tijd was om de discussie los te laten en verder te gaan met het onderzoek** naar etiopathogenese, pathofysiologie en behandeling.(16) Zij vermoedden dat de discussie gevoed werd door de alomtegenwoordige “*causale vraag*” en welke de meest aangewezen therapie zou zijn. Deze aspecten lagen vermoedelijk mee aan de basis van de verbeterde discussie en virulente reacties tegenover de PACE-onderzoekers. Steeds meer pathofysiologisch onderzoek wijst op een sterke betrokkenheid van **multipele, onderling communicerende fysiologische processen** en elke onderzoeker die zich bezig houdt met CVS zal bevestigen dat CVS/ME een **multifactorieel probleem**, zowel met betrekking tot de oorzaken (die we niet kennen), de uitlokkende en de onderhoudende factoren. Toch ervaren heel wat CVS patiënten nog steeds een gevoel van **stigmatisatie** dat versterkt wordt wanneer psychotherapie wordt aangeboden voor een aandoening waarvan de patiënt het gevoel heeft dat er een ernstige lichamelijke oorzaak aan de basis ligt en waarvoor een biomedische behandeling meer aangepast lijkt. Bovendien voelt **oefentherapie vaak erg contra-intuïtief** aan en kan dit bovendien **niet altijd aangewezen** zijn. Het **dualistische**, basale cartesiaanse denken blijft ook bij veel mensen aanwezig. Hierbij gaat men ervan uit dat een aandoening ofwel een fysieke oorzaak heeft, ofwel psychogeen is. Meestal is de waarheid oneindig veel complexer en is het van belang om een breed gamma van behandelingen aan te bieden, waarbij er een combinatie wordt aangeboden van gedragsmatige veranderingen, indien mogelijk medicatie en psychosociale ondersteuning (*een biopsychosociale aanpak*). Een mooi voorbeeld hiervan is de cardiale revalidatie na een acuut myocardinfarct, waar al deze aspecten terecht aandacht krijgen. Ook voor een complexe problematiek als CVS/ME is een dergelijke aanpak essentieel. Bovendien sluit de ene aanpak en onderzoek naar het effect van bijvoorbeeld CGT, het andere onderzoek niet uit. Wetenschappelijke kennis groeit incrementeel en op dit moment zijn er geen andere interventies waarvoor enig effect is

aangetoond bij CVS/ME. Een **open wetenschappelijke discussie hierover is gezond en noodzakelijk**, maar er blijven meer studies nodig om meer klaarheid brengen over het effect van psychotherapie, GOT en Adaptive Pacing Therapy bij CVS/ME. Parallel hiermee moet ook het biomedisch onderzoek aandacht krijgen om ook zicht te krijgen op de onderliggende biologische mechanismen van de pathologie. Het uiteindelijke doel is het verbeteren van de klachten, van de kwaliteit van leven en het functioneren van de patiënten met CVS/ME.(16)

PACE-gate heeft onbedoeld en onterecht heel wat schade toegebracht aan de geloofwaardigheid van CGT en GOT als mogelijke therapeutische opties bij CVS/ME en vooral aan het multidisciplinaire, biopsychosociale onderzoek, diagnose en benadering/behandeling bij patiënten met CVS/ME. Plots had iedereen de mond vol van het “biomedisch” denken en onderzoek, alsof dit een gloednieuwe term was die zou leiden naar diagnostische biomerkers (eindelijk bewijs van een échte ziekte), die de oorzaak van CVS/ME zou aantonen en bovendien de verschillende subcategorieën zou uitklaren en onderscheiden en die een biomedische behandeling, mogelijk onder vorm van een infuus tijdens een dagverblijf in het ziekenhuis (zie rituximab, zie verder), met blijvende effecten voor ernstig zieke mensen.

Een duidelijke keuze voor investeren in biomedisch onderzoek naar CVS/ME vanaf 2017

Australië bijt de spits af door een **grote subsidie** ter beschikking te stellen ten voordele van **biomarker onderzoek** voor het ontwikkelen van een diagnostische test voor ME/ CVS binnen 5 jaar, wat niet evident zal zijn gezien de grote heterogeniteit binnen de populatie en gezien er nog geen mondiale consensus bestaat over de criteria voor CVS/ME en of ME en CVS verschillende entiteiten zijn.

In het voorjaar van 2017 krijgt het **biomedisch onderzoek naar CVS/ME** in de *USA* een **forse injectie van onderzoeksfondsen via de National Institutes of Health** (de NIH voort een verhoging door met bijna een factor 3, wat significant is gezien de algemene vermindering van de onderzoeksbudgetten onder president Trump). De nadruk moet liggen op het ontrafelen van de oorzaken en het ontwikkelen van effectieve preventie- en behandelstrategieën.

Onder impuls van patiënten, hun naasten en hun hulpverleners, worden in **Noorwegen vier onderzoeksprojecten geselecteerd die een forse financiering krijgen toegekend**. Twee onderzoekers uit Noorwegen hadden ook hoopvol nieuws gebracht in de afgelopen jaren met een mogelijke medicamenteuze behandeling van CVS/ME door toediening van het **middel rituximab** dat in een aantal patiënten en **preliminaire studies spectaculair gunstige effecten** leek te hebben.(25) In 2017 bleek echter dat de dubbel-blinde, gerandomiseerde klinische studie met rituximab in vergelijking met placebo bij 152 patiënten geen statistisch significant verschil opleverde. Alle **verdere trials** en de verdere ontwikkeling **van rituximab als mogelijke behandeling bij CVS/ME werd stopgezet in november 2017**.

De CDC past zijn criteria aan na 23 jaar in juli 2017

De Centers for Disease Control and Prevention (CDC) neemt de diagnostische criteria van het SEID over op hun website, zoals ze werden gedefinieerd door het IOM in 2015.(26) Op hun website schrijven ze ook dat er geen behandeling “goedgekeurd” is voor ME/ CVS, maar dat sommige symptomen behandeld of gemanaged kunnen worden. CGT of GOT worden niet meer vermeld als behandelopties die aan de patiënt kunnen worden aangeboden. In het kadertje over PEM staat wel dat doorgedreven aerobe trainingsschema’s niet aangewezen zijn voor CVS/ME patiënten, gezien zij dit niet verdragen. Professionele counseling wordt ook nog vermeld als mogelijkheid om copingstrategieën in verband met de ziekte te verbeteren. Er wordt geen specifieke therapievorm vermeld.

Het Verenigd Koninkrijk beslist tot herziening van de NICE richtlijnen over CVS/ME in 2017

De CVS/ME richtlijnen van het National Institute for Health and Care Excellence (NICE) bestonden al sinds 2007. Hierin staan CGT en GOT centraal als behandeling. Er wordt benadrukt dat er geen bekende farmacologische behandeling bestaat voor CVS/ME. In **2017** werd beslist om een aantal belanghebbenden samen te brengen, omdat *“the strong message from stakeholders was that the continuing debate about the causes of this condition and the best approach to treatment argued for a*

review of the current guideline.” De **adviesraad voor de nieuwe richtlijnen** zal bestaan uit ervaringsdeskundigen, hun mantelzorgers, mensen uit de (para-)medische sector die hen behandelen en ten slotte de verzekeringsinstellingen. Het proces zal gebaseerd zijn op wetenschappelijk bewijs en op verworven inzichten.

Kernadvies van de Nederlandse Gezondheidsraad over ME/ CVS, 2018 (27)

Aanleiding van een nieuw advies van de Gezondheidsraad

Al in 2013 werd door de *Groep ME-Den Haag* een burgerinitiatief “*Erken ME*” (met 54,000 handtekeningen, wat noodzakelijk is voor behandeling in de Tweede Kamer van Nederland) ingediend, met als doel myalgische encefalitis te erkennen als een “biomedische neuro-immuunziekte”, waarvoor diagnostiek en biomedische behandeling conform de Internationale Consensus Criteria van Carruthers e.a.(28) (zie ook verder, tabel 1) noodzakelijk zijn. ME en CVS dienden als 2 verschillende aandoeningen te worden erkend en de opleiding van medici diende conform te worden hervormd. Bovendien zou dit ook implicaties hebben voor het verzekeringsgeneeskundig protocol. Dit burgerinitiatief werd initieel niet ontvankelijk verklaard omdat in 2012 al een reactie was geweest op burgerbrieven dat “*het erkennen van ziekten in zijn algemeenheid geen overheidstaak was*”. Na een gesprek in 2014 van de Tweede Kamercommissie met de *Groep ME-Den Haag*, werd beslist om de Gezondheidsraad om advies te vragen. Dit kernadvies over CVS/ME is hiervan het resultaat en de conclusies en de aanbevelingen zullen kort besproken worden. Vanwege de ME-patiënten kwam er ook onmiddellijk kritiek die gepubliceerd werd in een aparte bijlage. Alle relevante teksten zijn terug te vinden online via deze link: <https://www.gezondheidsraad.nl/nl/taak-werkwijze/werkterrein/optimale-gezondheidszorg/mecvs>

De commissie die antwoordde op de gestelde vragen, verbreedde het voorwerp van de vragen van myalgische encefalomyelitis naar ME én CVS, waarmee ze eigenlijk voorbij gingen aan de oorspronkelijke vraag om ME te erkennen als afzonderlijke nosologische entiteit die onderscheiden moet worden van CVS. De commissie concludeerde dat er onvoldoende wetenschappelijke basis bestond om

ME en CVS van elkaar te onderscheiden en dat ME/CSV of CSV/ME vaak als overkoepelende termen gebruikt werden. Het uitgangspunt van de commissie was ook het IOM rapport van 2015, waarin de nieuwe term SEID werd geïntroduceerd.

Conclusies van het kernadvies

De **conclusies van de commissie van de Nederlandse Gezondheidsraad** waren de volgende:

- ME/CVS is een **ernstige, chronische multisysteemziekte** met een **substantiële impact** op het functioneren en de kwaliteit van leven van de patiënten.
- Er blijft **onduidelijkheid over de etiologie, en specifieke diagnostiek en een oorzakelijke behandeling**.
- **Wetenschappelijk onderzoek** is noodzakelijk naar deze aspecten
- De **diagnose moet intussen wel – bij exclusie – gesteld** worden aan de hand van **één set** van **criteria**: de commissie raadde aan om ook de **IOM criteria van 2015** te hanteren (**SEID**)
- Ziekteverschijnselen van ME/CVS **patiënten moeten serieus genomen** worden en **optimaal behandeld** worden
- Bij **beoordeling van aanspraak op uitkeringen en voorzieningen** dienen hun functionele **beperkingen volledig erkend** te worden

Adviezen van de commissie van de Gezondheidsraad aan de verschillende stakeholders

- **Bijkomend wetenschappelijk onderzoek** naar de oorzaken, de diagnostiek en de behandeling met **meer nadruk op biomedisch onderzoek**, met aansluiting bij het internationale onderzoek (in de vorige richtlijn was echter wel degelijk multidisciplinair, biopsychosociaal onderzoek geadviseerd) – Advies aan minister
- Onderzoek **richten op**, maar niet noodzakelijk beperken tot
 - Onderbouwen **diagnose/subdiagnose ME/CVS** – epidemiologisch – extreme fenotypes
 - **Ontstaan/oorzaak ME/CVS**
 - **Behandeling ME/CVS** – onderzoeken nieuwe behandelopties

- **Verbeteren van zorg** voor ME/CVS patiënten door het aanpakken van vooroordelen en onwetendheid bij zorgverleners in contacten met patiënten. – advies aan verantwoordelijken voor opleiding en bij- en nascholing van zorgverleners in Nederland
 - Voorzien van opleiding over ME/CVS als ernstige, chronische multisysteemaandoening
 - Belang van juiste aanpak onderwijzen
- **Innovatieve zorg** in de universitaire medische centra voor ME/CVS patiënten – advies aan UMC's en landelijke zorgverzekeraars
 - Oprichten van **gespecialiseerde poliklinieken** met een aangepast zorgnetwerk en gekoppeld aan onderzoeksgroepen die gericht zijn op ME/CVS, in samenwerking met patiëntvertegenwoordigers, de tweede lijn, de eerste lijn, andere zorgverleners, etc. Deze poliklinieken zijn waardevol, zelfs zonder grote doorbraken op vlak van oorzaken, diagnostiek en behandeling, mits correcte aanpak, correcte diagnostiek en een inclusieve, positieve attitude tegenover de ME/CVS patiënt. Het dient hier te gaan om gespecialiseerde, goed opgeleide artsen met up to date kennis.
- Afzien van CGT of GOT werd in Nederland bij ME/CVS patiënten vaak gezien als inadequaat herstelgedrag of als “*medisch verwijtbaar*”: advies aan de **medische beoordelaars** in het kader van de arbeidsongeschiktheidsverzekeringen
 - Erken dat **ME/CVS een ernstige aandoening** is met ernstige functionele beperkingen
 - de keuze van de patiënt om **geen CGT of GOT te doen is NIET HETZELFDE als “niet adequaat herstelgedrag”**. Daarvoor is onvoldoende wetenschappelijk bewijs voor de werkzaamheid van deze therapieën.

Wat met CGT en GET?

CGT

Vanuit het wetenschappelijk onderzoek en de ervaringen van patiënten en zorgverleners is CGT een goede therapeutische mogelijkheid bij een deel van de patiënten. Vanuit de RCT's is het echter onduidelijk welk deel. Het gaat in ieder geval niet om de groep ME/ CVS patiënten met de meest ernstige vorm van de aandoening (zetel-bed gebonden) gezien zij niet kunnen deelnemen aan de therapie en dus uitgesloten werden van de studies. CGT mag ook niet aangeboden worden als een “*eenheidsworst*” voor iedereen en altijd hetzelfde protocol, want dan is de kans op schade reëel, met verslechtering tot gevolg.² Dit betekent echter niet dat het kind met het badwater moet worden weggegooid.

GET

Op basis van de huidige stand van het wetenschappelijk onderzoek, ziet de commissie geen reden om GOT nog aan te bevelen in Nederland voor CVS/ME. Het wetenschappelijk bewijs voor de werkzaamheid was al beperkt, de patiënten werden in de meeste onderzoeken geselecteerd op basis van de gecontesteerde “Oxford criteria” en het enige onderzoek met de Fukuda criteria was negatief. Bovendien ondervonden een aantal ME/ CVS patiënten schade van GOT.

² het Nederlandse “deconditioneringsmodel” dat bij ME/ CVS gehanteerd wordt is inderdaad erg gericht op het aanpassen van cognities en gedrag en houdt te weinig rekening met de specifieke situatie van de CVS/ME patiënt (i.e., er wordt uitgegaan van de hypothese dat de klachten in stand worden gehouden door ineffektieve gedachten zoals “ik ben moe en als ik mij inspan neemt de vermoeidheid toe, dus zal ik maar rusten; dit zou dan volgens dit model leiden tot deconditioneren en een verhoogde attentional bias voor lichamelijke klachten). Om de conditie opnieuw op te bouwen was er onder andere een geforceerde opbouw van lichamelijke activiteit, zonder rekening te houden met PEM die centraal staat bij CVS/ME patiënten, wat leidde tot een terugval, tenzij het ging om patiënten met een depressie of idiopathische vermoeidheid. Het Nederlandse model werd in België bij de opstart van het MDC voor CVS, kaderend in de CVS conventie nooit gehanteerd.

HET CHRONISCH VERMOEIDHEIDSSYNDROOM: STAND VAN ZAKEN

Vermoeidheid is een veel voorkomende klacht die vermeld wordt in ongeveer een kwart van de consultaties bij huisartsen.(29) Bij een beperkt deel van deze patiënten is deze vermoeidheid bijzonder ernstig, invaliderend, chronisch en gaat ze gepaard met diverse andere systemische klachten. De vermoeidheid kan niet verklaard worden door een opspoorbare of behandelbare onderliggende medische of psychiatrische aandoening en de kwaliteit van leven en het functioneren van de patiënt wordt heel fors aangetast. In dat geval kan het gaan om patiënten met het Chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS), de patiënten die door de overeenkomst tussen het multidisciplinaire centrum voor CVS en het RIZIV bedoeld werden (art. 1 van de conventie). CVS is een chronische, multi-systemische, invaliderende aandoening met een sterke aantasting van het functioneren en de kwaliteit van leven van de patiënten, vaak in ernstiger mate dan de graad van aantasting bij patiënten met andere chronische aandoeningen, zoals bijvoorbeeld multiple sclerose.(30) De precieze etiologie is onbekend.

Definitie van CVS

CVS is een controversieel onderwerp, niet in het minst omdat het begrip vaak niet voldoende scherp omschreven is en omdat er geen meetbare biomerkers of “*objectiveerbare manieren/onderzoeken*” bestaan om CVS “*objectief*” vast te stellen of de aanwezigheid ervan te “*bewijzen*”. Bovendien staat het syndroom bekend onder verschillende termen, wat de situatie niet gemakkelijker maakt. Het loont de moeite om deze termen kort van naderbij te bekijken en de rationale erachter te exploreren.

Terminologie van CVS: De bomen in het bos

Voor de conventie werd gekozen om de term “het *Chronisch Vermoeidheidssyndroom*” te gebruiken en CVS te definiëren volgens de criteria van de “Centers for Disease Control and prevention” (CDC, zie tabel 1)).(31) De nadruk lag hierbij op langdurige, invaliderende vermoeidheid en functionele

beperkingen. CVS wordt soms ervaren als een te veralgemenende term en te alomvattend. Bovendien wordt door sommige auteurs beweerd dat personen met CVS een subgroep van patiënten zou zijn met een minder ernstige vorm van de aandoening. Bijkomend onderzoek is echter nodig om eventuele subgroepen te onderscheiden.

In de internationale literatuur worden de termen CVS en *myalgische encefalomyelitis (ME)* meestal samen gebruikt (CVS/ME). De term ME is gebaseerd op een vermoeden van klinisch significante inflammatie van het centrale zenuwstelsel (CZS, i.e. de hersenen en het ruggenmerg) die een rol speelt in de etiopathogenese van de symptomen van spierpijn en vermoeidheid.(32) Dit eenduidige, oorzakelijke verband kon nog niet worden aangetoond. Recent pathofysiologisch onderzoek vond wel een licht verhoogde inflammatoire activiteit in het CZS die correleerde met de ernst van de symptomen bij patiënten met de ernstigste vorm van CVS/ME.(33) Een associatie zegt echter niets over het oorzakelijke verband. Hiervoor is prospectief onderzoek nodig. CVS en ME worden vaak als elkaars synoniemen gebruikt, hoewel dit ter discussie staat. Sommige auteurs maken een onderscheid tussen ME en CVS als aparte entiteiten, wat nog niet gevalideerd is.(28,34) Wel staat vast dat de CVS/ME populatie een heel heterogene populatie is, waarbij milde, matige en ernstige vormen kunnen onderscheiden worden.

De Wereld Gezondheidsorganisatie (WHO) klasseert CVS en ME onder de categorie “Andere stoornissen van het CZS” in de ICD-11. CVS/ME is **geen psychiatrische aandoening** en wordt dan ook **niet weerhouden in de Diagnostic and Statistical Manual 5th edition (DSM-5, (35))**.

Het Institute of Medicine (IOM, nu de *Health and Medicine Division van de National Academies*) stelde een nieuwe naam voor in een rapport van 2015 (*Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an illness*) (36), waarbij het comité erkende dat zorgverleners bij CVS/ME patiënten er te gemakkelijk van uit gingen dat “*het allemaal in hun hoofd zat*” en dat het niet om een “*echte lichamelijke aandoening ging*”. Het IOM stelde “*Severe Exertion Intolerance Disease*” of *SEID* voor en beschreven dit als “*een ziekte die gekarakteriseerd wordt door ernstige vermoeidheid, cognitieve*

disfunctie, slaapstoornissen, autonome manifestaties, pijn en andere symptomen die toenemen door elke vorm van inspanning.”

Tabel 1. Vergelijking van symptomen volgens de verschillende gangbare definities, aangepast naar Haney et al. (26)

SYMPTOMEN	CVS Oxford	CVS CDC	ME/CVS Herziene Canadese	SEID - IOM	ME internationaal)
	<i>Sharpe et al. 1991 (3)</i>	<i>Fukuda et al 1994 (31)</i>	<i>Jason et al, 2010 (37)</i>	<i>Haney et al, 2015 (26)</i>	<i>Carruthers et al, 2011 (28)</i>
Algemeen lichamelijk					
Vermoeidheid	≥ 6 maand of > 50%	≥ 6 maand	≥ 6 maand	X†‡	
Plots begin of nieuw type	X			X†‡	
Beperking van het dagelijks functioneren	X			≥ 6 maand X†‡	
Neurologisch/Neurocognitief					
Spierzwakte			X		
Spierpijn		X#			X**
Postexertionele malaise		X#	X	X†	X**
Nieuw type hoofdpijn		X#			
Artralgie (verspringend)		X#	X		X**
Slaapstoornissen		X#	X	X†	X**
Geheugen of andere cognitieve Sx	X	X#	XII	X§§	X**
Neurologische – neuropsychiatrische Sx					X**
Onevenwicht					
Ontregeling lichaamstemperatuur					XΔΔ
Neuroendocrien/immunologisch					
Autonome disfunctie			X***		
Koorts of koude rillingen					
Keelpijn (zonder roodheid)		X#			
Pijnlijke lymfeklieren		X#			
Neuroendocriene disfunctie			X***		
Immunologische manifestaties			X***		X†††
Beperking andere systemen					
Cardiovasculair				X†/‡‡‡	XΔΔ
Pulmonair					XΔΔ
Gastrointestinaal					X†††
Genitourinair					X†††

CVS: Chronisch Vermoeidheidssyndroom; CDC: Centers for Disease Control; ME: myalgische encefalomyelitis; SEID: systemic exertion intolerance disease; IOM: Institute of Medicine; Sx: symptomen †: alle 3 noodzakelijk; ‡: beperking in functioneren, vermoeidheid en nieuw begin geïnccludeerd als 1 van de 3 noodzakelijke symptomen; #: vier of meer symptomen zijn gelijktijdig aanwezig gedurende ≥ 6 maanden; II: minstens 2 cognitieve symptomen; §§: minstens 1 van de 2 zijn noodzakelijk; **: minstens 1 symptoom van 3 van de 4 symptoomcategorieën (neurocognitief, pijn, slaap, neurosensorisch/motorisch); ΔΔ: ten minste 1 energieproductie/-transport beperking (cardiovasculair, pulmonair, thermostatisch, temperatuur); ***: minstens 1 symptoom van 2 van de categorieën van autonome, neuroendocriene en immuunmanifestaties; ‡‡‡: met name orthostatische intolerantie; †††: ten minste 1 symptoom voor ≥ 3 categorieën van immunologische, gastrointestinale en genitourinale beperkingen.

SEID is op dit moment nog niet opgepikt door de klinische en de wetenschappelijke gemeenschap, omdat de criteria niet zijn voorgesteld vanuit onderzoek en ook onvoldoende gebruikt zijn in onderzoek. Nieuw bij de term SEID is dat er gesproken wordt over “ziekte” en dat de nadruk ligt op post-exertionele malaise (PEM).

Criteria voor de diagnose van CVS

Bij het benoemen van de aandoening hoort ook het bepalen van diagnostische criteria om de aandoening te weerhouden. Tabel 1 geeft een overzicht van de meest gangbare casusdiagnoses met hun criteria voor CVS, CVS/ME en ME (aangepast, voor een volledig overzicht, zie Haney et al. (26)). Hierop kunnen onderzoekers en clinici zich baseren. Anderzijds kan de afwezigheid van een consensus over welke diagnostische criteria gebruikt moeten worden, ook leiden tot een verwarring, zeker voor clinici. Dit kan uitstel van diagnose voor de patiënt tot gevolg hebben.

De laatst bijgekomen diagnostische criteria zijn die van het IOM voor SEID. Deze criteria werden opgesteld omdat er na literatuuronderzoek onvoldoende wetenschappelijke basis bleek te zijn om CVS/ME patiënten op een specifieke en sensitieve manier te onderscheiden op basis van welbepaalde symptomen.

De Oxford criteria voor CVS zijn de oudste criteria die in de tabel vermeld worden. De criteria zijn relatief beperkt en een belangrijke kritiek is steeds geweest dat er te veel overlap zou kunnen zijn met andere syndromen zoals een onvoldoende behandelde depressieve stoornis, waar een nieuw type (langdurige) vermoeidheid of vermoeidheid met een reductie in het functioneren van meer dan 50% een veel voorkomende klacht is. Bovendien zijn cognitieve klachten bij de meerderheid van depressieve patiënten aanwezig.(38) De Amerikaanse Agency for Healthcare Research and Quality ([AHRQ - CVS](#)) heeft geadviseerd om de Oxford criteria niet meer te gebruiken om patiënten te selecteren voor verder onderzoek. Omdat veel onderzoek naar het effect van cognitieve gedragstherapie (CBT) en graduele oefentherapie (GOT), met name de PACE studie, gebeurde met patiënten die geselecteerd werden op basis van deze Oxford criteria, concludeerde het AHRQ dat dit zou betekenen dat er een afname was

van het niveau van wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit van CBT, andere psychotherapieën en GOT.(5)

De CDC criteria van 1994 zijn de criteria die gebruikt werden in de conventie en zijn de meest gebruikte criteria binnen het onderzoek. Daarnaast werden ter illustratie ook nog de herziene Canadese criteria voor CVS/ME en de Internationale Consensus Criteria (ICC) voor ME van Carruthers et al. toegevoegd (tabel 1). De Canadese Consensuscriteria voor CVS/ME nemen naast de verwachte symptomen, ook een aantal symptomen op die patiënten heel regelmatig formuleren en die geplaatst kunnen worden in het kader van de pathofysiologische bevindingen in het autonome systeem, het neuro-endocriene systeem en het immuunstels. Het is opvallend dat voor de diagnose ME volgens de ICC de symptomen “vermoeidheid” en “de duur van 6 maanden” in de criteria niet aanwezig moeten zijn. Het was de bedoeling van de ICC om de definitie van ME te verduidelijken door symptoom categorieën te formuleren, zoals “Neurologische verstoring”, “verstoring van de energieproductie en -transportsysteem”, “immunologische verstoring”, etc. De symptoomcategorieën lijken echter niet steeds te worden ondersteund door gemeenschappelijke pathofysiologische mechanismen.(4)

Onze klinische ervaring leerde ons dat de meeste CVS patiënten die we onderzochten ook voldeden aan de herziene Canadese criteria voor CVS/ME en de SEID criteria. Er wordt soms gesuggereerd dat patiënten met ME ernstiger ziek zijn dan personen met CVS. Er zijn een aantal studies gedaan die de verschillende criteria met elkaar vergelijken en de resultaten zijn niet eenduidig.(30,39) Wat wel een consistente bevinding lijkt te zijn, is dat patiënten met de co-morbiditeit CVS-fibromyalgie een ernstiger ziektebeeld hebben.(30)

Zoals de Nederlands Gezondheidsraad adviseert in zijn advies over ME/ CVS, is het belangrijk dat er een diagnose gesteld wordt als er een vermoeden is. De afwezigheid van een consensus over een casusdefinitie mag niet leiden tot uitstel van een correcte differentiële diagnostiek en een eventuele verwijzing.

Er wordt door een aantal patiëntenverenigingen en een aantal auteurs gepleit om voor de diagnose, de behandeling en het onderzoek van (CVS)/ME een louter “biomedisch” standpunt in te

nemen.(32,40) De recente pathofysiologische bevindingen en het baanbrekende onderzoek van onder andere de groep van Stanford betekenen allicht een grote vooruitgang in de onderliggende processen die een rol spelen in het blijven voortduren van CVS. Een louter biomedische aanpak bij een ernstige, chronische ziekte als CVS/ME, zou echter een grote stap terug beteken, naar de tijd voor 1977, wanneer George Engel ons erop attent maakte dat elke aandoening een sociale, psychologische en gedragsmatige dimensie heeft.(41) Het nieuwe millennium heeft quasi voor alle disciplines (oncologie, gastro-enterologie, endocrinologie, etc.) gespecialiseerde psychologen en verpleegkundigen op de vloer zien verschijnen. Kwaliteit van leven, co-morbiditeit van psychologische en psychiatrische aandoeningen en het sociale leven van de patiënt werd door de medische hulpverleners en de patiëntenverenigingen steeds meer centraal gezet. Het zou dan ook paradoxaal zijn om de biopsychosociale aanpak bij CVS/ME met 40 jaar terug te draaien.

Prevalentie van CVS

De prevalentiecijfers kunnen sterk schommelen, afhankelijk van de methodologie, de diagnostische criteria die gebruikt werden en van de bestudeerde populatie (algemene populatie, eerste lijn, etc.). Wanneer de diagnostische criteria volgens de CDC criteria gebruikt worden (31), kan de prevalentie schommelen van 0.2%-0.4% tot 2.5%, maar de variabiliteit is bijzonder groot, zeker wanneer de patiënten zelf gevraagd worden om symptomen te scoren.(42–44) Een conservatieve schatting van het aantal personen met CVS in België zou het cijfer op 20.000 à 30.000 patiënten brengen. De geschatte jaarlijkse incidentie wordt geschat op 0.015%.

CVS komt tot 3x vaker voor bij vrouwen dan bij mannen (75% bij vrouwen tegenover 25% bij mannen) en er zijn typisch 2 “piekleeftijden” van begin van de aandoening, met name tijdens de adolescentie en tussen de 35 en de 45 jaar.(45)

Er is weinig bekend over de epidemiologie bij kinderen en adolescenten. ME/CVS is wereldwijd endemisch in deze populatie en de eerste leeftijdspiek die vermeld werd lijkt te vallen tussen 11 en 19 jaar. Ook bij kinderen en jongeren is de geslachtsratio hoger bij meisjes dan bij jongens (3 à 4/1).(46)

Ongeveer 50% van de patiënten heeft nood aan gespecialiseerde zorg en bijna altijd is er een ernstige stoornis in het functioneren.

Typische ziekteverschijnselen van CVS/ME

Patiënten met CVS/ME vertellen een heel kenmerkend verhaal waarin telkens dezelfde symptomen terugkeren. Het is de moeite om deze symptomen van naderbij de te bekijken en deze niet louter te laten bestaan uit een lijstje van criteria, zoals de “Fukuda” criteria (tabel 2) omdat ze toch telkens weer een heel eigen karakter met zich meedragen en daarom ook onderscheiden kunnen worden van de typische symptomen van een depressieve stoornis of andere differentiële diagnoses. Het herkennen van deze typische samenhang van symptomen vergt toch ook training en ervaring omdat het risico bestaat dat de diagnose anders miskend wordt of dat deelproblemen benoemd worden, wat onrecht doet aan de complexiteit van de problematiek en op lange termijn een correcte diagnose en behandeling in de weg staat. Ten slotte, kunnen de symptomen ook gecorreleerd worden aan de disfunctionerende systemen in het lichaam. Het spreekt voor zich dat ze er een rechtstreekse uiting van zijn. Zelden staan de symptomen los van elkaar en mits goede psycho-educatie kunnen ze ook verklaard worden aan de patiënt zelf.

Tabel 2: CDC criteria voor CVS/ME gebruikt voor inclusie van patiënten in de conventie (31)

Center of Disease Control Criteria voor CVS (Fukuda et al. 1994)	
Ernstige, persisterende of terugkerende vermoeidheid > 6 maand	
Nieuw of duidelijk begin , niet verbeterend door rust	
Resulteert in significante afname van activiteiten werk, studie, sociaal, persoonlijk (> 50%)	
Niet verklaard door een actieve medische aandoening , noch door psychiatrische aandoening	
EN VIER of MEER van de volgende symptomen zijn gelijktijdig en momenteel aanwezig voor > 6 maanden:	
Cognitief: verstoord geheugen/concentratie	(Pijnlijke) Klierzwellen in de nek/axillair
Keelpijn (niet exsudatief)	Verspreide myofasciale pijn
Gewrichtspijn (verspringend/geen rubor/tumor)	Nieuwe type hoofdpijn
Niet-verfrissende slaap	Post-exertionele malaise (PEM)

Eigenschappen van de meest kenmerkende symptomen

Persisterende invaliderende vermoeidheid (veel voorkomend)

Deze vermoeidheid is verschillend van de “normale” vermoeidheid die ontstaat na mentale of fysieke inspanning en die verbetert na een gewone periode van rust. De vermoeidheid bij CVS gaat niet over na een periode van rust en ze gaat hand in hand met “vermoeibaarheid”. Een verhoogde vermoeibaarheid kan wijzen op een toegenomen nood om de basale graad van energieverbruik te lenigen en/of op een bijkomende energie verbruikende processen, zoals chronische inflammatie, chronische activatie van het stressresponsysteem of het onvermogen om de nodige energieniveaus te genereren.(4) Het gaat echter niet om slaperigheid of hypersomnolentie (een uitzondering hierop zijn soms jonge patiënten, hoewel een differentiële diagnose gemaakt moet worden met idiopathische hypersomnie). Er is een bijzondere overgevoeligheid voor externe en interne prikkels die het energieniveau draineren, zelfs zonder dat de patiënt iets moet doen. De vermoeidheid die de CVS patiënt ervaart is meestal zowel fysiek als cognitief/mentaal van aard en kan soms omschreven worden als een gevoel van totale uitputting.

Ondanks de vermoeidheid/vermoeibaarheid kan bij de patiënt onderliggend een grote wil, drang of zelfs sterke spanning bestaan om toch nog iets te presteren, wat niet gaat omwille van de uitputting. Dit kan leiden tot grote frustratie, prikkelbaarheid en zelfkritiek. De motivatie om iets te doen is, in tegenstelling tot bij depressie, zelden aangetast (tenzij er een co-morbide depressie is opgetreden). De patiënt gaat soms zo ver over zijn eigen grenzen, waardoor de vermoeidheid en uitputting leidt tot algemene malaise, zich fysiek doodziek voelen.

De vermoeidheid/vermoeibaarheid is een nieuw en voor de meeste patiënten volledig onbekend type van vermoeidheid. Ze is dus zeker niet levenslang aanwezig. Het lijkt vaak plots te zijn opgekomen, omdat ze tot hun “allostatic crash” zonder verpozen hebben verder gedaan en geen rekening hebben gehouden met eventuele fysieke signalen.(47) Bovendien moet de vermoeidheid voortdurend of telkens terugkerend aanwezig zijn over verloop van de laatste 6 maanden.

De chronische vermoeidheid/vermoeibaarheid verschilt van patiënt tot patiënt en bevindt zich dus op een spectrum. Er zijn patiënten met een milde vorm van vermoeidheid/vermoeibaarheid, waarbij ze eventueel nog kunnen werken, maar aan een sterk gereduceerd niveau of waarbij er belangrijke aanpassingen aan het werk noodzakelijk zijn. Er zijn patiënten met een matige vorm van vermoeidheid/vermoeibaarheid die niet meer kunnen gaan werken, meestal thuis blijven en daar nog tot op zeker niveau kunnen functioneren (bv. lichte huishoudelijke taken) en er is de groep van patiënten met een ernstige tot extreme vorm van vermoeidheid/vermoeibaarheid. Deze laatste groep is vaak volledig zetel-bed gebonden en kan nog maar met moeite het huis verlaten, waarna ze dagenlang moeten recupereren (zie documentaire “Unrest”: . <https://www.netflix.com/search?q=unrest>).

Het dagdagelijks functioneren is substantieel (ten minste met 50%) verminderd in vergelijking met het premorbide niveau van functioneren op vlak van werk of studies, sociale activiteiten en persoonlijke activiteiten. De dagen zijn echter sterk variabel: er zijn relatief goede dagen, er zijn slechte dagen en er zijn zogenaamde “crash” dagen. Patiënten hebben dan ook de neiging om “in pieken en dalen” te functioneren, waarbij ze op goede dagen zo veel mogelijk op 1 dag proberen te doen, waardoor ze de volgende dagen totaal uitgeput en in malaise achterblijven. Het netto resultaat is dat ze eigenlijk minder presteren dan ze zouden kunnen wanneer ze een stabiel niveau van functioneren zouden hanteren.

Post-exertionele Malaise (PEM) (veel voorkomend – kenmerkend)

Deze klacht krijgt de laatste jaren meer aandacht, zeker sinds het invoeren van de SEID criteria. PEM wordt vaak beschouwd als de kenmerkende klacht voor CVS en wordt omschreven als ernstige lichamelijk en/of mentale/cognitieve uitputting na inspanning. Het herstel na de inspanning is ook pathologisch traag, van meer dan 24 uur tot soms weken, wanneer het om een ernstige crash gaat (immobiliserende PEM) en patiënten kunnen in dat geval zelfs bedlegerig worden. PEM gaat gepaard met een veralgemeende toename van de symptomen van CVS. De inspanning kan een relatief beperkte fysieke en/of cognitief-mentale inspanning zijn, zoals bijvoorbeeld een douche nemen, taken uit het

dagelijkse leven of licht computerwerk. De PEM staat niet in verhouding met de inspanning die vooraf geleverd werd.

Slaapstoornissen – niet verfrissende slaap (veel voorkomend)

De meeste patiënten met CVS hebben een chronisch gestoorde slaap.(43) Meestal voelt de slaap aan als niet verfrissend en heel veel patiënten hebben het gevoel dat ze een groot deel van de nacht “tussen slapen en waken” doorbrengen (“skimming under the surface”). Paradoxaal is er bij veel CVS patiënten co-morbide chronische insomnia aanwezig, met in- en doorslaapstoornissen. Dit lijkt niet onmiddellijk een rol te spelen in de pathogenese, maar kan indicatief zijn voor een overactief autonoom zenuwstelsel (48) Intrusie van alfa golven tussen de delta golven van stadium 3 delta slaap (alfa-delta slaap) werd beschreven bij CVS, maar is niet kenmerkend voor dit syndroom.(49) Verbeteren van de slaap en het dag-nachtritme is van belang in het herstelproces, maar dit zal onvoldoende zijn om CVS aan te pakken.

Sommige auteurs pleiten om bij alle CVS patiënten een diagnostische polysomnografie (PSG) uit te voeren. In principe is het niet nodig om voor co-morbide functionele slaapstoornissen, zoals chronische insomnia of niet-verfrissende slaap, een PSG uit te voeren, maar zijn een grondige slaapanamnese, aangevuld met een slaapdagboek en eventueel een actigrafie voldoende. Een PSG heeft voor CVS geen positief diagnostische waarde en eventuele alfa-intrusies in de delta-slaap hebben geen biomarker waarde. Enkel indien er een vermoeden is van slaapademhalingsstoornissen zoals obstructief slaapapnoesyndroom of andere slaap-waakstoornissen (exclusie van narcolepsie, idiopathische hypersomnie, rusteloze benensyndroom) is een diagnostische PSG al dan niet met multi-pele slaap latentie test (MSLT) geïndiceerd voor differentieel diagnostische doeleinden.

Pijn: hoofdpijn, spierpijn, (verspringende) gewrichtspijn (veel voorkomend)

De chronische pijn presenteert zich bij patiënten met CVS als musculoskeletale pijn, gewrichtspijn zonder typische zwelling en roodheid, pijn ter hoogte van mucosale oppervlakten (o.a.

keelpijn) en andere plaatsen bezenuwd door somatosensorische zenuwen en het sympathisch zenuwstelsel.(4) Niet zelden treedt bij patiënten ook hyperalgesie en allodynie op, zeker wanneer er comorbide fibromyalgie aanwezig is. Meer dan waarschijnlijk speelt centrale sensitisatie die bekend is bij chronische pijnsyndromen, een belangrijke rol bij de chronische pijn die CVS patiënten ervaren, als gevolg van de verminderde respons in de dalende inhibitorische pijnregulerende pijnbanen.

Fibromyalgie en CVS/ME worden doorgaans beschouwd als verschillende aandoeningen. De overlap met fibromyalgie is groot, zeker wanneer de criteria van de American College of Rheumatologist (ACR) uit 2010 in beschouwing worden genomen.(50) Hierdoor zijn er veel CVS patiënten die ook voldoen aan de criteria voor fibromyalgie en vice versa, wat kan leiden tot verwarring over een correcte diagnose, zeker binnen deze conventie.

De SEID criteria vereisen niet de aanwezigheid van pijnsymptomen om de diagnose te weerhouden.

Neuro-cognitieve symptomen: concentratie- en geheugenklachten en neurologische verschijnselen (veel voorkomend)

De cognitieve problemen kunnen langdurig aanwezig blijven of kunnen uitgelokt of verergerd worden door een inspanning. De meeste patiënten klagen van moeilijkheden om zich te focussen en van concentratiemoeilijkheden. Als gevolg daarvan treden onvermijdelijk ook geheugenproblemen en woordvindingsmoeilijkheden op. Vooral het werkgeheugen en het onmiddellijke geheugen is verstoord, waardoor het moeilijk wordt om taken uit te voeren en om een gedachtegang vast te houden. Soms zijn deze klachten zo invaliderend dat patiënten zich zorgen maken over jongdementie en hiervoor een testonderzoek ondergaan. Er is echter nooit progressie van de cognitieve stoornissen en er is geen permanente schade. De cognitieve problemen worden typisch omschreven als een “mistig” gevoel in de hersenen (“brain fog”), wat als één van de meest invaliderende symptomen wordt beschouwd, omdat de patiënten het gevoel hebben dat ze niet meer kunnen deelnemen aan het dagdagelijkse leven.

Daarnaast lijkt er ook een verhoogde of veranderde gevoeligheid (door een verlaging van de drempel) te bestaan voor externe sensorische input en stimulatie, van alle zintuigen (visueel, auditief, olfactorisch, tactiel, gustatorisch), maar ook van alle interoceptieve (o.a. proprioceptie, equilibrium), somatosensorische, autonome en nociceptieve afferente input. Dit kan leiden tot een sensorische overstimulatie of overload en sterke irritabiliteit van alle zintuigen en uiteindelijk het CZS. Dit leidt enerzijds opnieuw tot een reactie van het stressresponsstelsel, met chronische activatie van het autonome zenuwstelsel en het neuroendocriene systeem. Zo ontstaat een vicieuze cirkel, waardoor de patiënt niet meer tot het herstel van zijn stressrespons komt die geleidelijk uitgeput raakt. Anderzijds kan er ook een verstoring zijn van de gedachtegang door gedachtenintrusies.

De CVS patiënt kan de relevante signalen niet meer uit de ruis halen (input/ruis ratio < 1) en dit zou kunnen leiden tot fysieke symptomen zoals overgevoeligheid voor licht, geluid, geuren, aanraking, smaken, etc. Patiënten kunnen bijvoorbeeld hun positie in de ruimte niet meer inschatten en dreigen te vallen. Bovendien wijken de afferente signalen die vanuit het lichaam toekomen, heel sterk af van het “body-self” image dat aanwezig is in het CZS, waardoor de interoceptie verstoord raakt en er ernstige, andere lichamelijke symptomen kunnen ontstaan.(51) In extreme situaties, sluiten CVS patiënten zich volledig af van de prikkels van de buitenwereld, met geluidwerende hoofdtelefoons, in donkere kamers, verdragen ze niets meer op hun lichaam, kunnen ze nauwelijks nog eten, etc.

Infectieuze/immunologische – griepachtige symptomen (vaak voorkomend)

Heel wat patiënten klagen van een koortsig, grieperig gevoel. Daarnaast zijn er de symptomen van algemeen onwel bevinden en malaise, de gevoelige en gezwollen lymfeklieren (eerder zeldzaam voorkomend), de terugkerend keelpijn/keelontsteking (vaak voorkomend), mogelijk met niet-exudatieve faryngitis en vooral de PEM. Dit alles is mogelijk het gevolg is van het onvermogen van het regelen van het neuroendocriene systeem, met immunologische disregulatie tot gevolg. Er is chronische, verhoging van een aantal pro-inflammatoire, maar ook anti-inflammatoire cytokines vastgesteld bij CVS patiënten (o.a. TFG- β , anti-inflammatoir cytokine werd vrij consistent teruggevonden).(52,53) De bevindingen zijn

niet consistent. Bovendien betekenen correlaties geen (causale) verbanden. Er zijn studies die een statistische lineaire correlatie vinden tussen de stijgende trend van sommige cytokines en de ernst van de ME/ CVS, waaruit wordt besloten dat zeker de pro-inflammatoire cytokines bijdragen tot de symptomen van de patiënten en dat er een belangrijke immunologische component een rol speelt in de aandoening.(53) De bevindingen kunnen echter geen uitspraken doen over de etiopathogenese en hoewel de neuro-immuno-endocrinologische component waarschijnlijk een rol speelt in de pathofysiologie van de symptomatologie kunnen dit aspect en de eventuele symptomen die eruit volgen, niet los gezien worden van de bredere multisystemische context.

Andere symptomen – gelinkt aan pathofysiologisch onderzoek

Heel wat patiënten vermelden een aantal fysieke symptomen die niet opgenomen zijn in de CDC criteria waarmee we werkten in de RIZIV conventie. Het gaat om symptomen die vaak vermeld worden door patiënten tijdens de anamnese. Er is ook een verband met bevindingen in het pathofysiologisch onderzoek. Bovendien kunnen deze symptomen leiden tot veel ongemak bij patiënten, tot ongerustheid en tot bijkomende specialistische onderzoeken of zelfs interventies die voor mogelijk iatrogene schade kunnen zorgen (bv. interventionele cardiologische procedures, invasieve onderzoeken, etc.). De SEID criteria heeft autonome disfunctie ook opgenomen als één van de veel voorkomende criteria.

Deze symptomen worden wel *benoemd in de andere criteria*. In de **herziene Canadese criteria**, waar een onderscheid wordt gemaakt tussen manifestaties van

1. **Autonome disfunctie (ook bij SEID):** falende functie van het AZS waardoor o.a. veranderde hartritmevariabiliteit, verandering in zweetproductie, hersendarm-asproblemen (functionele dyspepsie, prikkelbare darm), genito-urinaire problemen, visusstoornissen, en chronische orthostatische intolerantie (COI; in verband hiermee werden een aantal subtypes voorgesteld: (i) neuraal gemedieerde hypotensie of NMH;), (ii) posturaal orthostatisch tachycardiesyndroom of POTS, (iii) uitgesteld posturale hypotensie of DPH)

2. **Neuro-endocrine manifestaties** (als gevolg van disfunctie van de hypothalamische-hypofysaire-bijnier-as of HPA-as, met diurne fluctuaties in symptomen van vermoeidheid en vermoeibaarheid, gewichts- en eetlustverandering . verlies van aanpassingsvermogen en tolerantie voor chronische biopsychosociale stress; herstel door aanpassing via de HPA-as lijkt niet meer te lukken)
3. **Immuunactivatie:** symptomen van algemene malaise, terugkerende PEM, gevoelige lymfadenopathie, keelpijn
4. **Mogelijke biopsychosociale gevolgen:** verhoogde gevoeligheid voor medicatie, andere chemische stoffen/voedsel; veralgemeende verhoogde gevoeligheid/sensitiviteit/prikkelbaarheid, verhoogde gevoeligheid voor psychiatrische comorbiditeit, verhoogde sociale isolatie

De **Internationale Consensus Classificatie (ICC) voor ME**, beoogde om een strikt onderscheid te maken tussen de fenomenologische entiteit ME enerzijds en de “verzameltermen” CVS/ME of CVS, anderzijds.(28,34). De nadruk van de symptomen bij de ICC criteria ligt niet op de klassieke klacht zoals vermoeidheid. De bedoeling was om de definitie van ME uit te klaren, te stroomlijnen, waardoor de symptoomcriteria zouden overeenkomen met de recente pathofysiologische bevindingen die erop wezen dat er bij ME wijdverspreide inflammatie en multisystemische neuropathologie aanwezig is. Door middel van de ICC werden telkens een aantal symptomen samengebracht in de categorieën (i) “post-exertionele neuro-immunologische uitputting”, (ii) neurologische beperking” en (iii) “immunologische beperking” en “energie productie & transport beperking”.(28) Dit was een inspanning onder impuls de onafhankelijke auteur Carruthers en van internationale clinici, academici, onderzoekers, en van patiëntenverenigingen (België werd vertegenwoordigd door Kenny de Meirleir, MD PhD, Himmunitas Foundation). De veronderstelde gemeenschappelijke onderliggende pathogenetische/pathofysiologische mechanismen rechtvaardigen de voorgestelde categorieën niet.(4) Zo kunnen de zich snel opvolgende symptomen van een “koortsig gevoel” (mogelijk met lichte perifere temperatuurverhoging), koude

rillingen (vaak warm en kou tegelijk), en zweten veel beter verklaard worden door een gedestabiliseerde autonome cyclus vanuit een chronisch geactiveerd stressresponsstelsel, dan dat elk symptoom apart geïnterpreteerd moet worden als een uiting van een inflammatoire respons op een veronderstelde virale infectie.(4) Bovendien is het ook belangrijk om hierbij te benadrukken dat het terugvinden van een zekere graad van centrale inflammatoire parameters, zoals dit het geval is bij ME/CVS, niet altijd wijst op neuroinflammatie.(54) De term “Neuroinflammatie” wordt momenteel gereserveerd wanneer 4 klassieke kenmerken aanwezig zijn:

- (i) stijging van proinflammatoire cytokines
- (ii) microgliale activatie
- (iii) infiltratie van perifere leukocyten
- (iv) secundaire neurodegeneratie

De hypothese van een neuroinflammatoire etiopathogenese/pathofysiologie werd gesuggereerd voor CVS/ME door Glassford,(32) maar verder onderzoek is nodig om na te gaan of er echt sprake is van infiltratie van perifere leukocyten en secundaire neurodegeneratie, gezien de cognitieve problemen omkeerbaar lijken.

SEID en orthostatische intolerantie (veel voorkomend):

In de **SEID criteria** die nu naar voren geschoven worden door de CDC, zijn cardiovasculaire symptomen, meer bepaald orthostatische intolerantie, vereist. Deze symptomen worden pathofysiologisch verklaard als een expressie van een disfunctionerend autonoom zenuwstelsel.

De orthostatische intolerantie wordt omschreven als de aanwezigheid van duizeligheid, lichthoofdigheid, zwaktegevoel, mentale confusie misselijkheid, algemeen onwel bevinden, vervorming van het blikveld of desoriëntatie in ruimte. Hun andere symptomen nemen vaak ook toe. De meeste patiënten ervaren vooral problemen met activiteiten waarbij ze zich rechtop moeten houden (zitten, staan of stappen). De symptomen gaan over zodra de patiënt kan gaan liggen. Heel vaak doen de symptomen zich voor wanneer een patiënt zich in een rij wachtenden of in een winkel bevindt.

Veranderingen in bloeddruk of hartslag kunnen soms pas na 10 minuten meetbaar worden. Het is verschillend van orthostatisme, onmiddellijk na het rechtopstaan, medicatie-geïnduceerde vasodilatatie, non-adrenerge hypovolemie, en andere oorzaken.

De meeste patiënten met orthostatistische intolerantie zijn erg weinig actief en niet zelden bedlegerig, waardoor fors gedecontioneerd (90%) met een verminderde zuurstofopname bij maximum inspanning tijdens fietsproef.(4)

Etiologie van ME/CVS

Op dit moment is de precieze etiologie van ME/CVS onbekend.(4) Gezien het gaat om een complexe, multi-systemische aandoening met een sterk verschillend inter- en intra-individueel fenotype en een sterk wisselend verloop in de tijd, gaat het meer dan waarschijnlijk om een multifactoriële etiopathogenese. Recent onderzoek richt zich op mogelijke onevenwichten in de zogenaamde “*metabolomics*” en mitochondriale disfunctie, wat aanwezig is in diverse aandoeningen en momenteel niet als specifiek kan beschouwd worden voor ME/CVS.(55,56) Het is ook van belang om een onderscheid te maken tussen de oorzaak van een aandoening, i.e. het onderliggende proces dat leidt tot de uiteindelijke aandoening en dat bij complexe syndromen altijd multifactorieel is, en de luxerende factor zoals een virale of bacteriële infectie (bv. Epstein-Barr virus, cytomegaal virus, ziekte van Lyme). Er is in verband met de etiologie al heel veel onderzoek gedaan naar immunologische, neuro-endocriene, genetische, gastro-intestinale (o.a. meer recent de rol van het microbiom en het viroom) en psychosociale factoren, zonder dat er tot op heden een antwoord is op de het oorzakelijke proces van ME/CVS. Heel wat bevindingen binnen deze domeinen kunnen ook te maken hebben met het ziekteproces of pathofysiologische processen. Prospectief onderzoek is bijzonder moeilijk voor deze aandoening gezien de relatief lage prevalentie en bij cross-sectioneel onderzoek kunnen vaak enkel correlaties beschreven worden, wat geen causaliteit impliceert. Zowel voor onderzoekers als voor ME/CVS patiënten is het essentieel om een duidelijk onderscheid te blijven maken tussen (1) de oorzaak of etiologie/etiopathogenese die momenteel nog niet bekend is voor ME/CVS, (2) de “(allostatische)

crash”, het moment van ontstaan van de aandoening, al dan niet met luxerende factor van biopsychosociale aard (bv. virale infectie, burn-out, ongeval, etc.) en (3) de overblijvende pathofysiologische processen die gepaard gaan met de typische symptomen van de aandoening ME/CVS en eventueel met de welbepaalde bevindingen op soms heel dure onderzoeken die weinig specifiek zijn (autonome functieveranderingen, neuro-endocriene veranderingen, subklinische inflammatoire processen, gewichtsverandering, veranderingen in het maag-darmstelsel, etc.), maar die deel uitmaken van het verloop van het ziekteproces, maar geen oorzakelijk verband blootleggen (bij ME/CVS wordt perifere inflammatie gemeten, maar dit is ook zo bij een depressieve stoornis (57)). De bevindingen kunnen correleren met de aanwezige symptomen van de patiënt, maar zijn telkens maar een momentopname en worden meestal beïnvloed door heel wat andere factoren. Bovendien hebben ze geen diagnostische waarde. Ten slotte bekrachtigen ze de ME/CVS patiënt in nodeloos zoekgedrag naar een oorzakelijke behandeling die momenteel niet bestaat, wat op lange termijn bij de patiënt zou kunnen leiden tot meer wanhoop en frustratie.

Risicofactoren voor het ontwikkelen van CVS/ME

Er is heel veel onderzoek gedaan naar de mogelijke predisponerende factoren voor CVS/ME, in de hoop op deze manier ook preventief te kunnen werken.

- De sterkste factor die voorspellend is voor het ontwikkelen van CVS/ME is het **vrouwelijk geslacht**. CVS/ME komt 2 tot 3 keer vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. Dit is een consistente bevinding in het onderzoek en kwam ook terug in de conventie.
- **Familie**: Wanneer CVS/ME voorkomt bij eerstegraadsverwanten voorkomt is het risico om de aandoening te ontwikkelen hoger. Een studie bij vrouwelijke tweelingen toonde concordantie ratio's aan van 38% bij monozygote tweelingen en 11% bij dizygote tweelingen. Het risico op een ernstiger graad van ME/CVS is ook hoger wanneer de moeder van de patiënt ook leed aan de aandoening. Erfelijkheidsfactoren zijn onbekend gezien er nooit familiale studies of tweelingstudies op populatieniveau gebeurden.(4)

- **Genetica:** Diverse genenpolymorfismen werden gesuggereerd als mogelijk aanwezig bij ME/ CVS patiënten, maar de resultaten zijn heterogeen en moeilijk reproduceerbaar, wat niet verwonderlijk is gezien de sterk heterogene groepen.
Darmmicrobioom: Een veranderd darmmicrobioom en een veranderingen in de darmwandpermeabiliteit zouden een rol kunnen spelen bij CVS/ME patiënten of bij de symptomen die ze ervaren.
- Diverse **infecties** (Epstein-Bar virus, Q fever, parvovirus, bacteriële infecties) lijken vaak op te treden als luxerende factoren voor CVS/ME en kunnen daardoor verward worden met de oorzaak van de aandoening. Tot op heden is er geen consistent wetenschappelijk bewijs dat infectieuze organismen of virussen een etiologische of onderhoudende rol spelen bij de meerderheid van de CVS/ME patiënten.(4)
- **Psychologische factoren** zijn een controversieel onderwerp wanneer ze worden voorgesteld als mogelijke predisponerende of risicofactoren, niet in het minst omdat het risico van simplistisch dualistisch denken opnieuw opduikt: “we vinden niet onmiddellijk een lichamelijke oorzaak, er is een psychologische risicofactor, dus zal het wel psychogeen zijn”. Dergelijk a priori denken moet in ieder geval vermeden worden, gezien het gaat om ernstig zieke en geïnvaleerde patiënten die goede biopsychosociale zorg nodig hebben, bij uitstek wanneer er in het verleden factoren aanwezig zijn geweest die hun kwetsbaarheid mogelijk verhogen.
 - In verband met psychologische factoren, persoonlijkheidskenmerken, en een voorgeschiedenis van lichamelijk of seksueel misbruik zijn de resultaten niet eenduidig gelinkt aan CVS/ME.
 - Christine Heim heeft kunnen aantonen dat **trauma tijdens de kindertijd** wel een risico in zich kan dragen om ME/ CVS te ontwikkelen op volwassen leeftijd.(58) Hierbij was een verband aanwezig met *hechting* en een ontregeld neuroendocrien systeem (HPA-as), dat

deel uitmaakt van het stressresponsstelsel en dat een centrale rol speelt in de pathofysiologie van ME/CVS.

- Ook kenmerken als “**actie-gerichtheid**” en “**emotionele instabiliteit**”, samen met een voorgeschiedenis van **persisterende overactiviteit en onderactiviteit** kunnen het risico op CVS als volwassene verhogen.(4,59)
- Het is bekend dat **suicide-gerelateerde mortaliteit** significant gestegen is bij patiënten met CVS/ME in vergelijking met de algemene populatie, met een “standardized mortality ratio” van 6.85 (95%CI 2.22-15.98; p = 0.002) in een populatie-onderzoek in het Verenigd Koninkrijk.(60,61) Dit is niet verwonderlijk, gezien de hoge prevalentie van ernstige pijnsymptomen bij CVS/ME patiënten en de sterk verhoogde kans op suïcidaliteit en geslaagde suïcide bij chronische pijnpatiënten.(62) In België lijkt het aantal euthanasieaanvragen bij CVS/ME patiënten ook gestaag toe te nemen.

Pathofysiologie van CVS/ME

De afgelopen jaren heeft het onderzoek naar de pathofysiologie van CVS/ME een vlucht naar voor gekend. De introductie van nieuwe onderzoekstechnieken en nieuwe onderzoeksdomeinen hebben het inzicht op de mogelijke onderliggende mechanismen sterk verbreed. De exponentiële toename van fundamenteel biomedisch onderzoek heeft interessante bevindingen opgeleverd die echter nog niet altijd met elkaar in verband kunnen gebracht worden. Samen met de forse kritiek op het biopsychosociale onderzoek dat meer gericht was op de behandeling van de patiënten met CGT en GOT, heeft deze evolutie het **gepercipieerde** contrast tussen de “biomedische school” en de “biopsychosociale school” opnieuw doen opflakkeren. Zoals eerder vermeld, doet de biomedische school een oproep om een louter cartesiaans denkmodel toe te passen op CVS/ME, waarbij de etiopathogenese en pathofysiologie moet gezocht worden in biologische en lichamelijke processen, oorzaken en onderhoudende modellen, terwijl de psychosociale aspecten (zoals bij voorbeeld angstklachten, depressieve klachten, etc.) enkel het

gevolg zijn van de ernst van de aandoening.(40) Het is echter onduidelijk of dit daadwerkelijk het geval is. Zo weten we bijvoorbeeld dat bij fibromyalgie de depressieve stoornis co-existent aanwezig is, vermoedelijk omwille van de nauwe interactie tussen de betrokken hersenzones.

Historiek van het biopsychosociale model bij CVS/ME

Introductie van het Biopsychosociale model door George Engel

Het “**Biopsychosociale model**” (BPS) is een model dat geformuleerd werd door de internist **George Engel in 1977**. Hij wilde hiermee “een blauwdruk voorzien voor onderzoek, onderwijs, en een ontwerp om actie te kunnen ondernemen in de echte wereld van de gezondheidszorg”(41) Het was louter de bedoeling om naast het biomedische luik ook ruimte te laten voor de sociale, psychologische en gedragsmatige dimensies van ziekte (of “ziektelijden”). In zijn visie kan men dus stellen dat elke aandoening een biopsychosociale aandoening is. Het BPS model is inclusief en niet exclusief, in tegenstelling tot een biomedische model. Engel heeft met zijn BPS model nooit de bedoeling gehad een alternatieve oorzaak te willen formuleren voor aandoeningen wanneer een aandoening niet verklaard zou kunnen worden, zoals dit destijds het geval was met de “klassieke psychosomatische aandoeningen”. Hij heeft de visie op ziektes (in hoofdzaak de al bekende, vooral chronische, ziektes) willen verbreden. Het BPS model dat Engel voorstelde pretendeerde nooit de waarheid in pacht te hebben over etiopathogenese, pathofysiologie, therapie of herstel. Het tracht het beste uit alle werelden samen te brengen om zo tot een optimale zorg voor de patiënt te komen.

De “BPS modellen” in CVS/ME

In de complexe wereld van CVS/ME is er echter een belangrijke spraakverwarring ontstaan, waarbij “BPS” als overkoepelende term gelijk kwam te staan met “psychogene/psychosociale etiopathofysiologie” en een aantal specifiek modellen die een meer psychosociale of gedragsmatige etiopathogenetische hypothese voorstelden. Het “**BPS model**” van **Harvey en Wessely** ging uit van een virale infectie of andere stressor, als luxerende factor voor de vermoeidheid bij kwetsbare, voorbeschikte personen. Dit kon leiden tot CVS in aanwezigheid van bepaalde voorbeschikkende factoren (psychosociale factoren) en bij aanwezigheid van onderhoudende factoren (gedragsmatig, zoals afwisselende bedrust en overmatige activiteit, biologische factoren).(63) Al eerder werd het

“**cognitief-gedragsmatige etiopathogenetische model**” van **Vercoulen en Bleyenberg** ook al benoemd als een “BPS model”, waarbij CVS en disfunctioneren beschouwd werd als het eindresultaat van het toeschrijven van klachten aan een lichamelijke oorzaak, wat een negatief gevolg had voor lichamelijke activiteit, met kinesiofobie en deconditionering tot gevolg. Dit leidde dan tot een toename van de vermoeidheid en het disfunctioneren. De focus op de lichamelijke klachten droeg bovendien ook bij tot het gevoel van controleverlies. Zo ontstond de negatieve cognitief-gedragsmatige spiraal tot CVS ontstond.(64)

Het is vanuit deze twee modellen dat CGT en de GOT zijn voorgesteld als behandelmogelijkheden voor CVS. En vanuit de groep van Vercoulen en Bleyenberg werden heel strikt cognitief-gedragstherapeutische modellen gehanteerd.

Is er nog een plaats voor Biopsychosociaal denken bij CVS/ME?

Historisch heeft de biomedische school een virale infectie en nadien een chronische postvirale ziekte-toestand met onder andere chronische vermoeidheid. **De huidige biopsychosociale school gaat eerder uit van het een verstoring van het “stress adaptatiemodel” (SAM), dat overigens het biomedische model niet uitsluit.** (65) Er wordt wel uitgegaan van een complexe, multifactoriële problematiek. Hierbij speelt een verstoorde reactiviteit van het stressresponsstelsel (SRS) en zijn componenten, de HPA-as, het autonoom zenuwstelsel, het immuunstelsel en hun interacties een centrale rol. Ook de nociceptie (vermoedelijk centralisatie van de pijn en verstoring van de dalende modulerende pijnbanen, i.e. de “*diffuse noxious inhibitory controls*”), de serotonine- en dopaminehuishouding zijn mogelijk verstoord.

In het onderzoek zijn er een aantal relatief consistente bevindingen: (i) het immuunstelsel is ontregeld in het perifere bloed, maar ook in het centrale zenuwstelsel, met een aspecifieke immunactivatie (subklinisch) en met de productie van pro-inflammatoire cytokines, (ii) er is een verstoorde functie van het neuro-endocriene systeem (HPA-as, lage reactiviteit van het cortisol doorheen de dag); (iii)

verstoorde functie van het autonome zenuwstel. In geen enkele van deze systemen is er een bevinding die voldoende sensitief en specifiek is om als biomerker voor CVS/ME te kunnen dienen.

Het snel evoluerend onderzoek en de introductie van nieuwe technologieën, voegt ook nieuwe domeinen waarbij de bevindingen een antwoord kunnen bieden op pathofysiologie van de symptomatologie en mogelijk uiteindelijk op de etiopathogenese. Mogelijk kan dit leiden tot een goede therapie, die waarschijnlijk altijd multidisciplinair zal zijn, gezien het gaat om een chronische, complexe pathologie.

Kort overzicht van een aantal pathofysiologische mechanismen

Immuunsysteem

De rol van inflammatoire processen en een disfunctie van het immuunsysteem in de pathofysiologie van CVS/ME wordt gesuggereerd door de aanwezige symptomen, maar ook door een aantal wetenschappelijke bevindingen wijzen in die richting. Er zijn consistente patronen van immunologische veranderingen, zoals een verminderde functie van de Natural Killer (NK) cellen.⁽⁵²⁾ De NK cellen maken deel uit van het aangeboren immuunsysteem en spelen een rol bij het herkennen van cellen die geïnfecteerd zijn door virussen. Er is zijn ook aanwijzingen voor veranderde cytokineniveaus in het serum en het cerebrospinaal vocht, waarbij vooral het cytokine TGF- β verhoogd was.⁽⁶⁶⁾ Recent onderzoek door de Stanford groep bevestigde het gestegen TGF- β en toonde een associatie aan tussen trend van stijging van pro-inflammatoire cytokines en de ernst van CVS/ME.⁽⁵³⁾ Het is mogelijk dat er een toegenomen reactie is van het immuunsysteem bij CVS/ME patiënten na inspanning, wat ook de basis zou kunnen zijn om Geleidelijke Oefentherapie (GOT) niet aan te raden bij CVS/ME patiënten. Vermoedelijk is de zijn de inflammatoire processen geen oorzakelijke factor, maar speelt de ontregeling van het immuunsysteem als gevolg van een luxerende factor en mogelijk voorbeschikkende factoren, wel een belangrijke rol in het bepalen van de symptomen en het onderhouden van de aandoening.

Neuro-endocriene disregulatie – HPA-as

Over de jaren heen hebben diverse experimentele bevindingen een veranderde HPA-as functie gesuggereerd. Ondanks de grote hoeveelheid onderzoek dat gebeurd is en de wisselende resultaten, wijzen de gegevens er toch op dat de de HPA-as bij CVS/ME patiënten (of toch een subgroep) een milde hypocortisolemie, een gewijzigde “cortisol awakening response”, een afgestompte reactie op stress en een afgevlakte diurne variatie vertoont.(67,68) Het blijft onduidelijk of de verstoorde HPA-as functie een rol speelt in de pathogenese of eerder het gevolg is van een chronisch overbelast stressresponsstelsel, met een ontregeld immuunsysteem en metabole systeem, waardoor de HPA-as niet slaagt in zijn herstelfunctie.

Autonome disregulatie / Cardiovasculair systeem

De meest recente criteria, SEID hebben cardiovasculaire symptomen, meer bepaald, orthostatische intolerantie, opgenomen als belangrijke symptomen. Het autonome zenuwstelsel speelt hierin een belangrijke rol. Zo is het ook bekend dat de hartritmevariabiliteit abnormaal is in bepaalde groepen van CVS/ME patiënten met een gestegen sympathische tonus en een gedaalde parasympathische tonus. Een verminderd bloedvolume werd teruggevonden bij 10 à 15% van de CVS/ME patiënten in vergelijking met gezonde personen. Low blood volume has been found in patients with ME/CFS by between 10% and 15% compared to HC. Een toegenomen hartritme, samen met een verminderde hartritmevariabiliteit bij CVS/ME patiënten tijdens slaap, in combinatie met gestegen noradrenaline concentraties en lager plasma aldosterone suggereert een toestand van een sympathisch overwicht.

Centrale Zenuwstelsel

Zonder twijfel is CVS/ME een aandoening van het lichaam en het brein en er zijn steeds meer bevindingen die in die richting wijzen. Zo is er ook in het CZS op een PET studie indicatie voor neuro-inflammatie, wat wijst op een gewijzigde immunofunctie in het CZS door een activatie van microglia en

astrocyten. De graad van neuro-inflammatie correleerde bovendien met neuropsychologische symptomen bij CVS/ME patiënten (ernst van cognitieve symptomen en ernst van depressieve symptomen).(33) Er werden ook veranderingen aangetoond van het volume van de grijze stof, hoewel diverse andere factoren hierbij een rol kunnen spelen.(69) Bovendien zijn de locaties en aard van de afwijkingen wisselend tussen verschillende studies. Er gebeurden diverse studies die het connectoom nagingen, waarbij in een aantal zones functionele veranderingen werden gevonden (functionele connectiviteit tussen verschillende hersenzones)(70–73) De verschillende bevindingen hebben geleid tot een neuroinflammatoire etiopathogenetische hypothese waarbij onder bepaalde omstandigheden, blijvende microgiale activatie, geassocieerd is met oxidatieve en nitrosatieve stress, neuro-inflammatie en neurale sensitiviteit. Dit zou leiden tot een mogelijke destabilisatie van multipale systemen, waaronder het neuro-endocriene stelsel, het immuunstelsel en mitochondriale disfunctie, wat uiteindelijk kan leiden tot centrale neuronale sensitiviteit.(32)

Metabool systeem (“metabolomics dysfunction”)

Eén van de hypothesen is dat CVS/ME het gevolg is van een metabole disfunctie ter hoogte van de gestreepte spieren (vrijwillige spieren) of meer algemeen, verspreid in het lichaam (i.e. mitochondriaal of een energie productie/transport abnormaliteit). Een recente studie toonde een metabole disfunctie bij CVS/ME patiënten in 20 metabole paden aan in vergelijking met gezonde controles.(55) Het energiegebrek bij CVS zou kunnen toe te schrijven zijn aan een verstoorde oxidatieve fosforylatie en een verminderde ATP productie, onder andere in de mitochondria. Oxidatieve stress als gevolg van chronische inflammatie zou een negatieve rol kunnen spelen in het energiemetabolisme. Mitochondriale disfunctie als gevolg van verschil in structuur en functie bij CVS/ME patiënten in vergelijking met gezonde personen werd ook gesuggereerd als mogelijke onderliggende problematiek.(74)

Microbiom en viroom

De darmflora van de CVS/ME patiënten zouden ook een rol kunnen spelen in de pathofysiologie van de aandoening. Er wordt dan vooral gedacht aan een veranderd of verstoord evenwicht, waarbij de graad van darmwandpermeabiliteit zou kunnen wijzigen. Hierdoor zou darmwandinvasie mogelijk worden of kunnen toenemen en zo het immuunsysteem zou kunnen activeren en zelfs autoimmunprocessen op gang zou kunnen brengen.(75)

Genoom

Er is een significant hoger risico om CVS/ME te ontwikkelen wanneer een eerstegraadsverwant ook CVS/ME heeft. In vergelijking met dizygote tweelingen is er hogere concordantie van chronische vermoeidheid bij monozygote tweelingen en deze studies suggereren een 32% erfelijkheid.(4) Er zijn 2 genoom-wijde studies gebeurd, maar de resultaten zijn sterk verschillend.(76,77)

Besluit in verband met de Pathofysiologie

Het onderzoek naar de pathofysiologie is, net zoals naar de etiopathogenese, nog volop bezig. Uit dit summier overzicht is duidelijk dat niet één specifiek mechanisme verantwoordelijk is voor alle aspecten van CVS/ME, maar dat het meer dan waarschijnlijk om een complex samenspel gaat van verschillende pathofysiologische mechanismen in diverse systemen. Een aantal conclusies zijn wel duidelijk naar voor te brengen vanuit het overzicht. *Ten eerste* kan CVS/ME beschouwd worden als een **complexe multi-systeemaandoening**, waarbij er een disfunctie is van diverse delen van het systeem, wat aanleiding geeft tot een breed scala aan symptomen. *Ten tweede*, zijn er in het onderzoek tot nog toe **enkel verbanden en correlaties** gevonden, wat **nooit gelijk staat aan causaliteit** van de aandoening. *Ten derde* weten we dat het om een bijzonder **heterogene populatie** gaat die telkens onderzocht wordt, wat betekent dat het niet ondenkbaar is dat verschillende categorieën of subtypes van CVS/ME met verschillende pathofysiologie telkens samen onderzocht worden in relatief kleine groepen, of dat er zelfs verschillende aandoeningen samen onderzocht worden. Zo is het bijvoorbeeld soms niet

mogelijk om een onderscheid te maken tussen CVS/ME en fibromyalgie wanneer men de ACR criteria van 2010 gebruikt. *Ten vierde*, het onderzoek heeft ook nog altijd **geen betrouwbare biomarker of een conclusieve diagnostische tool** opgeleverd waarmee CVS/ME kan worden opgespoord of waarmee het onderscheid kan gemaakt worden tussen de verschillende hypothetische fenotypes. Tot een dergelijke biomarker beschikbaar is, zal de **diagnose gebaseerd blijven op de door de patiënten zelf gerapporteerde symptomen en functionele beperkingen, ondanks de roep om “objectieve maten”**.(4) Ten vijfde, kan het **huidige biopsychosociale model (het stressadaptatiemodel) een plaats hebben binnen de mogelijke pathofysiologische mechanismen**. Hierbij worden de psychosociale factoren niet gezien als de belangrijkste drijvende krachten, maar eerder **als modulators** van de pathologie, zoals men dit recent ook heeft beschreven bij ernstige inflammatoire aandoeningen zoals de ziekte van Crohn, bij hart- en vaatziekten, bij kanker, etc.(78–80)

In het rapport van de Nederlandse Gezondheidsraad wordt ook terecht gewezen op de beperkingen van het onderzoek dat tot nu toe gedaan is bij patiënten met ME/ CVS:(27)

- Hanteren van verschillende sets van **diagnostische criteria**
- **Rekruteren** van patiënten op verschillende manieren met grote verschillen in onderzoekspopulaties of niet betrokken delen van de populatie (bv. zetel-bedgebonden patiënten),
- **Ethische bedenkingen** bij het rekruteren van patiënten (patiënten moesten zelf hun onderzoeken en procedures betalen)
- Louter vergelijking met “gezonde **controlegroepen**” – sterk verschillend van CVS/ME patiënt
- Nagaan **groot aantal parameters op heel kleine groepen**, wat de statistische kans op toevallige vondsten sterk doet stijgen
- Weinig replicatiestudies

Hieruit kan besloten worden dat bijkomend onderzoek naar de etiopathogenetische en pathofysiologische mechanismen, preferentieel in samenwerking met andere groepen nationaal en internationaal noodzakelijk is.

DE KLINISCHE DIAGNOSE VAN HET CHRONISCH VERMOEIDHEIDSSYNDROOM

De diagnose van CVS bij de individuele CVS patiënt blijft gebaseerd op een gedegen klinisch medisch-klinisch onderzoek en een psychiatrisch onderzoek om behandelbare aandoeningen die een oorzaak kunnen zijn voor vermoeidheid uit te sluiten. De bijkomende onderzoeken die gebeuren in het kader van de screening bij een vermoeden van CVS voor inclusie in de conventie, kunnen CVS niet opsporen. Ondanks de evolutie in het internationale onderzoek naar CVS/ME, bestaat er op dit moment nog geen enkele biomarker of is er geen enkel ander onderzoeksmiddel met voldoende specificiteit en sensitiviteit om CVS, CVS/ME of ME patiënten te identificeren, van elkaar te onderscheiden of van andere aandoeningen die gekenmerkt worden door ernstige vermoeidheid (zoals bv. fibromyalgie of burn-out) te onderscheiden. Bovendien kunnen we ons afvragen of een dergelijk onderzoek of biomarker ooit zal gevonden worden, gezien het gaat om een heterogene populatie van patiënten met een functionele aandoening (i.e. er is een disfunctioneren van diverse essentiële, regulerende functionele systemen in het lichaam, zoals het autonome zenuwstelsel, het neuroendocriene systeem, het immuunstelsel, etc. en van de communicatie tussen de verschillende systemen, zonder structurele schade). Omwille van het gebrek aan consensus over de diagnostische criteria voor CVS/ME zal het quasi onmogelijk zijn om via de klassieke, nu bekende middelen (bloedafname, beeldvorming, etc.) een diagnose te stellen. Dit mag echter een herkennen en erkennen van de aandoening niet in de weg staan.

CVS is momenteel nog altijd een exclusiediagnose

Voor een goed overzicht van de diagnose van CVS/ME ben ik zo vrij te verwijzen naar het recent verwezen klinisch *overzicht "Chronic Fatigue Syndrome" door Baraniuk J., verschenen in BMJ Best Practice, 2017.*(4) Het is allicht een stapsgewijze diagnostiek, waarbij een gedegen kennis van de criteria en de kernsymptomen essentieel is (zie eerdere bespreking). Het is van belang om de patiënten correct te identificeren en hier is voldoende opleiding van de studenten geneeskunde en de praktijk voerende artsen voor nodig. Ook andere hulpverleners moeten opgeleid worden in de problematiek.

Overzicht van de stapsgewijze diagnostiek (4)

- CVS/ME criteria moeten gekend zijn zodat de diagnose overwogen kan worden
- Door middel van een goed opgestelde probleemlijst kan de klinische evaluatie vlotter verlopen
- **Differentiële diagnose:** aangepaste, voldoende onderzoeken
 - Grondig **Medisch-Internistisch** onderzoek
 - Grondige anamnese – klinisch onderzoek
 - Bloedafnames
 - Technische onderzoeken
 - Bijkomende onderzoeken indien geïndiceerd
 - Grondig **Psychiatrisch** onderzoek
 - Grondige anamnese – psychiatrisch onderzoek
 - Indien geïndiceerd bijkomend testonderzoek (cognitief)
 - Eventueel beeldvormend onderzoek
- **Doelstellingen:**
 - **Exclusie van opspoorbare (behandelbare) aandoeningen als oorzaak van vermoeidheid**
 - Indien mogelijk **eerst behandelen oorzaken**
 - Indien de CVS/ME symptoom cluster en vereiste functionele beperking blijft bestaan na adequate behandeling van voldoende lange duur (bv. obstructief slaapapnoesyndroom behandeld met CPAP), kan **de diagnose toch nog gesteld worden**
 - Opsporen **co-morbiditeit** – hiervoor ook aandacht hebben gezien dit ook de ernst en het functioneren mee kan beïnvloeden
 - Plannen behandeling en opvolgen co-morbiditeit

Voor het MDC CVS stond de diagnostiek centraal. Na de monodisciplinaire consulten, werd een Multidisciplinair Overleg (MDO) gepland, waar de definitieve beslissing werd genomen over de diagnose

op basis van alle bekende gegevens die daar werden samengebracht. Het overleg gebeurde in aanwezigheid van de betrokken specialismen, de psycholoog-gedragstherapeut en eventueel de huisarts, zodat ook een verdere planning kon worden opgesteld in verband met het individuele traject van de patiënt.

DE BEHANDELING VAN HET CHRONISCH VERMOEIDHEIDSSYNDROOM

“There is no cure or approved treatment for myalgic encephalomyelitis / chronic fatigue syndrome (ME/CFS). However, some symptoms can be treated or managed. Treating these symptoms might provide relief for some patients with ME/CFS but not others. Other strategies, like learning new ways to manage activity, can also be helpful.”

CDC website over behandeling van ME/CVS

Wat is er beschikbaar in België ?

De CVS conventie is op dit moment de enige, via een akkoord met het RIZIV aangeboden behandeling die beschikbaar is in België. Voor het ontwikkelen van deze conventie werd gekeken naar de internationale voorbeelden (UK, Nederland) en werd de aandacht gericht op een correcte diagnostiek, psycho-educatie en verwijzing voor CGT en GOT. De CVS conventie was vernieuwend op verschillende manieren. Ze werd aangestuurd vanuit de 1^e lijn. De multidisciplinaire diagnostiek gebeurde door een gespecialiseerd multidisciplinair centrum, in samenwerking met de huisarts. Nadien werden de patiënten terugverwezen naar de 1^e lijn, zowel voor de medische opvolging als voor de Cognitief gedragstherapeutische opvolging. De terugbetaling van 15 sessies gespecialiseerde psychotherapie was ook vernieuwend. Deze conventie werd enkel ondertekend door Z.ORG UPC KU Leuven/UZ Leuven, waardoor vanuit heel België patiënten zich nog altijd aanbieden in dit ene centrum.

Naast het Multidisciplinaire Centrum voor CVS, bestaan er diverse andere initiatieven in België van een aantal centra en van verschillende individuele artsen die zich in meer of mindere mate specialiseren in patiënten met functionele medische aandoeningen, CVS, CVS/ME, ME, “chronische bijnieruitputting” (dit is een wat gecontesteerde diagnose, voor overzicht zie de publicatie “Adrenal fatigue does not exist” (81)), etc. De aangeboden behandelingen zijn erg breed en zijn niet altijd gebaseerd op wetenschappelijk bewijs. Heel wat CVS/ME patiënten kennen dit circuit erg goed en hebben diverse van deze

behandelaars geconsulteerd. Voorbeelden van aangeboden behandelingen zijn GET en GOT (al dan niet in groep), andere vormen van psychotherapie (bv. inzicht gevende psychotherapie), mindfulness, Alexander-concept/Lightning process (82), orthomoleculaire geneeskunde, voedingssupplementen, (hoge doses) multi-vitamines en mineralen, intraveneuze toediening van magnesium, magistrale bereidingen van diverse psychofarmaca (antidepressiva, anti-epileptica, antipsychotica, benzodiazepines, spierrelaxantia), hoge doses corticoïden (in principe niet geïndiceerd bij CVS/ME, (4,83)), langdurige antibioticakuren, antivirale middelen (ondanks afwezigheid van aantoonbare infectieuze vectoren), homeopathie, etc.

Er zijn patiënten die met een aantal van deze behandelingen bijzonder goed geholpen zijn en het is dan ook niet raadzaam om a priori bepaalde behandelmodaliteiten van de hand te wijzen. In goede inventarisatie van alle specialisten en hun behandelmethoden kan een eerste stap zijn om een goed zicht te krijgen op het bestaande aanbod in België. Dit kan eventueel gebeuren in samenwerking met de patiëntenverenigingen.

Hoe behandelen als er geen curatieve benadering mogelijk is ?

Zowel op de website van de CDC als in de literatuur (voor een volledig overzicht, zie (4,43)), wordt op dit moment gepleit voor een geïndividualiseerde aanpak op maat van de patiënt, waarbij patiënten begeleid worden door een gespecialiseerd, multidisciplinair team. Het advies van de Nederlandse Gezondheidsraad was ook om in een aantal Universitaire Medische Centra, verspreid in het land, een gespecialiseerde ME/CVS polikliniek te openen, in samenspraak met de patiëntvertegenwoordigers en alle stakeholders uit de gezondheidszorg in de regio, om zo een zorgnetwerk te vormen. Hieraan kan een onderzoeksgroep verbonden worden.(27)

Doelstelling van de behandeling: stapsgewijze aanpak

- **Geïndividualiseerde zorg** – Person Centered Care, niet protocollair
 - Opstellen individueel behandelplan op basis van probleemlijst
 - Systematische opvolging (bv. 1x/3 maanden)
 - Focus op ernstigste klachten – verbeteren functioneren + KvL
- Voorzien van **ondersteunende, gespecialiseerde gezondheidsvoorziening**
 - **Gespecialiseerd multidisciplinair team:** bijvoorbeeld: ME/CVS arts-specialisten, psycholoog-gedragstherapeut, psychomotore therapeut/kinesitherapeut, ergotherapeut, sociaal werker
 - **Taken van dit team:**
 - **Managen** (optimaliseren) symptomen
 - Huidige symptomen
 - Functioneren
 - Kwaliteit van leven
 - **Preventie**
 - Toename van de ernst van de symptomen
 - Differentiële diagnose met andere (behandelbare) pathologie: gerichte onderzoeken – geen nodeloze verwijzingen naar diverse specialisten
 - Opvolgen van ontwikkelen psychopathologie – hoog risico suïcide (61)
 - Voorkomen iatrogene/dr. Google geïnduceerde complicaties
 - **Psychosociale ondersteuning**
 - Coping met emotionele impact en verlies van diverse aspecten van leven
 - Validatie van de ervaring van de patiënt/van de diagnose CVS/ME
 - Acceptance & Commitment Therapie (ACT)

Welke plaats hebben GOT en CBT nog in dit stapsgewijze behandelingschema

Graduele Oefentherapie (GOT) – Geleidelijke beweging

De oorspronkelijke GOT was gebaseerd op de “deconditioneringshypothese” van Vercoulen en Bleijenberg.(84) Hierin werd voorgesteld dat CVS werd onderhouden door de omkeerbare fysiologische effecten van rust en vermijden van activiteiten, en dat begeleide oefening de gevolgen van de deconditionering zal opheffen. Deze hypothese is correct voor gezonde personen, maar houdt geen rekening met de recente bevindingen in verband met het metaboolom en de ATP productie bij CVS/ME en met het risico op PEM bij een geforceerd oefenprogramma. De meta-analyse over GOT rapporteerde vooral over patiënten die geselecteerd waren op basis van de Oxford criteria en dus vermoedelijk vooral milde vermoeidheid hadden. Er was overigens een grote uitval van patiënten met een matige tot ernstige vermoeidheid. Over de Oxford criteria weten we dat deze inclusief zijn voor patiënten met depressie, waarbij GOT wel een gunstig effect kan hebben, wat mogelijk een belangrijke bias betekende voor het resultaat van de studie.(85) Het is ook onduidelijk of GOT niet mogelijk schadelijk zou kunnen zijn voor patiënten met CVS/ME, zeker wanneer de vermoeidheid matig of ernstig is.(14)

Beweging is desalniettemin van belang en er kan op individuele basis, rekening houdend met de ernst van de vermoeidheid en vermoeibaarheid, een bewegingsplan worden opgesteld in samenwerking met een ervaren psychomotoire of kinesitherapeut, waarbij de negatieve effecten van oefening of verminderde aerobe functie worden geminimaliseerd. Het doel is om het functioneren te behouden en eventueel op te bouwen, maar mag in ieder geval geen PEM uitlokken of iatrogene schade toebrengen.

Cognitieve Gedragstherapie (CGT)

CGT is voor veel patiënten en CVS/ME specialisten onlosmakelijk verbonden geraakt met een psychogene en sociaal geïnduceerde etiopathogenese.(86) Ooit werd het toepassen van CGT, samen met GOT ook voorgesteld als een weg naar mogelijk herstel en

werden patiënten die niet kozen voor dit pad als “weerstandig tegen adequate behandeling” beschouwd. Het doel van CGT is echter om door middel van een aan het individu aangepaste empirische aanpak, cognitieve processen te veranderen, de zelfdoeltreffendheid te verhogen met betrekking tot de vermoeidheid, de focus op de symptomen te verminderen, de ervaren activiteit te verhogen en de coping te verbeteren. CGT kan aangevuld worden met Acceptance en Commitment Therapie en Mindfulness. Op individuele basis blijft een verwijzing naar een in CVS/ME gespecialiseerde CGT therapeut geïndiceerd, hoewel de beschikbaarheid hiervan beperkt is.(4)

Deel 2

Rapport van de verzamelde gegevens verzameld
door het Multidisciplinair Centrum voor CVS

I. **RAPPORT VAN DE KWANTITATIEVE GEGEVENS VERZAMELD DOOR HET MDC VOOR CVS**

Context van de verzamelde gegevens

In dit onderdeel rapporteren we de gegevens die verzameld werden door het MDC voor CVS. Zoals in het tussentijdse verslag, rapporteren we de data en de statische verwerking ervan tot april 2018.

Wij willen hierbij nogmaals benadrukken dat deze gegevens niet verzameld werden vanuit een formeel onderzoeksprotocol of met het oog op het uitvoeren van objectief wetenschappelijk onderzoek. De verzamelde gegevens en de resultaten van de interventies moeten dan ook in de eerste plaats vanuit klinisch oogpunt beschouwd worden. Het is onmogelijk om vanuit de gerapporteerde gegevens nu al definitieve conclusies te trekken over de effectiviteit van de interventies in het kader van deze conventie.

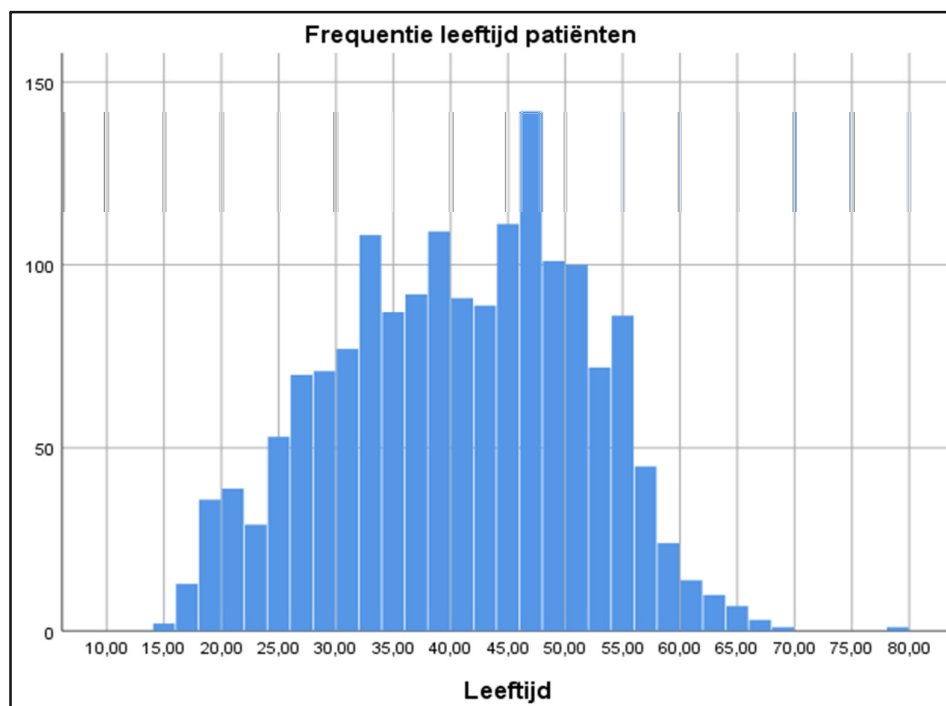
Vanaf het begin hebben we voor elke patiënt een zo geïndividualiseerd mogelijke aanpak voorgesteld, zoals nu ook in de internationale literatuur en de richtlijnen wordt geadviseerd.

Resultaten van de verzamelde gegevens

Demografie van de totale groep (maart/2015-april/2018)

Tot begin april 2018 werden 1684 consecutieve patiënten aangemeld voor de conventie. Deze patiënten werden op de dienst Psychiatrie geëvalueerd op dossier of op consultatie door de dienst Psychiatrie tussen maart 2015 en april 2018. De demografische gegevens van de volledige geëvalueerde patiëntengroep is weergegeven in tabel 2. Zoals te verwachten vanuit de epidemiologie, meldden zich ongeveer 85% vrouwen aan, tegenover slechts 15% mannen. De ratio van 6 vrouwen voor 1 man is nog hoger dan de ratio van 3 à 4 vrouwen op 1 man die doorgaans in de literatuur gerapporteerd wordt.(87)

Hoewel in de instructies van de aanmelding duidelijk werd weergegeven dat de leeftijdsgrenzen 18 jaar en 65 jaar waren, werden toch een beperkt aantal kinderen verwezen (jongste 15 jaar), alsook (hoog)bejaarden van > 75 jaar (maximumleeftijd van 78 jaar). Deze patiënten werden a priori niet onderzocht in het kader van de conventie, maar werden verwezen naar de **gepaste** diensten, zoals de consultatie pediatrie of de consultatie geriatrie. Er was geen significant verschil in leeftijd tussen mannen en vrouwen ($p = 0.78$; $SE = 0.75$, $95\%CI -1.69; 1.26$). Internationaal worden typisch 2 leeftijdspieken geobserveerd in grote groepen CVS/ME patiënten: een groep jonge patiënten (adolescenten: 10-18 jaar) en een tweede, grotere piek tussen de 30 en de 50 jaar.⁽⁴⁵⁾ Wij zien deze verdeling niet terug in onze populatie (zie figuur 1.) omdat de inclusierestricties de groep van jonge patiënten niet toeliet. Zij werden verwezen naar de dienst Pediatrie en Kinder- en Jeugdpsychiatrie.



Figuur 1. Verdeling van de leeftijd van alle patiënten die zich aanmeldden voor het MDC CVS. Er is 1 leeftijdspiek.

De meerderheid van de personen zich aanmeldden voor de conventie was niet actief aan het werk (61,9%; n = 1044), iets meer dan een derde gaf aan wel nog te werken (36,1%; n = 605). In 35 gevallen was de situatie onduidelijk of onbekend (2,1%).

Tabel 3: Demografie van alle patiënten die in het kader van de conventie door de dienst psychiatrie geëvalueerd werden op dossier of op consultatie kwamen:

	Aantal	%	Gemiddelde leeftijd	SD leeftijd	Min-Max leeftijd
Man	259	15.4%	42 jaar	10.43	17-67
Vrouw	1425	84.6%	40 jaar	10.84	15-78
Totaal	1684	100%	40 jaar	10.80	15-78

Het opleidingsniveau van alle patiënten wordt weergegeven in tabel 3b. Er waren geen grote verschillen tussen de groepen, wanneer er rekening gehouden wordt met de onbekende cijfers.

Tabel 3b. Opleidingsniveau van de aangemelde patiënten, de geëxcludeerde patiënten en de CVS patiënten

Opleidingsniveau	Exclusie conventie		MDO – geen Inclusie		CVS inclusie conventie		Totaal	
Lager onderwijs	11	2,9%	4	2,3%	17	2,4%	32	2,5
Lager middelbaar onderwijs	49	12,8%	30	17,3%	118	16,3%	197	15,4
Hoger middelbaar onderwijs	113	29,4%	59	34,1%	260	36,0%	432	33,8
Hoger onderwijs korte type (Bachelor)	52	13,5%	37	21,4%	215	30,0%	304	23,8
Hogeschool/Universiteit (Master)	25	6,5%	16	9,2%	69	9,5%	110	8,6
Post-universitair diploma	4	1,0%	1	0,6%	10	1,4%	15	1,2
Onbekend	130	33,9%	26	15,0%	34	4,7%	190	14,8

Tabel 3c toont het werkstatuut op het moment van de aanmelding van de patiënten.

Tabel 3b. Opleidingsniveau van de aangemelde patiënten, de geëxcludeerde patiënten en de CVS patiënten

Statuut	Exclusie conventie		MDO – geen Inclusie		CVS inclusie conventie		Totaal	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Voltijds werkend	53	13,8%	23	13,3%	106	14,8%	182	14,3%
Deeltijds werkend	55	14,3%	27	15,6%	198	27,5%	280	21,9%
Werkloos	27	7,0%	22	12,7%	52	7,3%	101	7,9%
Gepensioneerd	6	1,6%	7	4,0%	5	0,7%	18	1,4%
Werkonbekwaam	176	45,8%	76	43,9%	281	39,4%	533	41,9%
Student	16	4,2%	6	3,5%	28	3,9%	50	3,9%
Andere*	18	4,7%	7	4,0%	44	6,2%	69	5,4%
Onbekend	33	8,6%	5	2,9%	2	0,3%	40	3,1%

Deeltijds werk:

Van de 280 patiënten die deeltijds werkten op het moment van aanmelding, was het werkpercentage van 105 patiënten gekend. Het werkpercentage bij de deeltijds werkenden varieerde van 10% tot 90% (gemiddelde 54%, SD 20%). 25 patiënten (24%) werkten minder dan 50%, 46 patiënten (44%) werkten halftijds, en 34 patiënten (33%) meer dan halftijds.

Tabel 3d Percentage deeltijds werk

Deeltijds werk	Exclusie conventie		MDO – geen Inclusie		CVS inclusie conventie		Totaal	
	N	%	N	%	N	%	N	%
< 50 %	7	12,7	1	3,7	17	8,6	17	8,9
50%	7	12,7	4	14,8	35	17,7	35	16,4
> 50%	6	10,9	3	11,1	25	12,6	25	12,1
Onbekend	35	63,6	19	70,4	121	61,1	121	62,5

Werkonbekwaam

Van den 533 patiënten die werkonbekwaam waren, was van 476 patiënten (89,5%) de duur van de werkonbekwaamheid gekend. De duur van werkonbekwaamheid varieerde van 0 maanden tot 22 jaar. De gemiddelde duur van werkonbekwaamheid was 2 jaar (SD 2,7 jaar), de mediaan was 1 jaar. Er was geen verschil tussen de verschillende groepen in duur van werkonbekwaamheid.

Tabel 3e. Duur van de arbeidsonbekwaamheid

Duur werkonbekwaamheid	Exclusie conventie		MDO – geen Inclusie		CVS inclusie conventie		Totaal	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Minder dan 3 maand	24	15,9	10	13,9	40	15,8	74	15,5
3 – 6 maand	21	13,9	13	18,1	44	17,4	78	16,4
6 maand – 1 jaar	30	19,9	11	15,3	59	23,3	100	21,0
1 jaar – 5 jaar	52	34,4	31	43,1	99	39,1	182	38,2
Meer dan 5 jaar	24	15,9	7	9,7	11	4,3	42	8,8

Het overgrote deel van de patiënten die werkonbekwaam waren, vielen ten laste van het ziekenfonds (N = 418, 78,4%). Zes patiënten waren ten laste van de wetsverzekeraar, 1 patiënt was ten laste van het Ministerie van Sociale Zaken. Van 108 patiënten (20%) was deze informatie niet gekend.

Proces van het Multidisciplinair Diagnostisch Centrum voor CVS

Aanmelding via het standaardverwijsformulier en vragenlijsten

Monodisciplinaire consultaties Inwendige Ziekten en Psychiatrie

Zoals beschreven in het tussensverslag, was het tijdens het werkjaar 2015 (maart-december), mogelijk voor patiënten om telefonisch een afspraak te maken voor een consultatie in het kader van de nieuwe “CVS conventie”. Zij kregen dan onmiddellijk 2 afspraken, enerzijds op de dienst Algemene Inwendige Ziekten (IAL) en anderzijds op de dienst Psychiatrie, voor de eerste monodisciplinaire evaluaties. Daarnaast kwamen ook heel veel patiënten rechtstreeks op afspraak op de consultatie Algemene Inwendige Ziekten. Ze brachten dan de standaardverwijspapieren mee in het kader van de conventie.

Deze werkwijze bleek onpraktisch te zijn, gezien naar het einde van 2015 toe, de consultatie IAL de toevloed van CVS patiënten niet meer kon verwerken. Om dezelfde reden ontstonden lange wachtlijsten op de dienst Psychiatrie. Daarom werd het systeem gewijzigd: patiënten dienden eerst het standaardverwijsformulier, via de website te downloaden en met hun huisarts in te vullen. Ook de vragenlijst die door de patiënten moest worden ingevuld moest worden gedownload via de website. Zowel het standaardverwijsformulier als de vragenlijst werden vervolgens opgestuurd naar het MDC CVS en op deze manier was een eerste screening mogelijk en zo was het ook mogelijk om patiënten die absoluut niet thuishoorden binnen het programma correct te verwijzen (bv. patiënten met vooraf gekende exclusiecriteria, zoals beschreven in de conventie). Deze werkwijze lukte niet voor alle verwijzingen, maar maakte de instroom beheersbaar vanaf 2016. Patiënten die gescreend

werden en bij wie geen duidelijke exclusiecriteria aanwezig waren, werden gecontacteerd en kregen een afspraak op de dienst Algemeen Inwendige Ziekten en de dienst Psychiatrie-CVS voor screening.

Tabel 4 toont een overzicht van alle via de CVS conventie aangemelde patiënten tot eind april 2018 (n = 1684). Een totaal van 354 patiënten stond toen op de wachtlijst voor de conventie, bevond zich ergens in het proces van monodisciplinaire screening of wachtte op het multidisciplinaire overleg voor een definitieve diagnose. Met het grote aantal aanmeldingen voor 1 uniek centrum met een op CVS gerichte RIZIV- conventie in België, met een erg beperkte staf en met een maximumquotum van 500 patiënten per jaar (diagnose + behandeling), was het onvermijdelijk dat een dergelijke lange wachtlijst zou ontstaan. De grote toestroom van patiënten, lijkt de nood aan een dergelijk centrum te bevestigen en de meerwaarde van de RIZIV conventie te illustreren.³

Onder andere op basis van de vooraf bepaalde exclusiecriteria, werden 385 patiënten die zich aanmeldden voor de CVS conventie geëxcludeerd (tabel 4). Naast met de in de conventietekst bepaalde exclusiecriteria, werd echter ook steeds rekening gehouden met het individuele, klinische toestandbeeld van de patiënt en met de specifieke (eventueel diagnostische) vraag die een patiënt en/of huisarts stelde. Zo was het bijvoorbeeld mogelijk dat een patiënt zich louter aanmeldde met pijnklachten, zonder de vermelding van de klacht “vermoeidheid” en de expliciete vraag naar pijndiagnostiek/diagnose “fibromyalgie”. Dan

³ Er bestaan in België nog multidisciplinaire centra waar eerst een monodisciplinaire screening mogelijk is en nadien een multidisciplinaire diagnostiek volgt (bv. AZ Groeninge in Kortrijk). Vervolgens krijgen patiënten vaak ter plaatse behandeling aangeboden. Ze dienen wel alles zelf te bekostigen. Ook deze patiënten zagen wij in ons centrum op consultatie komen, ondanks het regionale aanbod. Zij gingen niet noodzakelijk in op het aanbod om vervolgens ook CGT of GET te volgen.

werd deze patiënt en/ of de huisarts van deze patiënt gecontacteerd om de bedoeling van het MDC CVS uit te leggen. Als dan duidelijk bleek dat het om een primair pijnprobleem ging, werden de patiënten verwezen naar het aangewezen zorgpad, alvorens te beginnen aan screening naar CVS. Een ander voorbeeld waren de problemen van chronische vermoeidheid bij complexe psychiatrische aandoeningen. In strikte zin zou er inderdaad geen exclusiecriteria aanwezig zijn, maar de klinische realiteit toonde aan dat de vermoeidheid in een breder kader gezien diende te worden. Deze voorbeelden benadrukken opnieuw het belang van de individuele aanpak van elke CVS patiënt, vanaf het begin van het proces.

Tabel 4. Resultaat van de screening (hele tabel) en van het Multidisciplinair Overleg (MDO)

	Aantal personen (n = 1684)	Percentage van alle patiënten	
Wachlijst	354	21,02%	
Exclusie	385	22,86%	
Multidisciplinair diagnostisch overleg			% MDO
Totaal n MDO	945	56,11%	100%
Geen inclusie†	173	10,27%	18,31%
Inclusie : Dx CVS	718	42,64%	75,98%
Nog geen conclusie‡	49	2,90%	5,19%
Opvolging*	5	0,29%	0,56%

†CVS diagnose is in principe mogelijk, ook al is er geen inclusie in de conventie, maar de patiënt heeft bv. aangegeven niet geïnteresseerd te zijn in het aanbod van de CVS conventie; ‡Er is toch nog een bijkomend onderzoek of advies aangevraagd dat bekend moet zijn voor een definitieve diagnose gesteld kan worden; *Patiënten in opvolging na screening, bij wie een behandeling werd opgestart (bv. CPAP-apparaat bij obstructief slaapapnoesyndroom); patiënten kunnen zich na 6 maanden opnieuw aanmelden bij onvoldoende beterschap

Multidisciplinair Diagnostisch Overleg (MDO)

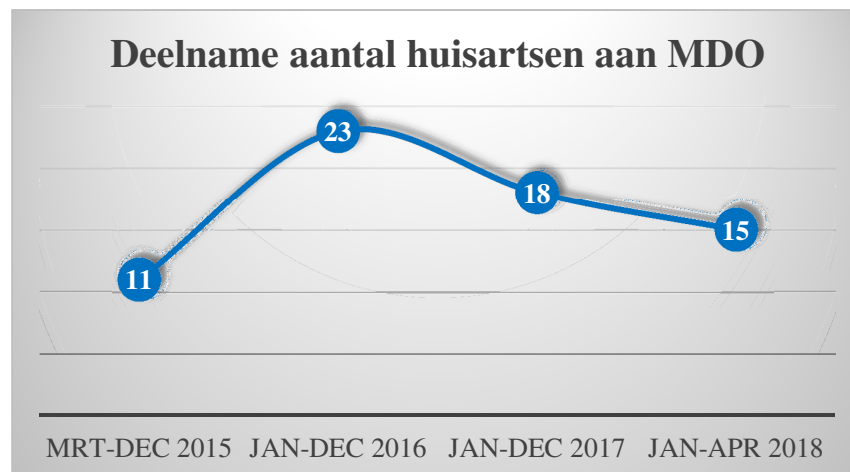
Zoals bepaald in de conventie werden, na de internistische, psychiatrische en zo nodig fysisch geneeskundige screening, alle mogelijke kandidaten voor de conventie besproken op een gepland multidisciplinair diagnostisch overleg (MDO) om na te gaan of de CVS diagnose weerhouden zou kunnen worden of niet. Zoals vastgelegd, vond elk MDO plaats in aanwezigheid van een vertegenwoordiger van de verschillende betrokken disciplines:

- de dienst **Algemene Inwendige Ziekten**
- de dienst **Fysische Geneeskunde**
- de dienst **Psychiatrie**
- de **coördinerend arts**
- de **psycholoog-cognitief gedragstherapeut**
- de **administratief medewerker** van de CVS conventie
- de **huisarts**^{4,5}: Tijdens elk bilan werden de huisartsen van de patiënten die besproken zouden worden uitgenodigd via het elektronische postsysteem van het patiëntendossier, via e-mail of zo nodig via brief. Tussen 2015 en 2018 namen **68**

⁴ Elke deelname van een huisarts aan het multidisciplinair overleg was altijd een bijzondere meerwaarde voor de uitkomst van dit overleg, zowel voor de aanwezige specialisten in het ziekenhuis, voor de huisarts zelf die op deze manier inzage kreeg in het diagnostische proces en in het verdere stappen van de conventie en zijn of haar essentiële rol hierin. De informatie die de huisarts inbracht, zorgde bij twijfel bijna altijd voor een verduidelijking van de casuïstiek en voor een definitieve beslissing van de diagnose en het te voeren beleid. Naast dit formele contact in het kader van het MDO waren er overigens heel veel informele contacten met huisartsen die altijd heel waardevol waren en die meestal een essentiële rol vervulden in het diagnostische proces en in het verder aansturen van eventueel lopende psychotherapieën.

⁵ Tijdens de gesprekken met de huisartsen, was het opvallend dat CVS, CVS/ME, fibromyalgie, prikkelbare darmsyndroom en andere aandoeningen die typisch te maken hebben met een decompensatie en vervolgens forse disfunctie van het “stress-responssysteem” of het neuro-endocrieno-immunologische-algologische systeem, nog erg onbekend is en blijft bij de collega’s in de eerste lijn. De differentiatie tussen de verschillende problemen is moeilijk en vooral het vinden van de juiste zorgpaden zorgt soms voor misverstanden. Deze patiënten worden vaak aangemeld op diverse plaatsen en krijgen vaak heel uiteenlopende adviezen. Een groot aantal patiënten krijgt ook meerdere diagnoses, wat vaak afhankelijk is van het aantal specialismen ze consulteerden.

huisartsen deel aan de MDO's. In 2018 was er een duidelijke opwaartse trend in de deelname van de huisarts. Op 4 maanden namen al 15 huisartsen deel en er was een toegenomen interesse, met een toename in het aantal informele contacten.



Figuur 2. Deelname van het aantal huisartsen aan het multidisciplinair overleg

Tijdens deze vergadering werden alle bevindingen van de betrokken diensten samengelegd, besproken en werd de definitieve diagnose van CVS al dan niet gesteld. Er werd ook steeds nagegaan of er mogelijke co-morbiditeit aanwezig was, gezien het van groot belang is dat dit ook behandeld wordt.

Het tweede deel van tabel 4 toont een overzicht van de conclusies voor alle opeenvolgende patiënten die door het multidisciplinair diagnostisch centrum geëvalueerd werden. Uit tabel 4 blijkt dat tussen maart 2015 en april 2018, **945 patiënten** (56,11% van alle patiënten) tijdens een multidisciplinaire overleg werden besproken. In het totaal werden hiervan, **na multidisciplinaire screening en multidisciplinair overleg uiteindelijk, 718 patiënten weerhouden met een diagnose CVS, ofwel drie kwart (75,98%) van de patiënten** met onvoldoende verklaarde klachten van functionele vermoeidheid gedurende meer dan 6 maanden en voldoende criteria. Eind april 2018 was de diagnose nog onduidelijk voor 49 patiënten en werd de evolutie van 5 patiënt actief opgevolgd.

Beschrijving van de geïncludeerde CVS patiënten (n = 718) in vergelijking met andere groepen: demografie

Van het totale aantal patiënten die zich aanmeldden en die het proces van monodisciplinaire evaluaties en het MDO doorliepen, werden 718 patiënten met de diagnose CVS weerhouden als potentiële deelnemers van de conventie. Het ging om 42, 64% van de volledige populatie die zich had aangemeld, 53, 98% van de 1330 patiënten voor wie we er duidelijkheid was (dus de patiënten die niet meer op de wachtlijst stonden) of 75,98% van de patiënten over wie multidisciplinair werd vergaderd.

Een aantal demografische gegevens worden weergegeven in tabel 5. De gemiddelde leeftijd van de drie groepen is gelijkaardig en komt overeen met de gemiddelde leeftijd die meestal wordt teruggevonden in literatuur voor CVS/ME patiënten die zich aanmelden met ernstige, invaliderende vermoeidheid.

Tabel 5. Demografische gegevens per groep: exclusie van de conventie, geen inclusie na MDO en diagnose CVS met eventueel inclusie in conventie.

		Exclusie conventie		Na MDO geen inclusie		CVS-inclusie conventie	
		Aantal	%	Aantal	%	Aantal	%
Geslacht	Man	79	20.6%	27	15.6%	96	13.4%
	Vrouw	306	79.4%	146	84.4%	622	86.6%
Werk	Werkt niet	244	63.4%	118	68.2%	432	60.1%
	Werkt	122	31.7%	55	31.8%	279	38.9%
	Onbekend	19	4.9%	0	0%	7	0.1%
		Gemiddeld	SD	Gemiddeld	SD	Gemiddeld	SD
Leeftijd		41 jaar	11.4	41 jaar	11.15	39 jaar	10.38

Bijna 40% van de CVS patiënten die weerhouden werden voor inclusie in de CVS conventie was nog aan het werk, in vergelijking met slechts 32% die niet weerhouden werd voor inclusie in de CVS conventie na MDO. Patiënten die niet weerhouden werden na MDO waren vaak personen met een bijzonder complexe problematiek, waarbij ernstige pijn op de voorgrond stond, bij wie uiteindelijk de psychiatrische problematiek (hoewel geen formeel exclusie criterium) te zwaar woog om te kunnen deelnemen aan het programma dat kon

worden aangeboden via de CVS conventie, of aan wie we een residentiële behandeling op een gespecialiseerde afdeling adviseerden om meer intensief aan hun problematiek te werken (o.a. verwijzing naar de Mind-Body Unit in het UPC KU Leuven, campus UZ Gasthuisberg of de afdeling ARTE, de Lier 2, PZ ASSTER, Sint-Truiden).

De groep patiënten met de “**dubbeldiagnose**” **fibromyalgie-ME/ CVS** vormden een uitdaging bij de multidisciplinaire beslissing over de CVS diagnose en/of inclusie in de CVS conventie. Uit de literatuur is bekend dat co-morbide fibromyalgie een belangrijke risico factor vormt voor een toename van de ernst van ME/ CVS.(43) Niet alle clinici zijn er echter van overtuigd dat deze dubbeldiagnose gesteld mag worden, gezien chronische vermoeidheid en diverse van de andere klachten van CVS/ME inherent zijn aan fibromyalgie, zeker wanneer de nieuwe ACR criteria uit 2010 worden gebruikt.(50) De ernstige, chronisch wijdverspreide pijn van fibromyalgie compliceerde de interventies die vanuit het MDC CVS werden aangeboden heel sterk. De pijn bij CVS dient ‘lege artis’ te worden aangepakt en hiervoor werden patiënten terugverwezen naar hun huisarts, maar de pijn bij fibromyalgie vereist een specialistische aanpak die ook opvolging vergt. Dit was niet voorzien in de CVS conventie, terwijl patiënten vaak specifiek hiervoor door hun huisarts of zelfs door hun fibromyalgie specialist werden doorverwezen. De pijn bij fibromyalgiepatiënten eiste ook telkens zo veel aandacht op, waardoor het moeilijk was om de vermoeidheid centraal te houden als werkpunt. De aanwezigheid van fibromyalgie hypothekeerde heel sterk de prognose van de behandeling van CVS/ME. Omdat de meerderheid van de patiënten zich aanmeldde met de vermelding van de diagnose “fibromyalgie” in het standaardverwijsformulier, werd de diagnose CVS/ME altijd eerst uitgebreid multidisciplinair besproken, waarbij hun klachten, hun ziektegeschiedenis en hun klinisch onderzoek (vaak aangevuld met een advies door de dienst Fysische Geneeskunde) grondig overwogen werden en exclusie mogelijk was als de pijnklachten overwegend aanwezig waren, met een

duidelijke behandelwens van de pijn. Wanneer een patiënt zich aanmeldde met de vraag naar een diagnose “fibromyalgie” werd hij of zij verwezen naar het juiste zorgpad.

We moeten ons ervan bewust zijn dat de **groep patiënten met ernstigste graad van CVS/ME die zetel-bed gebonden zijn** en een heel laag niveau van functioneren hebben **niet vertegenwoordigd worden in de groep patiënten die zich hebben aangeboden op het MDC CVS**. Wanneer dit toch het geval was, bleek dit voor deze mensen bijna altijd veel te zwaar te zijn (nood aan een rolstoel, donkere bril, hoofdtelefoon, begeleider, etc.). Wij waren altijd genoodzaakt om deze mensen te verwijzen naar een residentiële setting, maar omwille van de ernst van de problematiek en omwille van de angst voor onbegrip (en vaak na slechte ervaringen in het verleden) gingen deze patiënten hier bijna nooit op in. Het is op dit moment onduidelijk hoe hoog de prevalentie van deze groep van mensen is, maar een significant aantal patiënten zou onvoldoende toegang kunnen hebben tot adequate en noodzakelijke zorg.

Beschrijving van de geïncludeerde CVS patiënten: vragenlijsten op baseline

Methodologie: de systematisch geregistreerde parameters per patiënt

Aan alle patiënten die zich aanmeldden werd gevraagd om naast het **standaardverwijsformulier** (deel in te vullen door de patiënt zelf en deels in te vullen door de huisarts) en de **demografische gegevens**, ook een aantal **vragenlijsten** in te vullen. De volgende vragenlijsten werden gebruikt.

- **Checklist Individuele Spankracht (CIS20R)** meet subjectieve vermoeidheid en gedragsaspecten die hieraan gerelateerd zijn. De CIS20R bestaat uit 20 uitspraken die nagaan hoe het subject zich de laatste twee weken gevoeld heeft, waarbij aangegeven dient te worden in welke mate de uitspraak voor hem/haar van toepassing is. De CIS meet een beeld van vermoeidheid waarin fluctuaties in de tijd worden meegenomen. De totaalscore kan worden gemeten en er zijn 4

sub-schalen die geëvalueerd kunnen worden (lichamelijke vermoeidheid, concentratie, motivatie, activiteit).(88) Voor de CIS20R bestaan er ook referentiewaarden voor diverse populaties, waaronder de CVS/ME patiënten en de gezonde populatie vanuit “routine outcome measure” of ROM onderzoek.(89)

- **Patient Health Questionnaire** (PHQ) – specialistversie (90–93) is een vragenlijst die Vragenlijst die door de patiënten zelf moeten worden ingevuld en die screent naar een aantal aandoeningen in de geestelijke gezondheidszorg (klachten, depressie, angst, eetstoornissen, alcoholmisbruik). De *PHQ-15* (klachtenvragenlijst)(94), de *PHQ-9* (depressie)(95) en de *GAD-7* zijn afzonderlijk gevalideerd en kunnen dimensionaal en categoriaal gebruikt worden.(96) Hiervan bestaan ook normatieve data.
- **Hospital Anxiety and Depression Scale** (HADS) (97,98) meet kernklachten van angst en depressie zonder daarbij lichamelijke klachten te betrekken. Het is een korte vragenlijst, die gemakkelijk te gebruiken is. Zij bestaat uit een angstschaal en een depressieschaal, beide bevatten 7 items. Voor de HADS bestaan er ook gevalideerde cut-off scores waarmee patiënten kunnen geclassificeerd worden in groepen van ernst van, angst, en depressie. Normatieve data zijn beschikbaar.(99)
- **Positive and Negative Affect Scale** (PANAS) (100) is een vragenlijst die peilt naar het affect van de patiënt door na te gaan in welke mate een bepaalde emotie van toepassing is op hem (heel weinig – heel veel) op een 5-punten Likert schaal. De helft van de items bestaan uit positieve emoties en de andere helft uit negatieve emoties. Het gaat om een valide schaal waarvoor normatieve data beschikbaar is.(101)

- **Perceived Stress Questionnaire (PSQ)** (102) is een evaluatie van de ervaren dagdagelijkse stress (daily hassles) bij een patiënt over verloop van een bepaalde tijd. Normatieve data is beschikbaar voor deze schaal.(103)
- **Medical Outcome Study Short Form – 36 items (SF-36)** (104,105) wordt veelvuldig gebruikt voor het meten van ervaren gezondheid of gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven. Het instrument bevat schalen voor fysiek functioneren, sociaal functioneren, rolbeperkingen door fysieke of emotionele problemen, mentale gezondheid, energie, pijn en algemene gezondheidsbeleving. Een hoge score komt overeen met een betere gezondheidstoestand. Normatieve data is beschikbaar voor de patiëntenpopulatie met chronische aandoeningen.(106)

Statistische Analyses

Exploratieve analyses van de data werden uitgevoerd. Gemiddelde scores en standaarddeviaties werden berekend van de totale groep patiënten die zich aanmeldden, van de groep patiënten die niet weerhouden werden voor screening, van de groep patiënten die na het MDO niet geïnccludeerd werden en van de CVS patiënten die geïnccludeerd werden in de CVS conventie. De gemiddelde scores van deze laatstgenoemde twee groepen werden vergeleken met een t-toets voor onafhankelijke steekproeven. De assumptie van gelijke varianties werd nagegaan met behulp van een Levene's test, en t- en p-waarden werden gecorrigeerd indien deze assumptie geschonden werd. Deze analyses werden uitgevoerd met SPSS 25.

Resultaten van de basislijnmeting bij de verschillende groepen

De relevante data voor dit rapport worden in dit onderdeel weergegeven. De andere gegevens zijn beschikbaar en kunnen indien gewenst opgevraagd worden.

Vermoeidheid op het moment van de basismeting

De ernst van de vermoeidheid en van de 4 dimensies Lichamelijke Vermoeidheid, Motivatie, Concentratie en Activiteit, gemeten met de CIS20R, worden weergegeven in tabel 6 voor de basismeting bij de patiënten die a priori niet werden opgeroepen voor een screening naar CVS omwille van de aanwezigheid van de vooraf bepaalde exclusiecriteria, voor de patiënten die na het MDO niet weerhouden werden voor inclusie in de conventie en voor de patiënten bij wie de diagnose CVS gesteld werd en die na het MDO weerhouden werden voor inclusie in de conventie. Als referentiewaarden, worden in tabel 7 de scores weergegeven van dezelfde schaal en dimensies voor de CVS patiënten en de gezonde controlepatiënten uit het Routine Outcome Metingonderzoek dat gebeurde in Leiden.(89) De totale CIS20R scores, verschilden statistisch niet van elkaar

Tabel 6. Scores van de basismeting van vermoeidheid door middel van de CIS20R bij de patiënten die zich aanmeldten maar niet gescreend werden, bij de patiënten die niet weerhouden werden voor inclusie in de conventie na MDO en bij de CVS patiënten die geïncludeerd werden in de conventie na MDO.

CIS20R	Scores		Geen screening (n = 303)		MDO-geen inclusie (n = 155)		CVS-inclusie conventie (n = 651)		Vergelijking CVS inclusie – geen inclusie	
	Min	Max	Gem.	SD	Gem.	SD	Gem.	SD	t	p
Vermoeidheid	8	56	51.22	6.54	50.80	5.28	51.53	5.13	-1.55	0.14
Motivatie	4	28	19.12	5.80	19.21	6.20	18.06	5.66	2.22	0.026
Concentratie	5	35	26.88	7.17	26.74	6.89	27.45	6.03	-1.19	0.23
Activiteit	3	21	16.35	5.83	16.55	4.30	16.03	4.58	1.29	0.20
Totaal	20	140	113.6	17.1	113.3	15.9	113.1	13.8	0.17	0.86

Er was enkel een statisch significant verschil tussen de geïncludeerde CVS patiënten en de patiënten die niet weerhouden werden voor de conventie voor de subdimensie “Motivatie”.

Dit heeft waarschijnlijk te maken met het hogere percentage depressieve patiënten in de groep patiënten die niet weerhouden werden voor de CVS conventie na MDO (zie verder bij de bespreking van de PHQ-9). Patiënten met CVS geven meestal aan tijdens hun anamnese dat ze wel nog plannen hebben en gemotiveerd zijn om prestaties te leveren, maar daar niet toe in staat zijn omwille van hun vermoeidheid. Patiënten met een depressieve stoornis hebben van een verlies aan motivatie en verlies aan interesse in hun gewone activiteiten, wat het significante verschil op deze subdimensie kan verklaren.

De score in de 3 groepen is erg hoog voor de totale score en voor alle subdimensies. Deze hoge scores waren vergelijkbaar met de CVS patiëntengroep uit het ROM onderzoek uit Nederland en significant hoger dan de scores van de gezonde controlegroep uit hetzelfde ROM onderzoek. Voor de subdimensie “Motivatie” ligt de gemiddelde score van de ROM CVS patiënten groep in dezelfde lijn als met de gemiddelde score van de CVS patiëntengroep die voor de CVS conventie weerhouden werd.

Tabel 7. Scores voor de CVS patiënten en de gezonde controlepatiënten uit het Nederlandse Routine Outcome Monitoring onderzoek (Universiteit van Leiden). (89)

CIS20R	Scores		ROM CVS-patiëntengroep (n = 651)		ROM Gezonde controlegroep (n = 644)*		Afkapwaardes P95
	Min	Max	Gem.	SD	Gem.	SD	
Vermoeidheid	8	56	51.5	7.0	20.2	12.6	46
Motivatie	4	28	17.8	7.3	8.4	5.1	20
Concentratie	5	35	26.7	8.9	11.0	7.0	26
Activiteit	3	21	16.0	5.6	6.2	4.3	15
Totaal	20	140	112.0	20.4	45.8	23.3	92

Vanuit het ROM onderzoek werd bepaald dat de afkapwaarde voor het bepalen van de aanwezigheid van een ernstige aandoening zoals CVS/ME, op percentiel 95 lag (dus 5% van de normale controlepopulatie scoorde hoger dan deze afkapwaarde). Voor de totaalscore van de CIS20R was dit een score van 92. Volgens de onderzoekers was het ook nodig dat patiënten vanaf die score ook zeker doorverwezen werden voor specialistische diagnostiek

en hulp. De scores van de patiëntenpopulatie op het moment van de basismeting lag gemiddeld iets meer dan 1.5 SD boven deze afkapwaarde.

Ernst van de Lichamelijke Klachten, ernst van depressieve symptomen en ernst van veralgemeende angstklachten bij de basismeting

In **tabel 8** wordt een overzicht gegeven van de basismeting van de ernst van de lichamelijke klachten, gemeten met de Patient Health Questionnaire 15 items (PHQ-15), de ernst van de depressieve klachten, gemeten met de PHQ-9 en de ernst van de veralgemeende angstklachten (Generalized Anxiety Disorder 7 items, GAD-7).

Tabel 8. Ernst van de Lichamelijke klachten (PHQ-15), de Depressieve klachten (PHQ-9) en van de Veralgemeende angstklachten (GAD-7)

PHQ	Theoretische score		MDO-geen inclusie			CVS-inclusie conventie			Gezonde referentiegroep*		
	Min	Max	N	Gem.	SD	N	Gem.	SD	N	Gem.	SD
Lichamelijke symptomen (PHQ-15)	0	30	159	17.8	4.52	670	17.23	4.66	9250	5.50	3.93
Depressieve symptomen (PHQ-9)	0	27	156	14.64*	5.54	667	13.11*	4.69	5018	2.91	3.52
Veralgemeende angst (GAD-7)	0	21	157	11.04	6.26	670	10.94	6.02	5030	2.95	3.41

* significant verschil voor PHQ-9: $t = 10.14$; $p = 0.002$

Lichamelijke klachten (PHQ-15)- afgelopen 2 weken

De gemiddelde score van de algemene lichamelijke klachten, gemeten met de PHQ-15, was vergelijkbaar in de *patiënten die na MDO niet weerhouden* werden en de *patiënten die wel weerhouden voor de CVS conventie*. Zoals te verwachten, was de score van beide groepen veel hoger dan die van de gezonde referentiegroep. Zowel de patiënten die niet geïnccludeerd werden na MDO, als de patiënten bij wie de diagnose CVS weerhouden werd en die in aanmerking kwamen voor de conventie, scoorden gemiddeld hoger dan de afkapwaarde voor een “hoge score” (i.e. > 15, zie tabel 9) op de PHQ-15, wat betekent dat al deze patiënten zich presenteerden met veel lichamelijke klachten die verspreid waren over

verschillende orgaansystemen. Dit was ook te verwachten wanneer we rekening houden met het typische klachtenpatroon van CVS.

De afkapscores en de proportionele verdeling van de patiënten over de verschillende categorieën van ernst wordt weergegeven in **tabel 9**. Drie vierde (ongeveer 75%) van de CVS patiënten die geïncludeerd werden in de conventie hadden een score van 15 of meer. Bij de patiënten die na MDO niet geïncludeerd werden, ging het ook nog om twee op drie van de patiënten die boven de 15 scoorden.

De groep patiënten die zich aanmeldde, waren dus personen met een groot aantal klachten, verspreid over diverse orgaansystemen en niet louter vermoeidheid.

Tabel 9. Verdeling van de groepen volgens de afkapwaarden van de PHQ-15, PHQ-9 en GAD-7

	Exclusie conventie		MDO-geen inclusie		CVS-inclusie conventie	
	N	%	N	%	N	%
PHQ15 – somatische symptomen						
Minimaal (< 5)	1	0.4%	0	0%	0	0%
Weinig (5 > 10)	25	8.0%	3	1.9%	32	5.8%
Middelmatig (10 > 15)	81	26.0%	50	31.6%	105	18.9%
Hoog (> 15)	204	65.6%	105	66.5%	420	75.4%
PHQ9 – Depressie						
Minimaal (< 5)	11	3.6%	4	2.6%	10	1.5%
Mild (5 > 10)	54	17.5%	29	18.6%	146	21.9%
Matig (10 > 15)	81	26.3%	49	31.0%	270	40.5%
Matig ernstig (15 > 20)	94	30.5%	38	24.1%	172	25.8%
Ernstig (> 20)	38	12.3%	36	22.8%	38	5.7%
GAD7– Gegeneraliseerde angst						
Minimaal (< 5)	65	21.0%	40	25.5%	151	22.5%
Weinig (5 > 10)	81	26.2%	33	21.0%	161	24.0%
Matig (10 > 15)	77	24.9%	34	21.7%	161	24.0%
Hoog (> 15)	86	27.8%	50	31.8%	197	29.5%

Depressieve klachten (PHQ-9) – afgelopen 2 weken

De score van de depressieve klachten die gemeten werden met de PHQ-9 was voor de CVS patiënten die geïncludeerd werden in de conventie statistisch significant lager dan de score van de patiënten die na MDO niet weerhouden werden voor de conventie ($p = 0.002$, tabel 8). Bovendien was de ernst van de score “matig”, wat beneden de afkapscore is van wat we zouden verwachten bij depressieve patiënten.⁽⁹⁵⁾ De score van de depressieve klachten bleef wel veel hoger dan bij de normgroep van gezonde vrijwilligers (tabel 8)

Bij de geëxcludeerde patiënten na MDO had bijna 47% een matig ernstige tot ernstige depressieve stoornis (score van 15 of meer op PHQ-9). Deze patiënten verwezen we dan ook eerst door voor gespecialiseerde behandeling van de stemmingsproblematiek, gezien dit de vermoedelijke oorzaak was van de vermoeidheid. Bij de CVS patiënten scoorde 31.5% van de patiënten 15 of meer op de PHQ-9.

Patiënten met een (ernstige) depressieve stoornis werden naar aanleiding van de monodisciplinaire screening en het multidisciplinaire overleg niet weerhouden voor inclusie in de conventie, tenzij de depressieve stoornis duidelijk co-morbide was aan de aanwezige CVS. Hiermee kan dit verschil verklaard worden.

Een belangrijke beperking van de PHQ-9 is dat in deze vragenlijst ook gepeild wordt naar het energieniveau, wat een vertekening kan geven van de score kan geven omdat dit item (bijna) altijd maximaal gescoord wordt door CVS patiënten. Daarom werd ook nog een depressiescore nagegaan met de Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS, zie verder), waarin geen somatische items zijn opgenomen.

Angstklachten (GAD-7) – afgelopen 2 weken

De veralgemeende angstklachten werden binnen de patiëntenpopulatie gescreend met de GAD-7. Deze vragenlijst gaat eerder “arousal” na, i.e. gejaagdheid, piekeren, prikkelbaarheid, spanning, rusteloosheid, zorgen maken over de toekomst. Het is geen klassieke angst of paniekvragenlijst, maar eerder een vragenlijst die peilt naar de perceptie

van bedreiging en spanning. Tabel 8 geeft de scores weer van de patiënten die geïnccludeerd werden en de CVS patiënten die wel in aanmerking kwamen voor inclusie in de conventie. Er was geen significant verschil tussen beide groepen, maar de scores waren wel aanzienlijk hoger dan de scores van de gezonde normgroepen, wat toch wijst op een hoog veralgemeend angstniveau, met hoge arousal in beide groepen. Zowel bij de CVS patiënten in de conventie als bij de patiënten die uiteindelijk na MDO niet weerhouden werden, scoorde meer dan de helft (beide 53.5%) matig tot hoog op de GAD-7, i.e. hadden de patiënten van beide groepen een matig tot hoog spanningsniveau. Gezien de hieraan verbonden gezondheidsrisico's op lange termijn is dit toch significant.

Voor de CVS patiënten die geïnccludeerd werden in de conventie was het mogelijk om hiermee iets te doen, maar voor de patiënten die na MDO niet geïnccludeerd werden, kon dit enkel gerapporteerd worden aan de huisarts die dit dan met de patiënt moest opnemen.

Angst & Depressie zonder lichamelijke klachten – HADS

Bij alle patiënten werd ook de Hospital Anxiety & Depression Scale afgenomen om naast de PHQ-9 en GAD-7 een tweede screening te kunnen doen naar depressie en angst, zonder inclusie van lichamelijke symptomen. Tabel 10 geeft de scores weer van de HADS Angst en HADS depressie score voor de patiënten die na MDO niet weerhouden werden en voor de CVS patiënten die na MDO geïnccludeerd werden in de conventie. Er is voor beide scores geen significant verschil, hoewel de lagere HADS depressie score van de CVS patiënten een “trend” te noemen is, in lijn met de lagere score op de PHQ-9.

Tabel 10. Ernst van de depressieve en angstklachten, gemeten met de Hospital Anxiety & Depression Scale (HADS, geen somatische items)

HADS	MDO-geen inclusie (n=107)		CVS-inclusie conventie (n=569)		Vergelijking Inclusie CVS – geen inclusie		Gezonde referentiegroep (n=2481)	
	Gem.	SD	Gem.	SD	t	p	Gem.	SD
Angst	8.98	4.70	8.79	4.43	0.40	0.69	5.6	3.6
Depressie	8.04	4.78	7.20	4.11	1.9	0.06	4.7	3.9

Tabel 11. Verdeling van de groepen volgens de afkapwaarden van de HADS angst en HADS depressie

HADS	Exclusie conventie		MDO-geen inclusie		CVS-inclusie conventie	
HADS – Angst						
Geen angststoornis (< 8)	62	31.6%	44	41.1%	229	40.2%
Mogelijke angststoornis (8 > 11)	41	20.9%	27	25.2%	144	25.3%
Vermoedelijke angststoornis (> 11)	93	47.5%	36	33.6%	196	34.4%
HADS – Depressie						
Geen depressie (< 8)	67	34.1%	49	45.8%	321	56.4%
Mogelijke depressie (8 > 11)	52	26.5%	23	21.5%	119	20.9%
Vermoedelijke depressie (> 11)	77	39.3%	35	32.7%	129	22.7%

Tabel 11 toont dat een grote proportie van de patiënten die zich aanmeldden, maar die niet in aanmerking bleken te komen voor de initiële monodisciplinaire evaluaties (i.e. kolom “exclusie conventie”), hoog scoorde op de HADS voor de angst subschaal (mogelijke + vermoedelijke angststoornis = 68,4%) en de depressie subschaal (mogelijke + vermoedelijke depressie = 61,8%). Zowel voor angst als depressie ging het telkens om ongeveer twee derde van de patiënten. Veel van de patiënten die werden verwezen en die niet werden toegelaten tot het screeningsproces omwille van de vooraf bepaalde exclusiecriteria, waren psychiatrische patiënten met een co-morbide probleem van vermoeidheid.

Conclusies over de geïncludeerde CVS patiënten met betrekking tot lichamelijke klachten, depressieve klachten en angst

De CVS patiënten die weerhouden werden voor inclusie in de CVS conventie, hadden gemiddeld een hoge score op de schaal “Lichamelijke klachten” en drie vierde van de patiënten had ook een score die hoog was, i.e. naast de klacht van chronische vermoeidheid waren er nog diverse andere lichamelijke klachten aanwezig waar patiënten relatief veel last van hadden.

De CVS patiënten in de conventie hadden gemiddeld een matig depressieve score en bij 63.9% was de score lager dan matig ernstig depressief, wat te verwachten was gezien de ernstig depressieve patiënten niet in aanmerking kwamen voor de conventie. De gemiddelde HADS score bleef ook onder de afkapwaarde van een mogelijke depressieve stoornis en de meerderheid van de CVS patiënten had volgens de HADS Depressie ook geen depressieve stoornis (56.4%). De angst op de HADS angstschaal was bij 60% van de CVS patiënten wel klinisch verhoogd.

Positief en negatief affect

Het is bekend dat affect een impact heeft op de gezondheid van de patiënt.(107) Als iemand zich in een toestand van positief affect bevindt, lijkt dit vooral gunstig te zijn voor een vermindering van symptomen en pijn. Positief affect lijkt geassocieerd te zijn met aspecten die beschermend zijn voor de gezondheid. Negatief affect is geassocieerd met een negatieve impact op ziekte.

Tabel 12 toont de basisscore van positief en negatief affect, gemeten met de PANAS over de afgelopen 2 weken (toestandsmeting). Er was geen statistisch significant verschil voor positief en negatief affect tussen de patiënten die niet weerhouden werden na MDO en de CVS patiënten die geïncludeerd konden worden in de conventie. Voor beide groepen was het positief en het negatief affect sterk verschillend van de normgroep (een lager positief affect en een hoger negatief affect)

Tabel 12. Gemiddelde (en standaarddeviaties) scores op de vragenlijsten op het moment van aanmelding van de gehele patiëntengroep, de patiënten die na het MDO *niet* werden geïncludeerd en de patiënten die werden geïncludeerd in de conventie.

	Theoretisch		MDO-geen inclusie			CVS-inclusie conventie			Vergelijking inclusie – geen inclusie		Gezonde referentiegroep*		
	Min	Max	N	Gem.	SD	N	Gem.	SD	t	p	N	Gem.	SD
PANAS			107			570					1003		
Positief affect	10	50		23.97	5.06		23.83	4.85	0.29	0.78		31.31	7.65
Negatief affect	10	50		22.37	4.70		21.83	5.03	1.61	0.11		16.00	5.90
PSQ			107			577					334		
Perceived stress	0	1		0.52	0.18		0.52	0.17	0.018	0.99		0.33	0.17
SF-36**											1742		
Fysiek functioneren	0	100	99	46.81	20.2	478	52.69	23.0	-2.50	0.013*		83.0	22.8
Sociaal functioneren	0	100	108	36.34	22.9	571	38.88	23.4	-1.04	0.30		84.0	22.4
Rolfunctioneren – fysiek	0	100	99	7.58	17.7	474	8.93	20.2	-0.62	0.54		76.4	36.3
Rolfunctioneren -emotioneel	0	100	108	46.45	43.4	566	56.30^p	43.2	-2.17	0.031*		84.3	32.9
Mentale gezondheid	0	100	99	54.52	22.0	471	58.62 ^b	19.1	-1.89	0.087		76.8	17.4
Vitaliteit	0	100	99	27.09	15.9	472	24.94	13.7	1.38	0.17		68.6	19.3
Pijn	0	100	107	28.63	20.3	572	36.87	23.6	-3.40	<0.001*		74.9	23.4
Algemeen	0	100	108	28.72	16.4	567	29.87	15.9	-0.69	0.49		70.7	20.7
<i>Fysieke componentscore***</i>	0	100	108	30.12	7.74	565	31.28	8.67	-132	0.19		50	10
<i>Mentale componentscore***</i>	0	100	108	35.58	12.8	565	37.67 ^p	11.7	-1.75	0.080		50	10

*Gezonde referentiegroepen: zie referenties bij schalen. **Hogere scores duiden steeds een beter functioneren aan (bvb.: Hogere score op de pijn-schaal = minder pijn).

***Componentscores zijn gewogen scores gebaseerd op een gezonde Nederlandse referentiepopulatie. Een score van 50 representeert de gemiddelde score van de referentiepopulatie

De “ervaren dagdagelijkse stress/zorgen” (PSQ)

In tabel 12 wordt de ervaren dagelijkse stress weergegeven. Er is geen statistisch verschil tussen de groep patiënten die niet weerhouden worden na MDO voor de conventie en de CVS patiënten die wel in aanmerkingen komen voor de conventie. De PSQ score is in beide groepen hoger dan in de normpopulatie.

De basislijnmeting van Kwaliteit van leven (SF-36)

CVS leidt tot een ernstige aantasting van de Kwaliteit van leven (KvL) en het functioneren van de patiënten. In tabel 12 zijn de waarden van de SF-36 weergegeven. KvL is een belangrijke uitkomstmaat om het eventuele herstel na te gaan bij patiënten met chronische aandoeningen, ook bij CVS.(108,109) In de herziene Canadese criteria wordt het gebruik van de SF-36 voorgesteld om significante afname van functioneren te bepalen. De Vitaliteit (energieniveau), Sociaal functioneren (interferentie met sociaal functioneren) en Fysiek Rolfunctioneren (interferentie met activiteiten zoals werk, sociale activiteiten) werden geïdentificeerd als de subschalen die het best het verschil aangaven tussen CVS patiënten en gezonde controlegroepen.(37) Ten minste 2 van de 3 subschalen moeten gelijk of lager zijn dan 35 voor Vitaliteit, 62.5 voor Sociaal Functioneren of 50 voor Fysiek Rollenpatroon om te voldoen aan de herzien Canadese criteria voor ME/CVS. De gemiddelde scores voor de volledige groep CVS patiënten die geïnccludeerd werden na MDO in de conventie waren lager voor de drie subschalen die van toepassing zijn in de herziene Canadese criteria. De groep CVS patiënten die in de conventie werden geïnccludeerd hebben dus een significante vermindering van hun niveau van functioneren, wanneer we dit zouden vaststellen met de SF-36 (zie tabel 12).

De scores van de volledige SF-36 voor de patiënten die na MDO niet weerhouden werden voor de conventie en voor de CVS patiënten die wel geïnccludeerde werden in de conventie worden weergegeven in tabel 12. Er zijn statistisch significante verschillen tussen de 2 groepen voor de subschalen Fysiek Functioneren, Pijn en Emotioneel Rollenpatroon. Het grote verschil in de pijnschaal kan verklaard worden door de verwijzing van een groot aantal patiënten met een vooraf

vastgestelde diagnose fibromyalgie. Hoewel de co-morbiditeit fibromyalgie-CVS mogelijk is, bleek bij een aantal fibromyalgiepatiënten de pijn duidelijk op de voorgrond te staan en hun hulpvraag was ook gericht op de (verbetering van de) pijn. Voor een deel verklaart dit ook het significante verschil van de score van de subschaal Fysiek Functioneren, gezien deze groep patiënten meestal op een veel lager niveau functioneerden. De subschaal Emotioneel Rollenpatroon is mogelijk lager omdat patiënten met een ernstige psychiatrische problematiek die niet noodzakelijk tot de strikte exclusiecriteria behoorde, maar die best primair werd aangepakt, ook tijdens het MDO verwezen werden naar hiervoor aangepaste hulp.

Over het algemeen ligt het niveau van functioneren voor alle subschalen en voor de componentscores veel lager dan bij de gezonde normpopulatie.

Resultaten opvolging Therapiepatiënten

Patiënten die tijdens het MDO de diagnose CVS kregen en geïnccludeerd werden in de conventie, werden vervolgens uitgenodigd voor de psycho-educatiesessie en voor een individuele gesprek met de psycholoog CGT-therapeut. Na dit gesprek werden ze verwezen naar een psycholoog-CGT therapeut in hun eigen regio voor verdere behandeling. De psychologen-CGT therapeuten volgden allemaal dezelfde opleiding bij de psycholoog CGT therapeut LVH voor ze startten met behandelen van patiënten. De psycholoog-CGT therapeut van de conventie evalueerde elke patiënt na 3 sessies, na 10 sessies, zoals overeengekomen in de conventie en nogmaals na 15 sessies (einde van de therapie). Aan de patiënten werd gevraagd om de CIS20R, de PHQ-15, de PHQ-9, de GAD-7, de HADS, de PANAS, en de SF-36 tijdens de verschillende opvolgmomenten in te vullen.

Uitval van patiënten

Niet alle CVS patiënten die in aanmerking kwamen voor de conventie zijn gestart met CGT. Zeven patiënten zijn nooit opgedaagd voor een eerste intakegesprek bij de psycholoog van het MDC CVS en 42 patiënten zijn op intake geweest, maar beslisten in samenspraak met de psycholoog van het MDC CVS om niet te starten met CGT omwille van de volgende redenen (in volgorde van frequentie van voorkomen):

- aanwezigheid van andere lichamelijke klacht of psychische problematiek die een belangrijke ziekte-onderhoudende factor vormde en behandeling vroeg: bv. ernstig verschoven slaap/waakritme, angstproblematiek, ernstige pijnklachten.....
- geen of te weinig overeenstemming tussen de visie van de patiënt met de biopsychosociale visie op CVS als problematiek gerelateerd aan het stress adaptatie model en met de behandel rationale die werd aangeboden vanuit het MDC CVS; patiënt verkoos om de aanpak van CVS vanuit eigen visie verder te zetten

- andere psychotherapie reeds lopend in functie van een andere problematiek en/of intensievere begeleiding nodig
- keuze tot verderzetting van bestaande medische of alternatieve therapie voor de CVS klachten
- weinig hulpvraag of te weinig motivatie voor de gedragstherapeutische begeleiding en de voorgestelde gedragsveranderingen.
- complexe en ziekte-instandhoudende persoonlijke problematiek, familiale of maatschappelijke situatie
- patiënt heeft nog een reeks medische consultaties aangevraagd en er waren medische onderzoeken lopende of nog te verwachten in een ander centrum; de patiënt verkoos om deze resultaten af te wachten

In de loop van de CGT behandeling hebben een aantal patiënten hun therapie en opvolging stopgezet. Over 25 patiënten (9 begeleid tot opvolging 1 en 16 begeleid tot opvolging 2) hebben we geen informatie meer ontvangen over de reden waarom ze beslisten om de CGT behandeling stop te zetten. Over 28 patiënten hebben we wel informatie. Acht patiënten zijn nooit naar hun therapeut gegaan of hebben de CGT stopgezet binnen de 3 sessies, zonder terug te komen voor opvolging naar het MDC CVS, 16 patiënten zijn gestopt tussen sessie 3 en sessie 10 (geen opvolgessie 2 in het MDC CVS) en 4 patiënten stopten hun CGT tussen sessie 10 en sessie 15 (geen eindopvolgingsgesprek). De patiënten gaven de volgende redenen op om de CGT behandeling stop te zetten (in volgorde van frequentie van voorkomen):

- geen of te weinig overeenstemming tussen de visie van de patiënt met de biopsychosociale visie op CVS en met de behandelrationale bij de CGT therapeut
- complexe en ziekte-instandhoudende persoonlijke problematiek, familiale of maatschappelijke situatie

Veel minder vaak voorkomend dan bovenstaande 2 factoren waren:

- blijvende angst voor ernstige ziekten, hoge focus op de klachten en doctor shopping bleven sterk aanwezig tijdens de therapie
- gedragstherapie werd stopgezet ten voordelen van andere, reeds lopende psychotherapie
- een minder goede werkrelatie en te weinig vertrouwen van de patiënt in de therapie
- te weinig motivatie om de gewenste gedrags- en mentaliteitsveranderingen te realiseren
- emotionele onderhoudende factoren namen niet af in ernst
- ernstig hervat leidde tot stopzetting
- bij 1 patiënt was de mentale beperking te beperkend voor de gedragstherapeutische begeleiding

Resultaten opvolging in conventie geïncludeerde CVS patiënten

In totaal zijn er relevante gegevens beschikbaar van 231 patiënten. Dit zijn patiënten die de vragenlijsten voor de behandeling én tenminste eenmalig tijdens de opvolging hebben ingevuld. Op het moment van de eindopvolging (na de behandeling), vulden 119 van deze patiënten de vragenlijsten in. De gemiddelde scores op de verschillende vragenlijsten van de patiënten in het behandelingstraject op de verschillende meetmomenten kunnen gevonden worden in onderstaande tabellen (tabellen 13-x). Omdat niet alle patiënten de vragenlijsten invulden op alle meetmomenten, werd er gebruik gemaakt van mixed model analyses (met ongestructureerde covariantiematrices) om de significantie van de vooruitgang te evalueren. Effectgroottes (Cohen's D) werden berekend op basis van op paired samples t-tests waarin de score voor de behandeling wordt vergeleken met de score tijdens de eindopvolging.

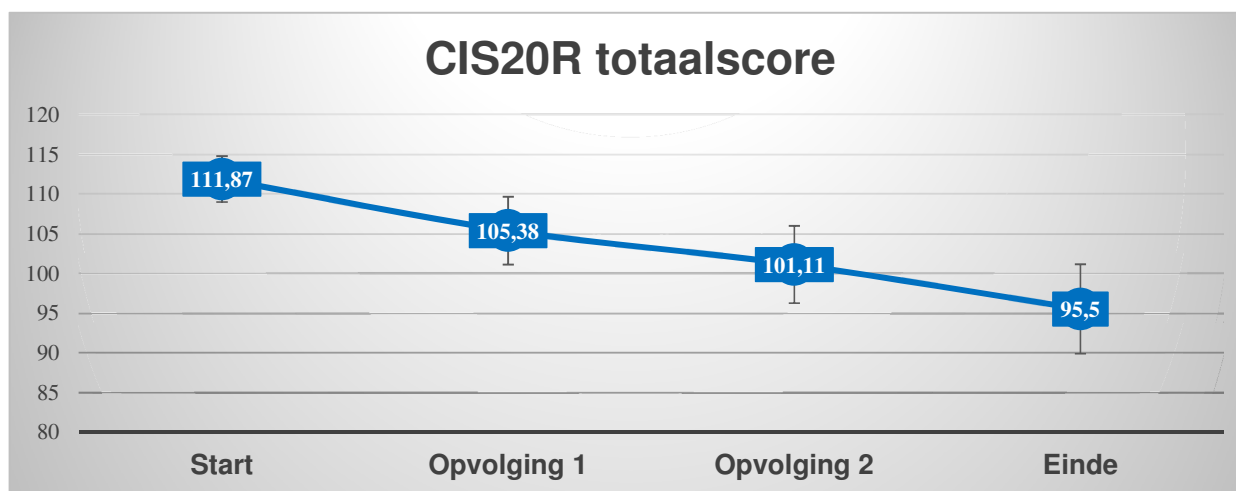
Evolutie van vermoeidheid (CIS20R)

De evolutie van vermoeidheid, gemeten met de CIS20R totaalscore en de subdimensies, wordt weergegeven in tabel 13. De evolutie van de gemiddelde scores over verloop van tijd is statistisch significant voor de totaalscore en voor alle subdimensies. Deze gunstige evolutie is in overeenstemming met eerdere bevindingen voor CGT. De gemiddelde "Individuele Sterkte" score na behandeling (CIS20R

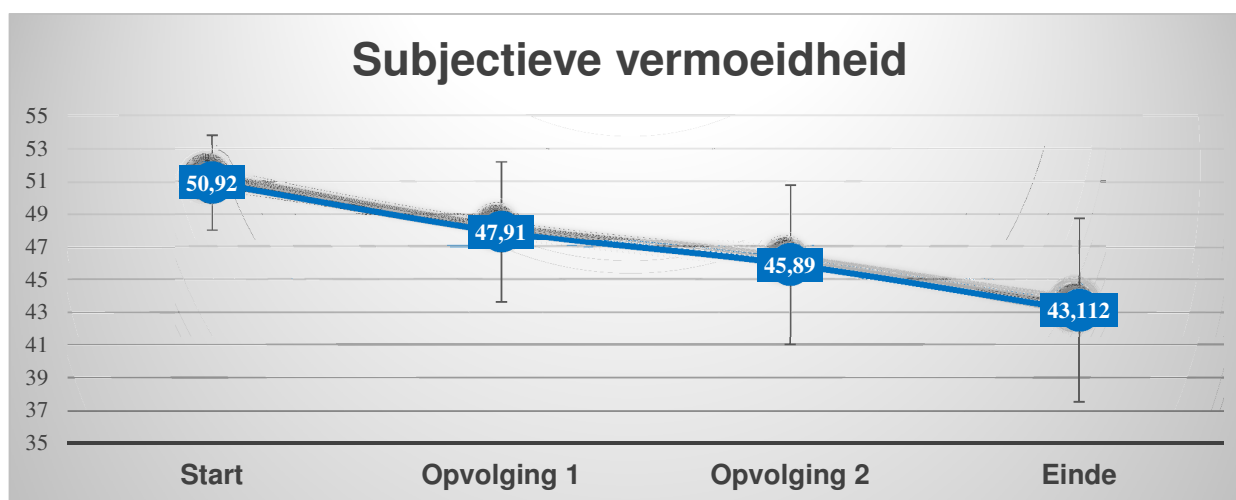
totaalscore) was net iets hoger dan de percentiel P_{95} (CIS20R = 92) van de gezonde referentiegroep uit de Routine Outcome Monitoring studie bij somatoforme stoornissen en lager dan de score op percentiel P_{25} (CIS20R = 100) van de patiënten met een somatoforme stoornis.(110)

Tabel 13. Evolutie van de CIS-20 totaalscore en de subschalen Vermoeidheid, Gebrek aan motivatie, Concentratieproblemen, Gebrek aan activiteit

CIS20R	Basismeting (n=213)		Opvolging 1 (n=161)		Opvolging 2 (n=201)		Eindopvolging (n=119)		F	p	Cohen's D
	Gem	SD	Gem	SD	Gem	SD	Gem	SD			
Subjectieve Vermoeidheid	50.9	5.78	47.91	8.57	45.89	9.76	43.11	11.25	23.73	<0.001	0.78
Motivatie	17.4	5.73	17.39	5.91	16.29	6.11	15.71	6.55	5.52	0.001	0.33
Concentratie	27.8	6.97	25.58	7.03	24.86	7.25	23.37	8.19	9.59	<0.001	0.71
Activiteit	15.9	4.61	14.47	5.33	13.98	5.00	13.30	5.40	10.39	<0.001	0.45
Totaalscore CIS20R	111.9	15.4	105.38	20.3	101.11	22.49	95.50	26.21	18.31	<0.001	0.72



Figuur 3. Evolutie van de gemiddelde CIS20R score over verloop van de verschillende opvolgingen



Figuur 4. Evolutie van de "Subjectieve Vermoeidheid" score over verloop van de verschillende opvolgingen

De Cohen'D effect grootte, wat een indicator is voor het effect van de interventie die gebeurde, was 0.72 voor de totaalscore van de CIS-20R (Individuele spankracht). Dit betekent dat de waarschijnlijkheid van superioriteit van de interventie voor individuele spankracht 68.97% was (in het voordeel van CGT).

De Numbers Needed to Treat was 4.1, i.e. om 1 extra gunstig resultaat te hebben in de behandelgroep in vergelijking met de basisgroep, moeten 4.1 mensen behandeld worden.

Evolutie van lichamelijke klachten (PHQ-15), depressieve klachten (PHQ-9) en veralgemeende angstklachten (GAD-7)

De ernst van de lichamelijke klachten, gemeten met de PHQ-15, daalden significant en de gemiddelde score op het moment van de eindopvolging was lager dan 15, de vooraf bepaalde afkapwaarde voor een “hoge ernst” van lichamelijke klachten (tabel 14).

De ernst van de depressieve klachten, gemeten met de PHQ-9, daalden significant. Tabel 14 toont dat op het moment van de eindopvolging de gemiddelde depressieve klachten mild waren (score tussen 5 en 10).

Tabel 14 toont een significante daling van score van de veralgemeende angstklachten (GAD-7) van matige klachten (score 10-15) naar weinig veralgemeende angstklachten (score 5-9), met een grote effect size.

Tabel 14. Evolutie van de scores op de Patient Health Questionnaire (ernst somatische klachten, depressieve klachten en veralgemeende angstklachten).

PHQ	Basismetings (n=221)		Opvolging 1 (n=159)		Opvolging 2 (n=199)		Eindopvolging (n=119)		F	p	Cohen's D
	Gem	SD	Gem	SD	Gem	SD	Gem	SD			
PHQ-15	16.79 ^a	4.83	15.66 ^b	5.00	14.99 ^b	5.13	14.21 ^b	5.76	11.09	<0.001	0.52
PHQ-9	12.41 ^a	4.80	11.45 ^b	5.40	10.34 ^c	5.45	9.21 ^d	5.87	14.90	<0.001	0.63
GAD-7	11.95 ^a	6.08	8.85 ^b	4.99	7.27 ^c	5.12	6.81 ^c	4.85	35.42	<0.001	1.25

Andere functionele lichamelijke klachten komen heel frequent voor bij patiënten met CVS en een depressieve stoornis en angststoornissen zijn telkens een veel voorkomende co-morbiditeit bij CVS en zijn mee bepalend voor de KvL en het functioneren van de patiënt.(4,43) Er moet ook aandacht aan beschouwd worden bij het behandelen van de CVS patiënt en mogelijk kan CGT hier ook een rol in spelen. Gezien de evolutie, is het mogelijk dat de gedragstherapeutische interventie van de CVS conventie niet alleen een statisch significante, maar ook klinisch significante impact op alle parameters, gezien ze alle drie wijzigen van klinische ernst. Het spreekt voor zich dat we andere variabelen niet

mogen uitsluiten, gezien er geen controlegroep is en gezien we geen multivariaatanalyse gedaan hebben.

Hospital Anxiety and Depression Scale

Tabel 15 geeft de evolutie van de gemiddelde score van de HADS angst en HADS depressie weer van de CVS patiënten die geïnccludeerd werden in de conventie. De depressie score evolueerde niet significant over verloop van tijd, maar de gemiddelde score op het moment van de basismeting was ook niet hoger dan de afkapwaarde van een mogelijke depressieve stoornis. Bij een relatief lage gemiddelde beginwaarde is relatief weinig evolutie te verwachten. Het verschil met de PHQ-9, waar wel een significante daling van de depressieve klachtenscore werd gemeten over verloop van tijd, kan waarschijnlijk verklaard worden door de afwezigheid van fysieke symptomen in de HADS Depressie schaal. Mogelijk is het verschil dat gemeten werd op de PHQ-9 toe te schrijven aan een verandering van de lichamelijke klachten. Hiervoor zijn echter bijkomende analyses nodig om dit na te gaan.

Tabel 15. Evolutie van de scores op de Hospital Anxiety and Depression Scale (Angst, Depressie)

HADS	Basismeting (n=198)		Opvolging 2 (n=80)		Eindopvolging (n=113)		F	p	Cohen 's D
	Gem	SD	Gem	SD	Gem	SD			
HADS Angst	9.10	4.74	8.50	4.29	7.78	4.57	3.97	0.02	0.28
HADS Depressie	7.33	3.99	6.46	3.56	7.26	4.67	1.66	0.19	0.08

Slechts 22 patiënten vulden de HADS in tijdens opvolging 1. Dit meetmoment werd bijgevolg niet opgenomen in de analyses.

De evolutie van de gemiddelde HADS angstscore over het verloop van de periode van opvolging van de CVS patiënten tijdens de CGT behandeling was wel statistisch significant en ook klinisch relevant (tabel 15). Op het moment van de eindopvolging was de HADS angstscore niet meer hoger dan een "mogelijke angststoornis" (HADS angstscore $8 > 11$), wat overeenkwam met de evolutie van de gemiddelde GAD-7 score. Vermoedelijk had de CGT behandeling een gunstig effect op de co-morbide angstklachten bij de CVS patiënten, wat in ieder geval een voordeel is voor de KvL en het functioneren van deze groep van patiënten.

Positive and Negative Affect Schedule

De evolutie van de gemiddelde positief affect scores en negatief affect scores van de CVS patiënten die CGT volgden zijn weergegeven in tabel 16. Het is bekend dat de aanwezigheid van negatief affect een invloed kan hebben op de manier waarop symptomen ervaren worden.(111) Er is daarentegen een verband aangetoond tussen de aanwezigheid van positief affect en gunstige tot protectieve gevolgen voor de gezondheid.(112) Het effect van positief affect wordt waarschijnlijk gemedieerd via dezelfde neuro-endocriene, autonome en immunologische systemen die een belangrijke rol lijken te spelen in de pathofysiologie van CVS. Deze effecten bestaan onafhankelijk van negatief affect.(112) Het is dus de moeite om in te zetten op beide aspecten.

Tabel 16. Evolutie van de scores op de Positive and Negative Affect schedule (Positieve affectiviteit, Negatieve affectiviteit)

PANAS	Beginmeting (n=196)		Opvolging 1 (n=158)		Opvolging 2 (n=195)		Eindopvolging (n=118)		F	p
	Gem	SD	Gem	SD	Gem	SD	Gem	SD		
Positieve affect	23.96	5.13	24.05	4.86	24.12	5.16	25.09	4.67	2.40	0.07
Negatieve affect	21.50	5.47	22.00	5.12	21.41	5.15	22.13	4.91	0.71	0.55

Positief affect evolueerde in gunstige zin en er was een trend van verbetering zichtbaar over verloop van tijd ($p = 0.07$), zonder dat er statistische significantie bereikt werd (tabel 16). De gemiddelde score bleef ook lager dan de gemiddelde score van de gezonde referentiegroep (PANAS positief affect gezonde referentiegroep: 31.31 ± 7.65). Toch kan deze positieve evolutie van belang zijn voor een deel van de patiënten op weg naar verbetering.

Negatief affect evolueerde niet in over verloop van tijd. De interactie tussen negatief affect en symptomen lijkt ook complexer te zijn. Negatief affect lijkt in de eerste plaats de symptoomperceptie te mediëren ter hoogte van het CZS, zeker wanneer het gaat om een “trait” (of “trek”) en geen “state” of toestandsbeeld.(113) Er is bijkomend onderzoek nodig om na te gaan in hoeverre dit kan beïnvloed worden door de interventies die gebeurden in het kader van de huidige CVS conventie.

Kwaliteit van Leven en functioneren (Medical Outcome Study SF-36)

De evolutie van de kwaliteit van leven schaal SF-36 en de verschillende subdimensies wordt weergegeven in tabel 17. Op Mentale Gezondheid na, is er een statistisch significante, gunstige evolutie van alle geëvalueerde subdomeinen en van de “Fysieke” en de “Mentale” componentscore.

Tabel 17. Evolutie van de scores op de verschillende subschalen van de SF-36 (gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit)

F-36	Basismetring (n=195)		Opvolging 2 (n=80)		Eindopvolging (n=115)		F	p	Cohen's D
	Gem	SD	Gem	SD	Gem	SD			
Fysiek functioneren	51.08	21.95	56.83	21.29	59.30	21.34	5.29	0.006	0.18
Sociaal functioneren	36.75	23.29	49.53	23.90	51.52	26.34	20.46	<0.001	0.64
Mentale gezondheid	58.29	18.84	60.1	18.25	61.31	20.66	1.12	0.33	0.15
Vitaliteit	25.67	13.01	30.68	18.21	37.03	20.55	15.16	<0.001	0.46
Pijn	38.68	23.81	40.74	20.94	48.91	25.70	6.94	0.001	0.32
Algemeen	29.99	15.20	36.77 ^b	18.21	39.97	20.97	18.09	<0.001	0.44
Fysieke componentscore	31.79	8.61	33.97	8.07	36.35	9.08	11.67	<0.001	0.37
Mentale componentscore	36.88	11.94	39.63	11.47	39.83	12.54	3.67	0.027	0.26

Slechts 22 patiënten vulden de SF-36 in tijdens opvolging 1. Dit meetmoment werd bijgevolg niet opgenomen in de analyses.

De interventie bij de CVS patiënten had toch een impact op het gemiddelde functioneren. Gemiddeld bleven alle scores wel ver onder de gezonde referentiegroepen. In de herziene Canadese Criteria voor ME/ CVS, werd de afkapwaarde van ernstig disfunctioneren voor Vitaliteit op 35 gesteld en op 62.5 voor Sociaal Functioneren. De gemiddelde score voor Vitaliteit (maat voor energie en vermoeidheid in de SF-36) verbeterde significant tot 37.03 ± 15.16 , wat hoger is dan de vooropgestelde afkapwaarde van 35. De gemiddelde waarde van Sociaal functioneren bleef in voor de CVS patiënten in de conventie wel beneden de vooropgestelde afkapwaarde van 62.5 (zie tabel 17). Ook de Pijn subschaal verbeterde significant, zonder dat er specifieke aandacht werd aan besteedt (tabel 17).

Er was dus statistisch significante verbetering van het functioneren. Gezien het geen studie betrof, werden “klinisch significante verbetering” of “klinisch significant herstel” niet vooraf bepaald. Het is vanuit de statistische cijfers onduidelijk of er een klinisch significante verbetering was, bovendien kan er ook niet bepaald worden waaraan deze verbetering kan worden toegeschreven.

Evolutie patiënten die CGT behandeling volledig afronden

Om een beeld te krijgen van de klinische betekenis van de hierboven beschreven evolutie voor individuele patiënten, werd voor de CVS patiënten die alle 15 sessies CGT behandelingen achter de rug hadden, nagegaan welke proportie veranderde van klinische groep, op basis van de bekende klinische afkapwaarden voor de CIS20R, de PHQ-15, de PHQ-9 en de SF-36. Hiervoor werden de patiënten met een basismeting en een meting op het moment van de eindopvolging in beschouwing genomen. Tabel 18 geeft een overzicht van de resultaten voor alle relevante vragenlijsten.

Tabel 18. Klinisch significante evolutie volgens gemeten variabelen

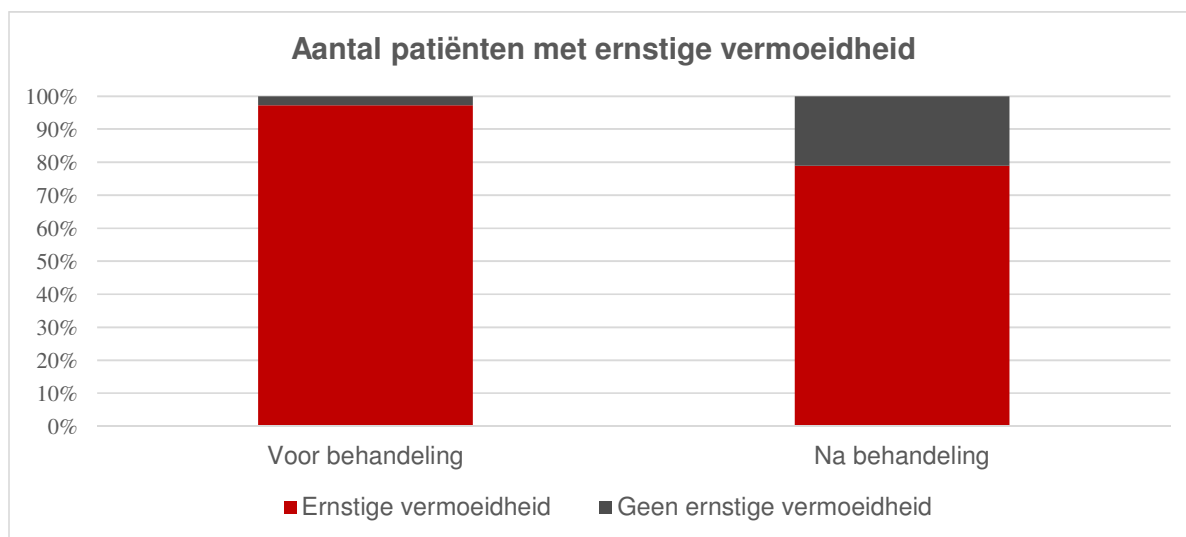
Vragenlijst	Maat	Voor CGT behandeling	Na CGT behandeling
CIS-20R (N=109)	% patiënten met ernstige vermoeidheid, gedefinieerd als CIS20R totaalscore > 35	97%	79%
PHQ-15 (N=113)	% patiënten met ernstige somatische klachten, gedefinieerd als PHQ-15 score > 15	72%	49%
PHQ-9 (N = 112)	% patiënten met hoog risico op depressieve stoornis gedefinieerd als PHQ-9 score 9 > 10	62.5%	35%
PHQ-9 (N=112)	% patiënten met een categoriale depressieve stoornis*	27%	17%
GAD-7 (N=113)	% patiënten met hoog risico op veralgemeende angststoornis gedefinieerd als GAD-7 score > 10	75%	26%
SF-36 (N=97)	% patiënten meer dan 1 SD verwijderd van het gemiddelde van de gezonde populatie voor fysieke levenskwaliteit (PCS < 40)	81%.	71%
SF-36 (N=97)	% patiënten meer dan 1 SD verwijderd van het gemiddelde van de gezonde populatie voor mentale levenskwaliteit (MCS < 40)	58%	50%

* Op basis van volgend algoritme: wanneer op vraag a of b én op vijf of meer van vragen a-i van de PHQ-9 een 2 of een 3 wordt gescoord (of minstens een 1 voor vraag).

Individuele spankracht/vermoeidheid (CIS-20R):

Vercoulen et al rapporteerde voor de CIS20R een P₅₀ score van 35 voor de gezonde referentiegroep en in de Nederlandse ROM referentiegroep werd een P₅₀ score van 38 weerhouden. De P₅ score van de Nederlandse ROM patiënt groep was 74 en de waarde met optimale sensitiviteit en specificiteit was een score van 81.5.(110) Herstel van individuele spankracht of zelf gerapporteerde multidimensionale vermoeidheid zouden we streng kunnen beoordelen en bepalen vanaf een score op de CIS20R lager dan 35 (oorspronkelijke afkapwaarde, zoals bepaald door de auteurs)

Een totaal van 109 patiënten vulden de CIS-20 in voor de behandeling en op het einde van de behandeling. Voor de behandeling vielen 106 van deze patiënten (97%) boven de afkapwaarde van “ernstige vermoeidheid” (CIS – subjectieve vermoeidheid > 35) en na de CGT behandeling, vielen 23 van deze 106 patiënten onder de afkapwaarde van ernstige vermoeidheid. Bij 23 (21%) van de 109 of ongeveer **één vijfde van de CVS patiënten** was er een voldoende klinisch significante verbetering van de zelf-gerapporteerde multidimensionale vermoeidheid, zodat er bij deze patiënten kan gesproken worden van een herstel (score CIS20R < 35 na 15 sessies CGT). Hierbij dient te worden benadrukt dat het onmogelijk is of deze evolutie verband hield met de CGT, gezien er geen controlegroep was en ook geen multivariaatanalyse gebeurde.



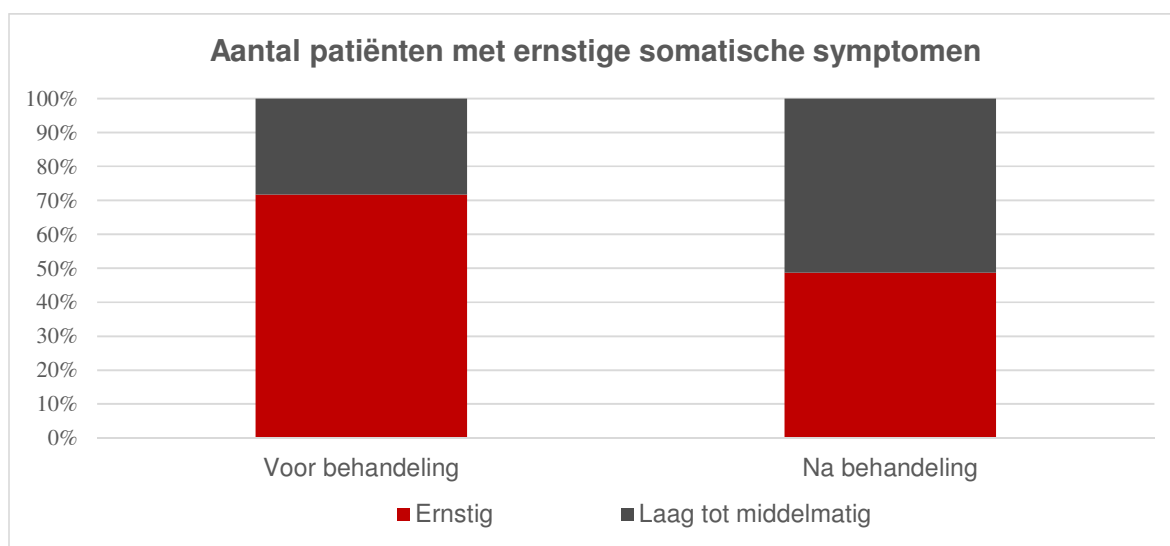
Figuur 5. Proportie CVS patiënten met CIS20R totaalscore > 35 voor en na CGT behandeling

Ernst somatische symptomen (PHQ-15)

De afkapwaarde van “ernstige somatische symptomen” voor de PHQ-15 is een score van 15 of meer op 30.(94) Gezien andere lichamelijke klachten ook heel frequent zijn bij CVS kan een verbetering van de ernst van deze somatische symptomen ook indicatief zijn voor een verbetering van het algemene klachtenpatroon van CVS (o.a. verbetering van pijn, hoofdpijn, slaappatroon, etc.). Daarom werd nagegaan hoeveel patiënten een klinisch significante verbetering hadden ervaren, wat bepaald werd door een afname van de ernst van de symptomen die voldoende was om de CVS patiënt te laten

veranderen van ernst-categorie: ten minste van “ernstige somatische klachten” naar “matige somatische klachten” (score 10 > 15) of lager.

In het totaal vulden 113 patiënten de PHQ-15 in voor en na de CGT behandeling. Voor de behandeling vielen 81 van deze patiënten (72%) boven de afkapwaarde van ernstige somatische symptomen (PHQ-15 > 15). Na de CGT behandeling veranderde 33 van deze 81 CVS patiënten (41%) van de categorie “ernstige somatische symptomen” naar een lagere ernst-categorie, wat voor deze CVS patiënten een klinisch significante verbetering van de symptomen betekende.



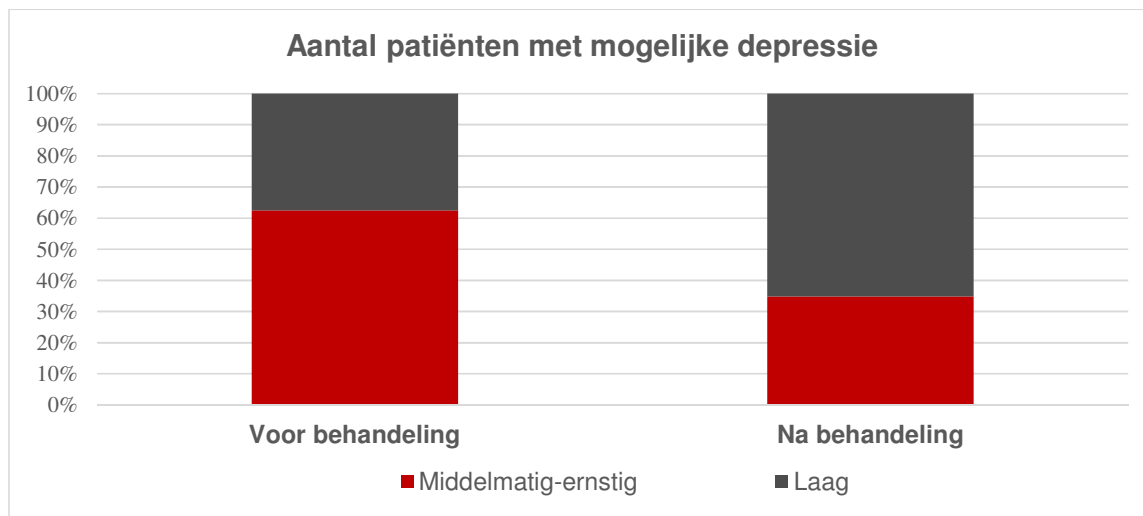
Figuur 6. Proportie van CVS patiënten met ernstige PHQ-15 score > 15 voor en na CGT behandeling

Depressieve stoornis (PHQ-9):

De PHQ-9 kan depressieve symptomen dimensionaal meten en op basis daarvan de ernst van de depressieve score bepalen. Op deze manier kan gescreend worden naar een depressieve stoornis. De afkapscore voor een gemiddelde depressieve score is 10 (i.e. 10 > 15).(95) De score 9 > 10 heeft ook de hoogste sensitiviteit en specificiteit om te dienen als een afkapscore voor een depressieve stoornis. Een score van 10 of hoger op de PHQ-9 kan dan ook als een risico beschouwd worden op een co-morbide depressieve stoornis bij een CVS patiënt.

De PHQ-9 werd ingevuld door 112 CVS patiënten voor de CGT behandeling en op het einde van de opvolging. Voor de behandeling vielen 70 van deze 112 CGT patiënten (62.5%) boven de

afkapwaarde van mogelijke depressieve stoornis (PHQ-9 > 10). Op het moment van de opvolging was er een klinische significante verbetering bij 31 van deze 70 patiënten (44%): ze scoorden onder de afkapwaarde van mogelijke depressieve stoornis. Bij 35% van de CVS patiënten (N = 39) was er mogelijk nog een depressieve stoornis aanwezig of waren er ten minste matig ernstige depressieve symptomen aanwezig.



Figuur 7. Proportie CVS patiënten met mogelijke depressieve stoornis volgens de dimensionale score op de PHQ-9 voor en na CGT behandeling

Uit recente eigen gegevens weten we dat de afkapwaarde van de PHQ-9 van 10 een goede sensitiviteit en specificiteit heeft, maar een slecht positief predictieve waarde, met als gevolg dat er veel vals positieven zullen geïdentificeerd worden. (*paper ingediend*) De PHQ-9 kan ook gebruikt worden als categoriaal diagnostisch instrument, waarbij de diagnose “depressieve stoornis” kan weerhouden worden wanneer vraag 1 en/of 2 meer dan de helft van de dagen aanwezig is, en nog 4 andere bijkomend symptomen meer dan de helft van de dagen aanwezig zijn (behalve symptoom 9 in verband met suïcidaliteit dat als “aanwezig” wordt weerhouden wanneer het “meerdere dagen” aanwezig is) In het totaal moeten 5 van de 9 symptomen aanwezig zijn om de diagnose te stellen. (91)

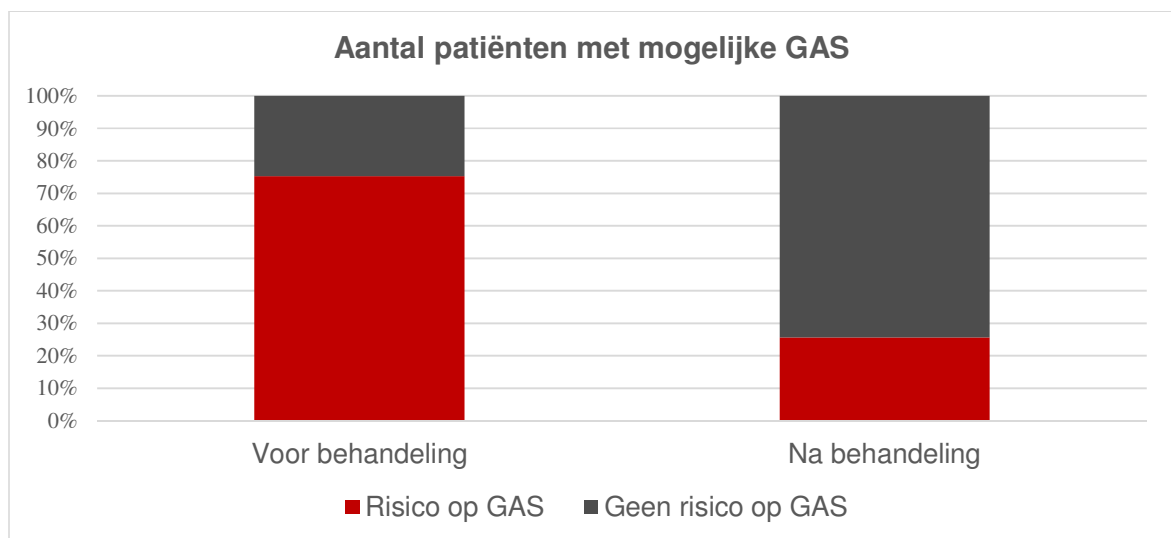
Van de 112 CVS patiënten die de PHQ-9 invulden werd 27% bij de basismeting door middel van de vragenlijst geïdentificeerd met een co-morbide depressieve stoornis (n = 30). Op het moment van de eindopvolging, na CGT, hadden nog 19 patiënten een depressieve stoornis (17%) volgens de PHQ-9. Elf

van de oorspronkelijke 30 CVS patiënten (37%) hadden geen co-morbide depressieve stoornis meer op het moment van de eindopvolging, wat als een klinisch significant effect kan beschouwd worden voor CVS patiënten (tabel 18).

Veralgemeende angst (GAD-7)

De afkapwaarde van de GAD-7 voor een mogelijke veralgemeende angststoornis (GAS) was $GAD-7 > 10$.

Een totaal van 113 patiënten vulde de GAD-7 in tijdens de basismeting en tijdens de eindevaluatie. Voor de behandeling vielen 85 van deze patiënten (75%) boven de afkapwaarde van risico op een GAS (> 10). Van deze 85 CVS patiënten scoorde 75% ($n = 64$) na de CGT behandeling onder de afkapwaarde van risico op een GAS. Bij de eindmeting scoorden nog 29 patiënten (26%) een $GAD-7 > 10$ (tabel 18). Drie vierde van de patiënten met een risico op veralgemeende angststoornis als co-morbiditeit bij CVS, kende een klinisch significante verbetering van de angst.



Figuur 8. Proportie CVS patiënten met mogelijke veralgemende angststoornis ($GAD-7 > 10$) voor en na CGT behandeling

Levenskwaliteit en functioneren (SF-36)

Tabel 18 toont ook nog de evolutie van de 97 patiënten die de SF-36 invulden bij de basismeting en bij de eindevaluatie. Uit de SF-36 kunnen fysieke en mentale componentscores berekend worden,

waarbij het gemiddelde van de gezonde populatie 50 is (SD 10). De afwijking van 1 standaarddeviatie van het gemiddelde wordt vaak gebruikt als indicator voor een afwijking van “normaal functioneren”, waarbij een lagere score ook een minder goed functioneren betekent.

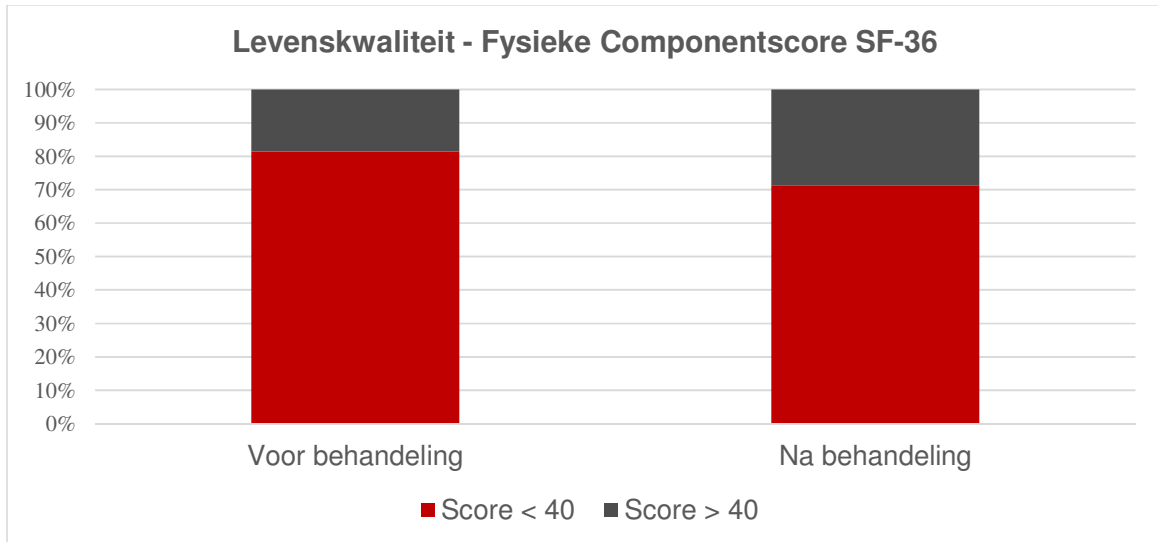
Fysieke componentscore (figuur 9): Voor de behandeling waren 79 van deze 97 patiënten (81%) meer dan 1 SD verwijderd van het gemiddelde van de gezonde populatie voor de fysieke componentscore (score < 40). Achttien van deze 79 patiënten (23%) waren na de behandeling minder dan een SD verwijderd van het gemiddelde van de gezonde populatie. Echter, 10 van de 18 patiënten die voor de behandeling minder dan een SD verwijderd waren van het gemiddelde van de gezonde populatie, was na de behandeling geëvolueerd naar meer dan een SD verwijderd van het gemiddelde van de gezonde populatie (score < 40). Daardoor was het verschil tussen de basismeting en de meting op het moment van de eindevaluatie, netto slechts 10%.

Vermoedelijk is dit een weergave van het wisselende beeld van CVS. Voor 23% van de patiënten (bijna een vierde) van de laag fysiek functionerende patiënten was er een klinisch significante verbetering. Voor 56% (meer dan de helft!) van de nog goed functionerende patiënten bij de basismeting was er een klinisch significante afname van het functioneren.

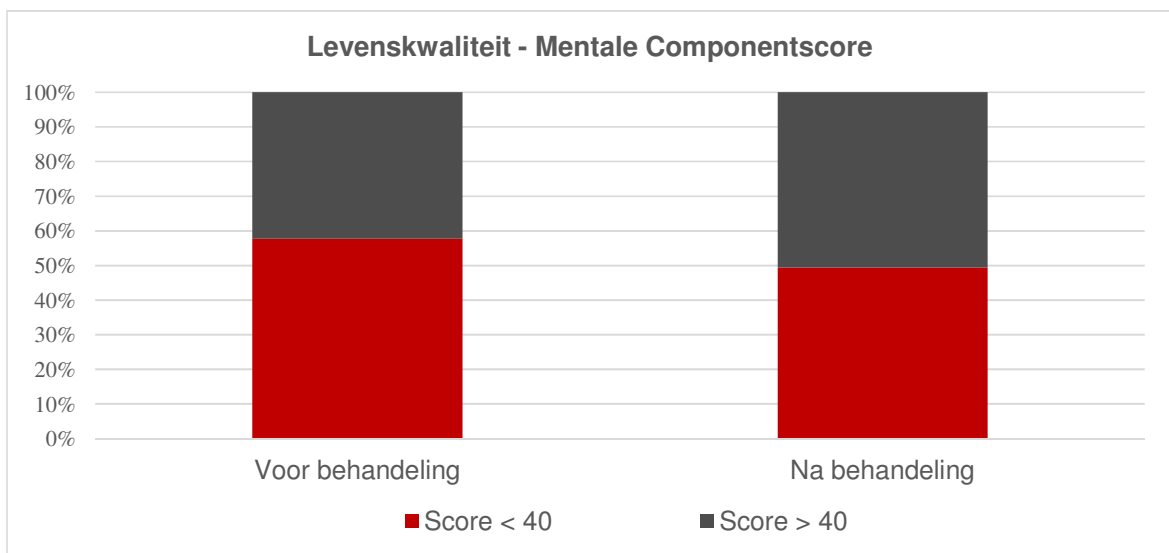
Mentale componentscore (figuur 10): Voor de behandeling waren 56 van deze 97 patiënten (58%) meer dan 1 SD verwijderd van het gemiddelde van de gezonde populatie voor de Mentale componentscore (score < 40). Na de CGT behandeling, waren 25 van deze 56 patiënten (45%) minder dan 1 SD verwijderd van het gemiddelde van de gezonde populatie. Echter, 17 van de 41 patiënten die bij de basismeting minder dan 1 SD verwijderd waren van het gemiddelde van de gezonde populatie, waren na de CGT behandeling meer dan 1 SD verwijderd van het gemiddelde van de gezonde populatie voor de Mentale componentscore (score < 40).

Het gaat hier vermoedelijk opnieuw om een weergave van het wisselende beeld van CVS. Voor 45% van de patiënten (bijna de helft) van de slecht mentaal functionerende patiënten was er een klinisch

significante verbetering. Voor 41% van de nog goed mentaal functionerende patiënten op het moment van de basismeting was er een klinisch significante afname van het functioneren.



Figuur 9. Proportie CVS patiënten met Fysieke Componentscore die > 1 SD (score < 40) afwijkt, voor en na de CGT behandeling (rode veld)



Figuur 10. Proportie CVS patiënten met Mentale Componentscore die > 1 SD (score < 40) afwijkt, voor en na de CGT behandeling (rode veld)

II. Rapport van de Kwalitatieve Gegevens: Bespreking van het gedragstherapeutisch opvolgingstraject

Verloop opvolgingstraject en aantal patiënten

Nadat in het Multidisciplinair Diagnostisch Overleg de diagnose gesteld werd, en nadat de patiënt hierover geïnformeerd werd, wordt deze uitgenodigd voor een groepseducatie.

Tijdens deze 2 uur durende informatiesessie, in groepen van een 20 tot 30 deelnemers, wordt uitgebreid aandacht besteed aan het bio-psychosociaal verklaringsmodel van het Chronisch Vermoeidheidssyndroom, aan de oorzakelijke factoren en de talrijke vicieuze cirkels binnen de causaliteit, en aan de behandel-rationale en het behandeltraject. Tevens worden reeds de eerste werkdoelen besproken op het vlak van doseren en het ontwikkelen van een aangepast dagritme. Zodoende kan de patiënt al onmiddellijk na de sessie zelfstandig een nuttig begin maken met de revalidatie, nog vóór de aanvang van de gedragstherapeutische begeleiding. Gezien de grote instroom en de daaruit voortkomende wachttijden, is dit van groot belang.

Er wordt gevraagd om na deze groepssessie gedurende één week dagboekregistraties in te vullen, als beginmeting van dagritme en activiteitenpatroon. Voor de groepssessie heeft elke deelnemer de visie-vragenlijst een eerste maal ingevuld. Een her-evaluatie van visie en dagritme gebeurt -telkens op dezelfde manier- bij elk opvolgggesprek.

Voordien reeds werden ook de psychodiagnostische vragenlijsten door de patiënt een eerste keer ingevuld.

Tijdens het eerste opvolgggesprek geven de patiënten vaak aan dat ze de educatiesessie in groep als zeer zinvol en motiverend ervaren. Door de aanwezigheid van en de samenwerking met lotgenoten, wordt de complexiteit van het syndroom duidelijker. De patiënt herkent zijn klachten en kan zichzelf beter plaatsen wat betreft de grootte van zijn draagkracht in vergelijking met die van andere patiënten. Ook worden herstelverwachtingen reeds realistischer ingeschat.

Als MDC zijn wij er ook van overtuigd dat de impact van de informatie groter is wanneer ze in groep aangeboden wordt. Uit analyse van de visie-vragenlijsten blijkt duidelijk dat de educatiesessie inzicht verhogend en motiverend werkt.

Nadien wordt de patiënt uitgenodigd voor het intake- en doorverwijsgesprek. Hierin bespreken de gedragstherapeut van het MDC en de patiënt de volgende items:

- inzicht en visie op de problematiek
- motivatie voor de gedragstherapeutische begeleiding
- welke gedragsveranderingen op het vlak van doseren zich reeds voordoen
- evaluatie van het huidig dagritme
- doelen van de patiënt wanneer herstel optreedt
- inschatting van de ernst van algemene emotionele ziekte-onderhoudende factoren
- concretiseren van persoonlijke ziekte-onderhoudende factoren.

Op basis van bovenstaande gegevens wordt overwogen of de gedragstherapeutische begeleiding de voor de patiënt meest aangewezen behandeling is. Is dat het geval, dan wordt de patiënt doorverwezen naar een binnen de Conventie erkende gedragstherapeut. Is er twijfel, dan vindt er overleg plaats binnen het team, of wordt er contact opgenomen met de huisarts, de behandelende psychiater of de therapeut.

Na 3 sessies vindt het eerste opvolggesprek in het MDC plaats. De volgende thema's komen hierbij aan bod:

- werkrelatie patiënt – therapeut
- opnieuw invullen en bespreken van de visie-vragenlijst
- gedragsverandering wat betreft doseren en dagritme
- her-evaluatie van de algemene emotionele onderhoudende factoren en eventueel nieuw aangeleerde coping
- inschatten van de op dat moment meest acute persoonlijke stressoren

- mogelijke concrete werkdoelen voor de volgende therapieperiode
- opnieuw invullen van de psychodiagnostische vragenlijsten.

Een kort verslag van dit gesprek wordt overgemaakt aan de huisarts en aan de behandelende gedragstherapeut. De huisarts kan steeds contact opnemen met de gedragstherapeut van het MDC indien overleg gewenst is, en er is telefonisch overleg tussen de gedragstherapeut van het MDC en de behandelende gedragstherapeut. Ook is het enkele keren gebeurd dat de adviserend geneesheer contact opneemt voor overleg.

Het tweede opvolgggesprek, na 10 CGTsessies en ongeveer na 6 maanden therapie, verloopt op een gelijkaardige manier. Bijkomend wordt dan echter ook geëvalueerd of er tekenen van hernemend recuperatievermogen aanwezig zijn. Ook worden opnieuw de doelen van patiënt besproken wanneer herstel zich verder doorzet.

Het laatste opvolgggesprek vindt plaats na 15 sessies CGT, op het einde van het therapiejaar. Alle thema's die in het tweede gesprek aan bod kwamen, worden opnieuw geëvalueerd. Bijkomend vult de patiënt het zelf-evaluatieformulier in, waarin gepeild wordt naar de inschatting van de patiënt wat betreft de evolutie van zijn gezondheid in het algemeen en van zijn klachten in het bijzonder. In dit formulier wordt ook de opbouw van activiteit bevraagd.

Verslaggeving en overleg gebeuren na het tweede en laatste opvolgggesprek op dezelfde manier als na het eerste gesprek.

Wat therapie-doelen en behandelplan van de individuele gedragstherapie betreft, verwijzen we naar het draaiboek zoals bepaald in de conventie. In grote lijn komen achtereenvolgens de volgende therapie-doelen aan bod:

- doseren en het ontwikkelen van een gezond, afwisselend en aan de draagkracht aangepast dagritme (doorgaans houdt dit in de eerste fase activiteiten-afbouw in)
- coping vaardigheden aanleren rond de algemene emotionele ziekte-onderhoudende factoren, zodat deze het lichaam minder belasten en acceptatie toeneemt

- doorbreken -waar mogelijk- van belangrijke persoonlijke of familiale ziekte-onderhoudende factoren
- wanneer zich de eerste tekenen van beginnend herstel voordoen, doorgaans na 6 maanden therapie, werken aan verdere lichamelijke activiteitenopbouw, mentale en sociale activiteitenopbouw
- doorheen het proces wordt er gewerkt aan het verminderen van de impact van bepaalde persoonlijke kwetsbaarheden zoals perfectionisme, moeilijk grenzen kunnen stellen....

Aantal deelnemers die het traject doorlopen hebben, momenteel het traject volgen of op korte termijn de behandeling kunnen aanvatten

Tussen augustus 2015 -datum waarop de eerste patiënten werden doorverwezen naar de gedragstherapeuten in eerste lijn- en 1 april 2018, hebben **147** patiënten het traject van het volledige therapiejaar doorlopen. Dit houdt in: de 15 individuele gedragstherapeutische sessies, de opvolggesprekken 1 en 2 in het MDC, en het eindopvolggesprek in het MDC. De meeste van deze patiënten hebben ook reeds de 2 follow-up sessies bij de behandelende gedragstherapeut achter de rug. Een kleiner aantal van hen heeft nog 1 of allebei de follow-up sessies in het vooruitzicht.

Sindsdien hebben weliswaar nog een enkele patiënten het traject beëindigd, inclusief het eindopvolggesprek, maar om de correctheid van onze navolgende analyses en cijfers te bewaken hebben we die niet meer meegenomen.

Daarnaast zijn er 246 patiënten die momenteel opgevolgd worden door de gedragstherapeuten in eerste lijn en in het MDC. Naarmate zij reeds gevorderd zijn in het behandeltraject kunnen we hierin de volgende 3 groepen onderscheiden:

102 patiënten hebben momenteel 10 tot 15 sessies doorlopen en zijn reeds 2x op opvolggesprek geweest; de 2^e keer na ongeveer 6 maanden therapie.

95 patiënten hebben momenteel 3 tot 10 sessies doorlopen en zijn reeds 1x op opvolggesprek geweest.

49 patiënten zijn recent doorverwezen naar een gedragstherapeut en hebben 0 tot 3 sessies doorlopen. Zij hebben nog geen opvolgesprek gehad.

Er zijn momenteel 63 patiënten die nog niet gestart zijn in het behandeltraject maar wel reeds de groeps-educatiesessie volgden. Zij worden zo snel als mogelijk uitgenodigd voor het intake- en doorverwijsgesprek.

Er zijn 82 patiënten waarbij de diagnose in het MDO reeds gesteld is en die momenteel wachten op uitnodiging voor de groeps-educatiesessie.

60 patiënten doorliepen reeds de onderzoeken op interne geneeskunde en psychiatrie. Bij hen is de diagnose nog niet gesteld. Zij worden kortelings besproken in het MDO.

In deze drie laatste groepen samen, gaat het dus maximaal (indien iedereen geïnccludeerd zou worden – wat dus hoogstwaarschijnlijk niet het geval zal zijn) om 205 patiënten die op relatief korte termijn het behandeltraject zouden kunnen aanvatten.

Aantal deelnemers dat de therapie niet aanvatte of voortijdig stopzette (n = ...)

Van bij de start van de doorverwijzing naar de gedragstherapeuten in eerste lijn tot vandaag kozen 49 patiënten ervoor om de gedragstherapie **niet aan te vatten**, ondanks het feit dat voor hen geen negatief advies geformuleerd werd. Op het totale aantal patiënten dat in deze periode in aanmerking kwam voor het opvolgingstraject komt dit neer op 12%.

42 van deze 49 niet gestarte patiënten volgden het intake-doorverwijsgesprek. 7 patiënten haakten af na de groepseducatie en volgden geen intakegesprek.

Daarnaast waren er 6 patiënten die reeds tekenen van beginnend herstel vertoonden en reeds een goed aangepast dagritme ontwikkeld hadden. Na het intakegesprek, waarbij mogelijke hinderpalen voor het verdere herstel besproken werden, werd er besloten om niet deel te nemen aan het opvolgingstraject.

De gekende redenen van niet starten in volgorde van frequentie, zijn de volgende:

- aanwezigheid van andere lichamelijke klacht(en) of psychische problematiek(en) die een belangrijke ziekte onderhoudende factor vormen en behandeling vragen, zoals bijvoorbeeld een ernstig slaapprobleem met verschoven slaap/waakritme, een angstproblematiek (vb. gegeneraliseerde angststoornis), ernstige pijnklachten en zo meer
- geen of te weinig instemming met de visie op CVS als stress-gerelateerde problematiek en met de behandelrationale
- andere psychotherapie reeds lopend in functie van een andere problematiek en/of intensievere psychotherapeutische/psychiatrische begeleiding nodig
- keuze tot verderzetting van medische of alternatieve therapie voor de CVSkklachten
- weinig hulpvraag of te weinig motivatie voor de gedragstherapeutische begeleiding en voor het realiseren van de nodige gedragsveranderingen
- complexe en ziekte-instandhoudende persoonlijke problematiek en/of belastende familiale of maatschappelijke situatie
- patiënt heeft nog medische consultaties aangevraagd en/of er zijn medische onderzoeken lopende of nog te verwachten.

53 patiënten hebben het gedragstherapeutische traject **voortijdig stopgezet**; dit komt neer op 13% van het totale aantal patiënten dat in aanmerking kwam voor het behandeltraject.

8 patiënten haakten af meteen na doorverwijzing; dus voor of in de loop van de eerste 3 sessies, alleszins voor opvolging 1.

25 patiënten zijn gestopt tussen opvolging 1 en opvolging 2; dus na 3 tot 10 sessies.

20 patiënten zijn gestopt na opvolging 2, dus na 10 tot 15 sessies.

De duidelijk meest voorkomende redenen van stopzetting zijn de twee volgende redenen:

- geen of te weinig instemming met de visie op CVS en met de behandelrationale

- complexe en ziekte-instandhoudende persoonlijke problematiek en/of belastende familiale of maatschappelijke situatie

Veel minder vaak voorkomend dan bovenstaande 2 factoren zijn de volgende redenen:

- de angst voor ernstige ziekten, hoge focus op de klachten en doctor shopping blijven hoog doorheen de therapie
- de gedragstherapie wordt stopgezet ten voordele van andere, reeds lopende psychotherapie
- een minder goede werkrelatie en te weinig vertrouwen van de patiënt in de therapie
- te weinig motivatie om de gewenste gedrags- en mentaliteitsveranderingen te realiseren
- emotionele onderhoudende factoren nemen niet in ernst af
- ernstig herval leidt tot stopzetting van de therapie
- mede door mentale beperking (slechts 1 patiënt) is de gedragstherapeutische begeleiding te weinig efficiënt

Werkrelatie patiënt – therapeut

Vanaf hier in het verslag worden enkel de gegevens geanalyseerd en besproken van de 147 patiënten die het volledige traject doorlopen hebben.

De tevredenheid van de patiënten over de werkrelatie met de therapeut en over de gedragstherapeutische sessies is nog steeds, net zoals bij de tussentijdse evaluatie, opvallend hoog. Wanneer in de opvolggesprekken aan de patiënt feedback gevraagd wordt over de CGTsessies, zijn de opmerkingen bijna altijd erg positief; de patiënt voelt zich begrepen door de therapeut, voelt zich veilig (regelmatig wordt er spontaan aangegeven dat de therapeut door zijn/haar houding rust brengt), voelt zich vrij om in overleg te gaan met de therapeut vanuit een positie van gelijkwaardigheid en geeft aan vaak helpende respons te krijgen op zijn vragen. Bij dit laatste gaat het vaak over persoonlijke of familiale ziekte-instandhoudende factoren. Er wordt hierbij dan vaak oplossingsgericht gewerkt, en de patiënt tracht nieuwe coping strategieën die aangereikt werden, in de thuissituatie toe te passen.

Wanneer af en toe een kritische noot valt, vaak in het eerste opvolggesprek, gaat het doorgaans om een discussiepunt rond doseren; de therapeut raadt bijvoorbeeld aan om grenzen te stellen, hulp te vragen of minder actief te zijn, en de patiënt vindt het advies te streng of niet te realiseren in zijn/haar concrete situatie. De patiënt tracht dan soms bij de gedragstherapeut van het MDC zijn gelijk te halen. Deze laatste geeft dan systematisch het advies om opnieuw te overleggen met de gedragstherapeut, zo een compromis na te streven en samen realistische doelen te stellen.

Slechts drie patiënten hebben het traject stopgezet omwille van een niet werkzame patiënt-therapeut relatie. Er was echter telkens ook sprake van andere factoren die het goede verloop van de therapie in de weg stonden: zoals onvoldoende instemming met het biopsychosociaal model of de behandelrationale, zoektocht naar medische of alternatieve behandelingen werd verdergezet, of persoonlijkheidsfactoren. Bij deze patiënten werd het niet opportuun geacht om te herverwijzen naar een andere gedragstherapeut. Er was bij deze patiënten zelf ook geen wens tot verderzetting van het traject.

Bij twee patiënten, bij wie het vertrouwen in de therapeut afgenomen was, werd in het eerste opvolggesprek beslist om door te verwijzen naar een andere gedragstherapeut, om de kans op herstel niet in het gedrang te brengen.

Relevante patiëntgegevens

5.1 Leeftijd en geslacht

Bij de 147 patiënten die het revalidatiejaar afgerond hebben, zijn 124 vrouwen en 23 mannen = 15% mannen

De gemiddelde leeftijd van de patiënten die het revalidatiejaar afgerond hebben, is 43 jaar.

In de ganse groep zijn er:

- 41 patiënten tussen 50 en 60 jaar oud = 28%
- 47 patiënten tussen 40 jaar en 50 jaar oud = 32%
- 47 patiënten tussen 30 jaar en 40 jaar oud = 32%
- 12 patiënten tussen 20 jaar en 30 jaar oud = 8%

Beroep

In de totale groep van 147 patiënten komen de volgende beroepen, in volgorde van aantal, voor:

- Bedienden (n=67) waaronder ook enkelen met een leidinggevende functie
- Patiënten werkzaam in de zorgsector (n=31) waaronder 10 poetshulpen, 8 zorgkundigen werkzaam in de thuiszorg, 4 verpleegkundigen, 2 patiënten werkzaam in een kinderdagverblijf
- Patiënten werkzaam in het onderwijs (n=15) waaronder 5 leerkrachten lager onderwijs, 3 kleuterleidsters, 1 leerkracht secundair onderwijs, 1 directeur lager onderwijs, 1 docent hoger onderwijs, 1 zorgcoördinator, 1 opvoeder, 1 zorgleerkracht lager onderwijs, 1 leerkracht volwassenenonderwijs
- Arbeiders (n=14) waarvan de meesten met wisselende uren werkzaam zijn
- Verkoop (n=6)
- Studenten (n=5) waaronder 4 hogeschoolstudenten en 1 studerende in het volwassenonderwijs
- Vervoer (n=3): buschauffeur, vrachtwagenbestuurder, scheepvaart
- Veiligheid (n=2): cipiër, bewakingsagent
- 2 zelfstandigen
- 1 patiënt werkzaam in een beschutte werkplaats
- 1 huisvrouw

Werksituatie bij de start (intakegesprek) en na het volgen van het 1 jaar durende behandeltraject (bij het eind-opvolgggesprek)

In de totale groep van 146 patiënten die de revalidatie afgerond heeft, waren er bij de start:

- 96 patiënten niet werkend (werk-onbekwaam, werkloos, studiestop, 1 huisvrouw) = 65%
- 32 patiënten deeltijds werkend (50, 60 of 80%) = 22%
- 14 patiënten waren voltijds werkend = 10%
- 5 patiënten volgden een opleiding of studeerden (H.O. of volwassenonderwijs) = 3%

Op het einde van de revalidatie, na een jaar therapie waren er:

- 86 patiënten niet werkend = 58%
- 54 patiënten deeltijds werkend = 37%
- 7 patiënten voltijds werkend = 5%
- 3 patiënten die bij de start in opleiding waren zijn succesvol afgestudeerd en deeltijds werkend; zij zijn vervat in de groep deeltijds werkenden. 2 patiënten hebben hun studies stopgezet en zijn niet werkend; zij werden bijgerekend bij de groep niet werkenden. 1 niet werkende patiënte startte een opleidingstraject; zij werd bij de deeltijds werkenden gerekend.

Verschuivingen:

- 8/51 werkende patiënten bij de start waren op het einde van het traject niet meer werkend = 15% van de werkende patiënten. Op één na betreft het hier patiënten die een deeltijdse activiteit hebben stopgezet. 1 patiënt werd werk-onbekwaam tijdens een voltijdse werkactiviteit (arbeidster in ploegenstelsel). Ondanks de werkstop evalueren deze patiënten hun evolutie op gezondheidsvlak positief, op 1 patiënt na (zie zelfevaluatieformulier).
- 5/14 van de voltijds werkenden waren op het einde van het traject deeltijds werkend = 36% van de voltijds werkenden bij de start. Ook deze vijf mensen evalueren hun evolutie op gezondheidsvlak als positief.
- 77/96 niet werkende patiënten bij de start waren op het einde van het traject eveneens niet werkend = 80% van de niet werkenden bij de start. Het grootste deel van de patiënten die hun evolutie op gezondheidsvlak negatief evalueren, namelijk 28 op 34 negatieve evaluaties in totaal, bevindt zich in deze groep. Zij geven aan dat hun gezondheid in het algemeen niet verbeterd is, in vergelijking met de start van de revalidatie of geven aan niet te weten of hun gezondheid al dan niet verbeterd is.
- 29/32 van de deeltijds werkende patiënten bij de start bleven aan het werk = 90% van de deeltijds werkenden bij de start. De meesten van hen hielden hetzelfde werkritme aan. Bij

sommigen was er tijdens het behandeljaar reeds (verdere) opbouw van het aantal werkuren. Op 3 na evalueren al deze patiënten die aan het werk bleven, hun evolutie op gezondheidsvlak als positief.

- 8/14 voltijds werkende patiënten bij de start konden het werk voltijds verderzetten = 57% van de voltijds werkenden bij de start. Al deze patiënten evalueren hun evolutie op gezondheidsvlak als positief.
- 20/95 niet werkenden bij de start is op het einde van het traject deeltijds werkend =21% van de niet werkenden bij de start. Op 1 patiënt na evalueren deze patiënten hun evolutie op gezondheidsvlak als positief.

Conclusies werksituatie na 1 jaar therapie :

Het grootste deel van de werkende patiënten, met name 74% van hen, slaagt erin het werk verder te zetten aan hetzelfde werkritme en slaagt er tegelijk in om te evolueren in de richting van herstel.

20% of 1 op 5 van de bij de start niet werkende patiënten hervat het werk deeltijds voor het therapiejaar is afgerond. Ook deze patiënten evolueren ondertussen in de richting van herstel. Tijdens de vorige conventie in UZ Antwerpen ging doorgaans slechts 1 op 10 van de niet werkende patiënten terug aan het werk voor het einde van het therapiejaar. Het werkherstattingspercentage is binnen deze conventie hoger. De instroom van nog werkende patiënten is in de loop van de 3 jaar werking van deze conventie gestaag toegenomen en lijkt nog verder toe te nemen. Dit wijst op het belang van een tijdige doorverwijzing naar het MDC en op de noodzaak om de wachttijden te verkorten.

De grootste groep patiënten is echter niet meer werkend bij de start. 80% van hen is op het einde van het therapiejaar nog niet aan het werk. Toch zien we bij een belangrijk deel van hen wel activiteitenopbouw, te meten aan het aantal uren actief per dag (zie verder in het verslag).

Bijna alle patiënten die hun evolutie negatief of twijfelachtig evalueren zijn terug te vinden in de groep van niet werkende patiënten bij de start.

Ook is het belangrijk om te stellen dat bij een groot deel van de patiënten die nog niet aan het werk zijn op het einde van het therapiejaar, dit eerder te wijten is aan belangrijke maatschappelijke werkhervattingsmoeilijkheden (zie hieronder in het verslag) dan aan een nog te kleine draagkracht.

Werkhervattingsmogelijkheden

Wie de mate van herstel bij een patiënt correct wilt inschatten, verkrijgt zich door daarbij alleen oog te hebben voor de mate van werkhervatting. Het overgrote deel van de patiënten wordt namelijk geconfronteerd met ernstige hinderpalen bij het hervatten van het werk. Vaak is er na ontslag gewoon geen job meer om te hervatten, is het niet mogelijk om deeltijds het werk te hervatten bij dezelfde werkgever, of is het niet mogelijk om in een aangepaste werksituatie of functie te herstarten. Een groot deel van de van de patiënten bevindt zich bij de start van het behandeltraject in deze moeilijke situatie, al is hun aantal kleiner dan tijdens de vorige conventie.

Eerder onderzoek tijdens de vorige conventie maakte duidelijk dat onzekerheid rond mogelijkheden tot werkhervatting op het moment dat de draagkracht voldoende toegenomen zal zijn, een belangrijke ziekte-instandhoudende factor is. Werkhervattingsmoeilijkheden bleken een goede voorspeller van minder goede outcome van de revalidatie, terwijl de afwezigheid van problemen op dit vlak een prognostisch positieve factor bleek.

De ervaring tijdens de opvolggesprekken leert eveneens dat herstel gefaciliteerd wordt wanneer de onzekerheid omtrent werkhervatting afneemt of wanneer de patiënt een goede coping hierrond ontwikkeld heeft. Het thema werkhervatting, het stellen van realistische doelen, het zoeken naar mogelijke oplossingen en het omgaan met de onzekerheid is daarom een belangrijk en noodzakelijk werkpunt binnen de gedragstherapeutische revalidatie, én tijdens de opvolggesprekken in het MDC.

Bij de start werd gescoord hoeveel patiënten eerder probleemloos het werk deeltijds zullen kunnen hervatten wanneer hun draagkracht voldoende toegenomen zal zijn. Zij kregen een + score.

Een voorwaarde voor een dergelijke positieve score is ook dat er na de herstart op een langzaam tempo verder opgebouwd kan worden naar een hoger werkritme. Het gaat hier meestal om patiënten die bij de huidige werkgever het werk kunnen verderzetten, tijdens of na het behandeltraject.

Met een +/- score wordt bedoeld dat het niet mogelijk is of minder vanzelfsprekend is dat de patiënt bij de huidige of vroegere werkgever het werk kan hervatten. Maar dat hij/zij waarschijnlijk toch voldoende kansen heeft om op relatief korte of middellange termijn opnieuw aan het werk te zijn.

Met een – score wordt bedoeld dat de patiënt waarschijnlijk minder kansen heeft op de arbeidsmarkt, gezien een lage scholingsgraad, lichamelijke beperkingen en zo meer.

Positieve score +

In de totale groep van 146 patiënten (1 huisvrouw werd hier niet mee gerekend) hadden 34 patiënten (23%) een positieve score bij de start.

Opvallend hierbij is dat al deze patiënten, op slechts 1 na, een toename van hun gezondheid rapporteerden op het einde van het behandeltraject (zie zelfevaluatieformulier).

Ook opmerkelijk is dat bijna al deze patiënten, op 3 na, deeltijds of voltijds aan het werk zijn, op het einde van het behandeltraject. Bij 2 van 3 deze niet werkende patiënten speelt hun leeftijd in hun nadeel: 1=55plus en 1=60plus.

+/- score

Er zijn 43 patiënten (=29%) waarbij het niet vanzelfsprekend is dat ze bij de vroegere of huidige werkgever terecht kunnen. Ze hebben echter wel een redelijke kans om op termijn het werk te kunnen hervatten, al of niet bij dezelfde werkgever en al of niet na opleiding of arbeidstrajectbegeleiding.

Bij de start van het behandeltraject leidt deze onzekerheid tot oeverloos piekeren, plannen maken, mogelijkheden uitzoeken... Aangezien er op dat moment nog geen duidelijkheid is over de duur van de nodige hersteltijd is dit denkwerk weinig efficiënt. Integendeel zelfs: het stellen van deadlines geeft op korte termijn even een gevoel van controle. In de onvermijdelijke hervalperiodes echter vergroot

deze niet helpende coping de angst, wanhoop en andere emotionele belasting. Het tot rust komen en het herstel wordt op deze manier ernstig gehinderd.

Tijdens de gedragstherapeutische sessies en ook tijdens het eerste opvolgesprek in het MDC wordt de patiënt aangemoedigd om verschillende mogelijke toekomstscenario's op werkvlak uit te werken: een voorkeurscenario, een second best scenario en een rampenplan. Vaak levert dit meer rust op en wordt zo een belangrijke ziekte-instandhoudende factor (tijdelijk) doorbroken. Ook krijgt de patiënt nieuwe copingvaardigheden aangereikt om de impact van het piekeren te verminderen.

De ervaring leert dat meer rustige periodes op het vlak van werkhervattingsproblematiek vaak de eerste tekenen van herstel faciliteren. Wanneer zich nieuwe problemen aandienen anderzijds, leidt dit vaak tot langdurig herval.

In deze groep met een +/- score, zijn ongeveer de helft van de patiënten (22/43) werkend bij het laatste opvolgesprek. 4 van hen zijn aan het werk gegaan na een opleiding of stage. 13 van hen hebben het werk verdergezet of zijn herstart bij dezelfde werkgever; vaak echter in gewijzigde omstandigheden of functie. De vijf anderen zijn aan het werk bij een nieuwe werkgever.

34/43 (79%) patiënten in deze groep evalueren hun ontwikkeling op gezondheidsvlak positief (zie zelfevaluatieformulier); waaronder ook 15 die nog niet werkend zijn op het einde van het behandeltraject.

-score

67/146 patiënten (46%) bevinden zich in een moeilijke werkhervattings situatie.

Opvallend in deze groep is het grote aantal mensen die geconfronteerd werden met ontslag, in het verleden of meer recent. Daarnaast ervaren enkelen een sterke dreiging tot ontslag. Mensen in de zorgsector: zorgkundigen, poetshulpen en onthaalmoeders zijn oververtegenwoordigd in deze groep met ernstige werkhervattingsproblemen. Ook arbeiders en patiënten werkzaam in de verkoopsector zijn in deze groep groter in aantal dan in de voorgaande groepen. In de opvolgesprekken werd ook duidelijk dat het ambtenarenstatuut vaak hinderend is bij een deeltijdse en aan de draagkracht aangepaste werkhervatting.

Slechts 7/67 patiënten in deze groep is op het einde van het behandeltraject aan het werk.

Opmerkelijk is ook dat slechts 5/67 patiënten in deze groep, bij de start van de behandeling nog aan het werk was. Deze vaststellingen wijzen op het belang van het sneller aanbieden van behandeling; vooraleer werkstop noodzakelijk is. Ook blijkt hieruit duidelijk de nood aan betere werkhervattingsmogelijkheden. Vooral mensen met een lager opleidingsniveau worden geconfronteerd met ernstige moeilijkheden op dit vlak.

Twee derden van de patiënten die de evolutie van hun gezondheid negatief evalueren op het einde van het behandeltraject (zelfevaluatieformulier) behoort tot deze groep patiënten met ernstige werkhervattingsmoeilijkheden.

Conclusies werkhervattingsmogelijkheden/moeilijkheden

Een kleine helft van de patiënten (46%) heeft ernstige werkhervattingsmoeilijkheden. Dit is duidelijk een kleiner aantal dan in de vorige conventie; grotendeels wordt dit veroorzaakt door het feit dat er nu meer patiënten instromen die nog werkend zijn. Ook al is dit aantal werkenden nog steeds beperkt tot 35% van de instroom.

De kansen op herstel bij patiënten met ernstige werkhervattingsmoeilijkheden zijn beperkter; in deze groep zijn er minder mensen die hun gezondheidsevolutie positief beoordelen op het einde van de therapie en er zijn minder mensen opnieuw aan het werk, dan in de twee andere groepen.

Opvallend is dat enkele beroepsgroepen oververtegenwoordigd zijn in deze groep; met name arbeiders, zorgkundigen, poetshulpen en mensen werkzaam in de kinderopvang of verkoopsector. In deze groep is het aantal mensen dat recent of minder recent ontslagen werd ook groter. Misschien heeft dit ontslag hun vertrouwen in her-tewerkstelling op termijn aangetast, en verhoogt dit de angst en het piekeren.

Ondanks deze ernstige werkhervattingsmoeilijkheden en ondanks het feit dat de meesten van deze groep nog niet terug aan het werk zijn, geeft het grootste deel van hen (44/66) wel aan dat hun gezondheid toegenomen is op het einde van de behandeling.

Bij de groep patiënten met +/- goede vooruitzichten op het vlak van werkhervatting is de kans op een goed behandelresultaat opmerkelijk groter. Ongeveer de helft van deze patiënten is werkend op het einde van de therapie. En 79% van hen evalueert zijn /haar gezondheidsevolutie positief.

Het grootste deel van de werkenden op het einde van de therapie is nog steeds of opnieuw werkend bij dezelfde werkgever.

In de groep patiënten met goede werkhervattingsmogelijkheden (slechts 23% van de totale groep), zijn de herstelkansen duidelijk het grootst. Alle patiënten op 1 na evalueren hun gezondheidsevolutie positief. En bijna alle patiënten van deze groep zijn werkend op het einde van het behandeltraject.

Bovenstaande cijfers onderstrepen het belang van werkhervattingsmoeilijkheden als belangrijke ziekte-instandhoudende factor. Dat de meeste patiënten toch goed leren omgaan met deze onzekerheid en erin slagen om desondanks naar herstel toe te evolueren is volgens mij de verdienste van de kwaliteitsvolle gedragstherapeutische begeleiding. Zowel cognitieve therapie als technieken uit ACT worden hierbij succesvol aangewend. Verder in het verslag is met name in kaart gebracht hoe de belangrijke ziekte-instandhoudende factor “piekeren” in de loop van de begeleidingen in ernst afneemt.

Wat deze cijfers ook goed illustreren is dat de kans op herstel toeneemt wanneer behandeling reeds kan opgestart worden terwijl de patiënt nog werkend is. Meer mankracht in het MDC, zodat diagnose en doorverwijzing sneller verlopen, zou de wachttijd waarschijnlijk sterk kunnen verkorten. Ook het werken met groepstherapie bij de begeleidingen zou hierbij helpend kunnen zijn.

Evolutie van visie op CVS

Ervaring leert dat een positieve outcome van de therapie sterk beïnvloed wordt door inzicht in de oorzakelijke factoren van CVS, en door het akkoord gaan met de behandelrationale die daaruit

voortvloeit. Daarom werd deze visie vóór de start van de revalidatie (voor de groepseducatiesessie) en bij elke opvolgssessie opnieuw bevroegd.

De volgende 6 factoren werden telkens gemeten:

Diagnose van CVS: is de patiënt het al of niet eens met de diagnose

- Ik ben het eens met de diagnose CVS ja/heen
- Ik ben het oneens met de diagnose CVS

Inzicht in oorzakelijke factoren: in kwetsbaarheden, uitlokkende factoren en ziekte-instandhoudende factoren

- Ik heb inzicht in het ontstaan van mijn klachten
- Ik weet welke factoren een rol gespeeld hebben in het ontstaan van mijn klachten
- Ik weet welke factoren mijn klachten in stand houden

Zoekgedrag: in welke mate is de patiënt nog zoekend naar oorzaken, naar behandelingen en in welke mate voelt hij zich voldoende onderzocht

- Ik zoek naar verklaringen en oplossingen via consultaties en medische onderzoeken
- Ik zoek naar verklaringen en oplossingen op internet
- Ik voel mij voldoende onderzocht

Angst: hoe hoog is de angst om niet te herstellen of de angst voor verdere afname van draagkracht

- Ik ben bang dat mijn toestand gaat verslechteren
- Ik heb vertrouwen in een (verdere) positieve evolutie van mijn draagkracht

Dualistisch denken: in welke mate zit de patiënt gevangen in de tweestrijd tussen CVS als psychische of als biologische problematiek

- Psychologische factoren spelen mogelijk een rol
- Psychologische factoren spelen geen enkele rol
- Ik denk dat mijn klachten veroorzaakt werden door één duidelijke medische oorzaak

Alternatieve therapieën: volgt de patiënt nog alternatieve therapieën of verwacht hij enkel herstel van de aangeboden revalidatie

- Ik volg andere (alternatieve) therapieën

Een factor werd pas positief gescoord wanneer op elke stelling positief geantwoord werd.

Visie bij de start

Gemiddeld scoorden de patiënten bij de aanvang van de groeps-educatiesessie, dus voor er informatie geboden was, op 2,92 van de 6 factoren negatief. Het grootste aantal patiënten scoort problematisch op “angst”, “gebrek aan inzicht” en “zoekgedrag”. De factor twijfel aan de diagnose komt het minst vaak voor. Hieruit blijkt dat de meeste patiënten vertrouwen hebben in de gestelde diagnose. Dit vertrouwen wordt vaak nog versterkt door de groeps-educatiesessie; waarschijnlijk speelt het contact en de informatie-uitwisseling met de lotgenoten hierin een belangrijke rol.

Slechts 4 patiënten zijn het volledig eens met de visie en scoren op geen enkele factor negatief. Een groot aantal van de patiënten 83/147 scoort op 2 of 3 factoren negatief.

Er lijkt weinig correlatie tussen de visie-scores bij de start en de gezondheidsevaluatie op het einde van de therapie.

Visie na 6 maanden therapie

De gemiddelde visie-score na 10 gedragstherapeutische sessies (ongeveer na 6 maanden therapie) is 0,87. Meer dan de helft van de patiënten scoort nu op geen enkele factor nog negatief. En slechts 13 mensen scoren nog negatief op 3 factoren. Visie dient bij het overgrote deel van de patiënten niet meer besproken te worden in het opvolgesprek in het MDC of tijdens de gedragstherapeutische sessies.

Angst is op dit moment nog de meest problematische factor; alhoewel hun aantal reeds sterk is afgenomen in vergelijking met de start scoren nog 46/147 patiënten scoren negatief. Vaak worden beide vragen rond angst negatief beantwoord: “ik ben bang dat mijn toestand gaat verslechteren” – “ja” en “ ik heb vertrouwen in een (verdere) positieve evolutie van mijn draagkracht – “neen”.

27/147 (18%) patiënten geven aan nog geen volledig inzicht te hebben in de oorzakelijke factoren. Vooral de vraag “ik weet welke factoren mijn klachten in stand houden” wordt negatief beantwoord. Het gaat hierbij dan over de belasting in het nu, die nog onvoldoende erkend wordt of even op de achtergrond geraakt is. Een kort gesprek hierover in het MDC of bij de gedragstherapeut, lost dit probleem doorgaans meteen op. De oorzakelijke factoren in het verleden, uitlokkende factoren en persoonlijke kwetsbaarheden zijn voor praktisch alle patiënten duidelijk op dit moment in de therapie. Deze werden trouwens vooral in de eerste gedragstherapeutische sessies reeds besproken en in kaart gebracht.

26/147 (18%) patiënten geven aan soms nog zoekgedrag te vertonen. Het gaat hierbij nog zeer zelden over medische consultaties of onderzoeken. De patiënten scoren doorgaans enkel negatief op de vraag “ik zoek naar verklaringen en oplossingen op internet. Dit werd steeds afgeraden met verduidelijking van de psychologische nevenwerkingen van dit zoekgedrag.

Waar bij de start nog heel wat mensen hun heil zoeken in alternatieve therapieën, zijn er nu nog slechts 9 patiënten die naast de gedragstherapeutische begeleiding een alternatieve therapie verderzetten. Meestal gaat het hierbij om osteopathie en een enkele keer om homeopathie (verstrekkt door de huisarts) of om acupunctuur. Ook dit werd steeds afgeraden omwille van niet helpende psychologische effecten.

Ook op dit moment van het behandeltraject, na 6 maanden therapie, lijkt er geen opvallende correlatie tussen de visie van een patiënt en de outcome van de behandeling.

Visie na een jaar therapie

De gemiddelde visie-score na een jaar therapie (15 sessies) is 0,68 en is dus nog verder afgenomen.

91/147 patiënten scoren nu op geen enkele factor nog negatief. 28 patiënten scoren op 1 factor nog negatief, 13 patiënten scoren op 2 factoren negatief, 12 patiënten scoren op 3 factoren negatief, 2 patiënten scoren op 4 factoren negatief en 1 patiënt scoort op 5 factoren negatief. De in totaal 15 patiënten met 3, 4 of 5 negatieve visie-factoren evalueren hun gezondheidsevolutie allen negatief. De

zelfevaluatie van deze 15 personen komt overeen met mijn mening over hun evolutie en met andere outcome-maten zoals bv. activiteitopbouw. Dit wijst in de richting van een belangrijke correlatie tussen een stabiele en juiste visie en een goede outcome. Het lijkt niet mogelijk om een goed behandelresultaat te boeken wanneer de visie nog problematisch is.

De factor die nog meest frequent problematisch is, is de angst om niet te herstellen. Dit is nog het geval bij 33 patiënten. Er lijkt een zekere correlatie te zijn tussen een negatieve score op angst en een minder goede outcome. Dit dient nog verder onderzocht te worden. Deze overeenkomst lijkt ook logisch te zijn: patiënten die duidelijk voelen dat hun draagkracht toeneemt zijn minder angstig. Anderzijds zijn er ook patiënten die hun gezondheidsevolutie positief evalueren en toch nog angstig blijven. Ervaringen binnen het laatste opvolggesprek maken duidelijk dat het al of niet angstig zijn op het einde van het behandeltraject, vaak afhankelijk is van de werksituatie van dat moment: moeilijkheden of mogelijkheden, onveiligheid nu of in de toekomst. Ook de grootte van de draagkracht ten tijde van het laatste opvolggesprek speelt een belangrijke rol: is men de laatste weken duidelijk aan het aansterken of is er anderzijds sprake van tijdelijk herval.

Bij 22/147 patiënten is er nog enige onduidelijkheid over oorzakelijkheid, meestal over ziekte-instandhoudende factoren in het nu.

21/147 patiënten zoeken nog naar verklaringen en/of oplossingen op internet. Niemand van deze patiënten die negatief scoren op de factor “zoekgedrag” vraagt nog medische consultatie aan i.f.v. de CVSKlachten of ondergaat nog medische onderzoeken. Slechts bij 5 patiënten wordt in het laatste opvolggesprek duidelijk dat de neiging tot verder zoeken naar medische oplossing niet voor goed is opgelost en is de vrees voor verder “doktershoppen” reëel. Alle vijf evalueren ze hun gezondheidsevolutie negatief. Slechts bij 2 patiënten is er nog twijfel over de diagnose; deze 2 patiënten maken deel uit van bovenstaande 5 nog medisch zoekende patiënten.

Conclusies wat evolutie van visie betreft

In de totale groep is er gemiddeld een goede afname van ziekte–instandhoudende opvattingen: van een gemiddelde van 2,92 factoren bij de start, naar 0,87 na 6 maanden therapie en naar 0,68 op het

einde van het behandeltraject. De grootste winst op dit vlak wordt in de eerste helft van het therapiejaar geboekt.

Slechts 15 patiënten hebben op het einde van het traject te weinig vorderingen op visievlak geboekt; de outcome van deze patiënten is bij allen negatief. Een werkbare hypothese is dat deze negatieve outcome mee veroorzaakt door het feit dat deze patiënten doorheen hun schommelende evolutie blijven zoeken naar oplossingen, dat ze het gevoel hebben nog steeds niet op het goede pad te zijn, dat ze niet geholpen worden.....deze onveiligheid en onzekerheid blijft waarschijnlijk een belangrijke vorm van overbelasting en bijgevolg een belangrijke ziekte-instandhoudende factor.

Algemeen kan gesteld worden dat het behandeltraject, de combinatie van individuele gedragstherapie en informatie en opvolging binnen het MDC, erin slaagt om de patiënten te begeleiden naar een helpende visie op hun klachten en om belangrijke ziekte-instandhoudende meningen en gedachten te doorbreken.

De grootste afname van problematische scores is te vinden bij de factor **zoekgedrag**, van 130 patiënten bij de start naar 21 op het einde van de therapie. Het item dat het langst negatief blijft scoren is “het zoeken op internet”. De items “zoeken naar oplossingen via medische consultaties “ en “zich voldoende onderzocht voelen” zijn vaak reeds bij het eerste opvolggesprek na 3 sessies in orde. Dit zorgt er waarschijnlijk voor dat de patiënt verlost is van het voortdurend zoeken naar oplossingen en gepieker, dat er veiligheid gecreëerd wordt en dat de motivatie voor het realiseren van de nodige gedragsveranderingen toeneemt.

Ook het “doktershopperen” is meestal bij het eerste opvolggesprek niet meer aan de orde.

De factor **inzicht** vertoont eveneens een grote verschuiving: van 97 patiënten bij de start naar 22 patiënten op het einde van de therapie. Bij deze 22 is het vooral het item “ik weet welke factoren mijn klachten in stand houden” dat het langst negatief scoort. Vaak begrijpen patiënten namelijk niet goed wat hun herstel nu nog verhindert, terwijl hun levenssituatie momenteel beter is dan ten tijde van de massale uitlokkende factoren. Of beter gezegd, dit inzicht verdwijnt regelmatig, en ziektemodel en rationale dienden dan opnieuw besproken te worden. Dit bespreken verloopt vaak snel en succesvol.

De factor **angst** neemt af van 95 patiënten bij de start naar 33 op het einde van de therapie. Beide items, “ik ben bang dat mijn draagkracht verder afneemt” en “ik heb vertrouwen in een positieve evolutie” verschuiven meestal samen. Alhoewel dit eveneens een goede afname is, blijft dit een factor die minder stabiel lijkt dan de twee vorige. Angst kan in periodes van herval telkens opnieuw opduiken. Het is dan noodzakelijk dat de patiënt tijdig goede copingstrategieën aangereikt krijgt en deze zichzelf toe-eigent om de impact van de angst te verkleinen (vanuit CGT en ACT). De factor “angst om niet te herstellen is misschien wel de moeilijkst veranderbare ziekte-onderhoudende factor. Het schommelende verloop van de evolutie van de draagkracht -de afwisseling van betere periodes en ernstig en soms langdurig herval- speelt hierbij waarschijnlijk een grote rol. Ervaring leert dat het aanleren van copingvaardigheden rond angst een tijdrovend maar erg nodig thema is binnen de gedragstherapeutische begeleiding. In het tweede opvolggesprek zien we vaak een samengaan van het afnemen van de angst en het optreden van de eerste tekenen van beginnend herstel.

De minder frequente factoren **dualistisch denken**, twijfel aan de **diagnose** en **alternatieve therapieën**, nemen doorgaans snel af in aantal. Denkelijk speel de groeps-educatiesessie hierbij een grote rol. De meeste patiënten zetten de andere (alternatieve) therapie stop na de groeps-educatiesessie, na het intake gesprek of ten laatste na het eerste opvolggesprek. Duidelijke informatie over hoe deze therapieën psychologisch herstel kunnen hinderen, is meestal afdoend.

Te vermelden is wel dat bepaalde topics in de media of bepaalde dokters in de omgeving van de patiënt, regelmatig opnieuw twijfel zaaien rond de diagnose en rond causaliteit (bv. ziekte van Lyme).

Algemeen kan er een goede verbetering vastgesteld worden op alle factoren van de visie op CVS, en deze verbetering vindt voor het grootste deel plaats in de eerste helft van het therapiejaar.

Dit wil zeggen dat het overgrote deel van de patiënten de zoektocht in het medische circuit stopzet, geen onderzoeken voor de CVS klachten meer laat verrichten, geen andere

behandelingen meer volgt en herstel verwacht van het couperen van de ziekte – onderhoudende factoren, via eigen gedrags- en mentaliteitsveranderingen.

Het overgrote deel van de patiënten heeft na 6 maanden een goed inzicht in de ziekte-uitlokkende en onderhoudende factoren en in eigen kwetsbaarheden. Zij weten wat verder herstel bewerkstelligt en zijn gemotiveerd om op dezelfde manier verder te revalideren in de tweede helft van het therapiejaar en ook nadien.

De angst om niet te herstellen is bij de meeste patiënten goed afgenomen. Toch blijft dit het moeilijkste werkthema binnen de gedragstherapie.

Doseren en het ontwikkelen van een aan de draagkracht aangepast stabiel dagritme

Het activiteitenpatroon van de meeste CVSpatiënten is ziekte-in stand houdend. De inspanningstolerantie verschilt sterk van dag tot dag en de activiteitsgraad varieert hiermee samengaan.

Op betere dagen zijn de patiënten meer actief dan hun feitelijke draagkracht toelaat. Het lichaam wordt overbelast, met nadien uitputting en meer klachten als gevolg. Deze steeds terugkerende overbelasting houdt de chronische stress in stand, verhindert herstel en ontregelt verder het autonoom zenuwstelsel.

Tijdens de uitgeputte dagen is er beduidend minder activiteit, minder beweging en weinig afwisseling van houding. Terwijl er dan veel rust genomen wordt, komt het lichaam, door de ontregeling van het autonoom zenuwstelsel, echter niet tot rust. Ook deze weinig actieve dagen zijn via talloze vicieuze cirkels, verder draagkracht-ondermijnend.

In grote lijnen zou men drie patiëntengroepen kunnen onderscheiden:

- De hoog-wisselend actieve patiënten. Deze patiënten zijn nog werkend en hun activiteitenpatroon schommelt doorgaans tussen 3u (niet werkdagen) en 11u (werkdagen).
- Het grootste deel van de patiënten is wisselend actief. Zij zijn meestal niet werkend en hun activiteitenpatroon schommelt doorgaans tussen 2u en 8u per dag

- Een kleine groep patiënten is weinig actief. Zij zijn 1u tot 3u per dag actief. Zij nemen meestal veel liggende rust en vaak wordt er ook overdag geslapen.

Het eerste werkdoel binnen de gedragstherapeutische begeleiding is het installeren van een doorgaans vast en aan de kleine draagkracht aangepast dagritme. Via allerlei gedragsveranderingen op het vlak van doseren en het volgen van vaste ritmes, bereiken de meeste patiënten dit goede dagritme na 3 tot 5 maanden therapie. Dit is een moeizaam proces dat de nodige mentaliteitsveranderingen vraagt. Wanneer dit aangepaste dagritme enkele maanden kan verdergezet worden, en de patiënt ondervindt in die periode weinig bijkomende belasting, dan treden de eerste tekenen van hernemend recuperatievermogen op. Na zes maanden therapie, na sessie 10 van de revalidatie, worden deze tekenen van beginnend herstel geëvalueerd.

Concreet wordt er gewerkt aan het ontwikkelen van:

- een vast slaap/waakritme. Dit lijkt een basisvoorwaarde voor herstel. Door de vaak voorkomende slaapproblemen hebben de patiënten dikwijls een wisselend en verschoven slaap/waak ritme: te laat slapengaan, te laat opstaan
- een vast eetpatroon
- rustpauzes op vastgelegde momenten, zowel liggend als zittend, korte en lange. Zo wordt het al of niet actief zijn niet meer gestuurd door de klachten, maar door de tijd
- vaste momenten voor beweging, oefeningen, relaxatie, meditatie....
- vaste momenten van ontspanning, waarin aangename bezigheden verricht worden die geen doel nastreven
- het opdelen van taken in korte delen van maximum 20 minuten, zodat het spierstelsel niet overbelast wordt en er veel afwisseling is van houding, van taken.

De informatie over doseren, over het ontwikkelen van een aangepast dagritme en de redenen van de noodzaak hieraan, worden reeds tijdens de educatiesessie meegegeven. Het is de bedoeling dat

de patiënt hiermee reeds van start gaat vooraleer de gedragstherapeutische begeleiding aangevat wordt. Gezien de lange wachttijden vooraleer de patiënt doorverwezen kan worden, is dit zeer belangrijk.

Het gaat hierbij echter over moeizaam te realiseren gedrags- en mentaliteitsveranderingen; het komt neer op herconditionering van gedrag dat tijdens de voorbije jaren, bij sommigen verschillende decennia, heel sterk aangeleerd is. Wanneer de patiënt erin slaagt om reeds enkele kleine gedragsveranderingen door te voeren in de maanden voor de doorverwijzing naar de gedragstherapeut, is dit prognostisch een goed teken en getuigt het ook van een goede motivatie.

Voor het intake/doorverwijsgesprek en voor elke opvolgessie in het MDC hield de patiënt gedurende één week dagboekregistraties bij. Daarin werd per uur ingekleurd en genoteerd welke activiteiten gedaan werden: rood = taken, groen = ontspanning, blauw = rust, geel = hygiëne en eetmoment, oranje = beweging en alle activiteiten in functie van herstel. Zo kon de evolutie van het dagritme telkens geëvalueerd worden.

Doseren en dagritme werden positief geëvalueerd indien een vrij regelmatig dagritme gevolgd werd 5 tot 6 dagen per week. Dit houdt in: een vast en gezond slaap/waakritme, minstens 3 vaste maaltijden, verschillende rustpauzes op vaste momenten (van kort 10min. tot lang 2u, liggend of zittend), systematisch bewegen (wandelen en/of fietsen, rek- of andere oefeningen), momenten die voorbehouden worden voor ontspanning, taken waar mogelijk opgedeeld in deeltaken van maximum 20 min. Dit dagritme garandeert, naast een goede structuur, veel afwisseling van houding en van activiteit.

Wisselend actieve patiënten

Het grootste deel van de patiënten die het revalidatietraject volgen is bij de start wisselend actief (n79 of 54%). Dit houdt in dat hun activiteitenpatroon schommelt tussen 1u tot 3u actief op de slechte dagen en 6u tot 10u op de betere dagen. Met actieve uren bedoelen we de tijd die ze gebruiken om taken te doen (vervoer inbegrepen) en de tijd dat ze beweging nemen of activiteiten doen die herstel bevorderend zijn (kiné-oefeningen, relaxatie, ademhalingsoefeningen, meditatie, yoga.....).

69 (87%) of het overgrote deel van de wisselend actieve patiënten zijn niet werkend bij de start. Dit sterk schommelende activiteitenpatroon, van 1 tot 10u per dag, komt dus zeer vaak voor bij niet

werkende CVSpatiënten. Een belangrijk eerste werkpunt is bijgevolg het toewerken naar een minder schommelend dagritme, met een vrij vaste structuur en met een activiteitsniveau dat zo goed mogelijk aangepast is aan de draagkracht.

2 patiënten studeren en 8 patiënten zijn deeltijds werkend bij de start.

Evolutie van doseren en dagritme na 6 maanden therapie / na één jaar therapie bij de wisselend actieve patiënten

Bij het overgrote deel van de wisselend actieve patiënten die niet werkend zijn, zien we ongeveer de volgende evolutie in activiteitsniveau in de loop van het therapiejaar:

- Start: 2u-8u 6mnd: 3u-6u einde therapie: rond 4u-6u

De patiënten die deeltijds het werk verdergezet hebben of deeltijds het werk hervat hebben op het einde van het therapiejaar, hebben dan doorgaans een activiteitsniveau van 4u-9u

Bij 8 patiënten zien we op het einde van het therapiejaar een activiteitsniveau rond een 3tal uur. Zij slagen er (nog) niet in om activiteit op te bouwen. Bij deze patiënten is het toewerken naar een stabiel en aangepast dagritme niet succesvol afgerond.

Het normale en gewenste verloop van de therapie, bij wisselend actieve patiënten, is dus als volgt: na zes maanden therapie is de bovengrens gedaald, wat een gevolg is van het beter doseren. Op het einde van het behandeltraject is er meestal sprake van een kleine opbouw op het vlak van lichamelijke, mentale of sociale activiteit.

De concrete therapiedoelen op het vlak van activiteitenmanagement zijn dus als volgt:

- toegenomen doseren, activiteitenafbouw en stabiel dagritme ontwikkelen in het eerste deel van het revalidatiejaar.

- behoud van het stabiele dagritme en beperkte activiteitenopbouw in het tweede deel van het jaar, tenminste wanneer zich bij de evaluatie op 6 maanden eerste tekenen van beginnend herstel voordoen.

Bij 71/79 (90%) wisselend actieve patiënten kunnen we stellen dat dit werkdoel succesvol afgerond is.

Hoog-wisselend actieve patiënten

49/147 patiënten (33%) hebben een hoog-actief schommelend activiteitenpatroon. 42 van hen zijn deeltijds of voltijds werkend bij de start van de therapie. 3 van hen studeren. Bij de werkende patiënten is er een groot verschil in het aantal uren actief tijdens de werkweek of in het weekend: concreet schommelt dit vaak tussen 3u en 11u. Tijdens de werkweek wordt er massaal overbelast en in het weekend is men uitgeput en niet in staat tot genieten of zelfzorg.

Evolutie van doseren en dagritme na 6 maanden therapie/ na 1 jaar therapie bij de hoog-wisselend actieve patiënten

Start	6 mnd	einde therapie
3u-11u	3u-9u	4u-9u
	doorgaans 5-7u	of doorgaans 5-7u

Wanneer men erin slaagt om goed te doseren, activiteit waar mogelijk af te bouwen en grenzen te stellen (neen zeggen, hulp vragen en toelaten), neemt het aantal uren actief tijdens de werkweek af en slaagt men erin om onder de bovengrens van 9u actief te blijven. De uitputting tijdens het weekend neemt af. Naar het einde van het therapiejaar toe lukt het beter om tijd te nemen voor zelfzorg of sociaal contact. De werkverderzetting of werkherstart laten geen andere vormen van activiteitsopbouw toe.

Sommigen van deze groep slagen erin om op het einde van het therapiejaar de activiteit goed te spreiden over alle dagen van de week, zodat het verschil tussen werkdag en weekend kleiner wordt. Bij de meesten is er echter nog 3 a 4u verschil in activiteitsniveau tussen weekend en werkdag.

Voor de hoog-wisselend actieve werkende patiënten is dit het gewenste verloop gedurende het therapiejaar: activiteitsafbouw en zo goed mogelijk doseren tijdens de eerste 6 maanden en nadien verderzetting van een gemiddeld zelfde aantal uren actief (geen activiteitsopbouw zoals bij de wisselend actieven), met steeds minder grote schommelingen. De mogelijkheden tot hobby's en andere vormen van zelfzorg nemen wel stilaan toe, evenals levenskwaliteit in het algemeen.

Dit gewenste verloop zien we bij 45/49 van de hoog-wisselende patiënten; dit is met 92% nog een iets beter resultaat dan bij de wisselend actieve patiënten. Aangezien deze patiënten door de combinatie van werk en gezinstaken nog sterk overbelast worden en doseren in hun situatie doorgaans moeilijker is dan bij niet werkenden, is dit een onverwacht positief resultaat.

Opvallend bij de 4 patiënten die dit ideale verloop niet hebben kunnen volgen is het feit dat ze alle vier in de eerste maanden het voltijds werk hebben moeten stopzetten en in plotseling in een situatie van weinig actief zijn terecht gekomen zijn. Bij hen is het aantal uren actief op het einde van de therapie nog beperkt tot 3 tot 5u per dag.

Conclusie: bij de groep van de hoog-wisselend actieve patiënten zien we een gelijkaardige verbetering op het vlak van dagritme en doseren als bij de wisselend actieve patiënten. $\frac{3}{4}$ van hen doseert zo goed als mogelijk in hun situatie (de meesten zijn nog werkend). De helft van deze patiënten met een beter aangepast dagritme realiseren reeds na 6 maanden een kleine opbouw van activiteiten.

Weinig actieve patiënten

19/147 patiënten zijn bij de start weinig (1u – 4u) actief.

Het ideale verloop is bij hen dat ze zich trachten te houden aan een beperkt maar stabiel aantal uren actief, ondanks de schommelende draagkracht en sterk wisselende klachten. De nadruk ligt hierbij op vaste ritmes: vast slaap/waakritme, vaste eetmomenten, vaste rustmomenten, vaste momenten voor beweging en afbouw van langdurige liggende rust. Wanneer er na 6 maanden tekenen van beginnend

herstel zijn, kan systematisch activiteit opgebouwd worden, zowel op lichamelijk als op sociaal en mentaal vlak. Het activiteitsniveau is op het einde van de therapie hoger dan bij de start.

9/19 (47%) van de weinig actieve patiënten beantwoorden aan dit ideale verloop. Zij slagen erin om een stabiel, goed afwisselend en weinig schommelend dagritme te ontwikkelen. Zij sturen hun activiteit op basis van vaste ritmes en onafhankelijk van de klachten of de draagkracht van het moment. Hun activiteitsniveau op het einde van de therapie ligt gemiddeld tussen 3 en 5u actief per dag. Al deze mensen evalueren hun gezondheidsevolutie positief (zelfevaluatievragenlijst)

Het succespercentage ligt bij de weinig actieven opmerkelijk lager dan bij de wisselend en hoog-wisselend actieve groep. Toch is het feit dat bijna de helft van hen vooruitgang boekt en in de richting van herstel evolueert beter dan verwacht. Want van bij het intakegesprek is het duidelijk dat deze patiënten moeilijker werkbaar zijn.

10 patiënten hebben op het einde van de therapie een gelijkaardig activiteitsniveau als bij de start; sommigen schommelen nog teveel (doorgaans tussen 1u en 4u) en anderen slagen er niet in om activiteit op te bouwen. Zij blijven hangen tussen 2 en 3u actief per dag. Al deze patiënten evalueren hun gezondheidsevolutie negatief.

Een grondige analyse van deze laatste casussen zou licht kunnen werpen op de meest ernstige hinderpalen bij de revalidatie. Waarschijnlijk is er bij sommigen sprake van vermijding van activiteit om klachten te beperken; anderen zijn te strikt in het doseren en durven niet opbouwen; sommigen zijn nog steeds zoekend naar medische of alternatieve therapieën waardoor afwisseling van hoop en wanhoop erg stresserend blijft; en ook zijn er een aantal patiënten die het doseren niet onder de knie krijgen door dwangmatige persoonlijkheidstrekken.

Conclusie doseren en het ontwikkelen van een aangepast dagritme

Over de drie groepen heen kan gesteld worden dat, wat het werkdoel doseren en ontwikkelen van een goed dagritme betreft, een zeer goed effect gesorteerd wordt door de gedragstherapeutische begeleiding, bij de wisselend actieve en hoog-wisselend actieve

patiënten. Relatief 90 en 92% van hen slaagt erin het ziekte-onderhoudende activiteitenpatroon te doorbreken en een goed dagritme te ontwikkelen.

De weinig actieve patiënten vormen de kleinste maar ook moeilijkste doelgroep: bij hen slaagt een kleine helft erin om een goed dagritme te ontwikkelen en om te evolueren in de richting van herstel.

Wanneer we de outcome gegevens (zelfevaluatie en activiteitenopbouw) vergelijken met de gedragsveranderingen op het vlak van doseren, dagritme en activiteitenpatroon zien we een hoge correlatie. Dit benadrukt het belang van activiteitenmanagement en het ontwikkelen van een goed dagritme bij het herstelproces.

Uit de opvolggesprekken en uit de dagboekregistraties blijkt dat het hierbij niet gaat om slechts tijdelijke gedragsveranderingen. Het doseren is vaak reeds goed geautomatiseerd tegen het einde van de therapie en gaat samen met belangrijke mentaliteits-veranderingen. Patiënten hebben geleerd om bewust te kiezen voor activiteit, ontspanning of rust (ageren minder op automatische piloot), kunnen hun activiteiten stopzetten en uitstellen. Ze kunnen reeds beter grenzen stellen, hulp vragen en toelaten. Deze gedrags- en mentaliteitsveranderingen leiden tot een verminderde kwetsbaarheid; perfectionisme, uitgesproken verantwoordelijkheidszin, gedrevenheid, afhankelijkheid van de goedkeuring van anderen zijn licht afgenomen.

De therapie is minstens even werkzaam bij werkende patiënten (hoog-wisselend actieven) of zelfs nog iets beter dan bij niet werkenden en dit ondanks het feit dat voor hen doseren nog minder voor de hand liggend is. Dit wijst op het belang van een snelle therapiestart; vooraleer er sprake is van uitval op de werkvloer.

Acceptatie: het doorbreken van de algemene emotionele ziekte-onderhoudende factoren

De belangrijkste emotionele stressoren die bij praktisch alle patiënten voorkomen (hier algemene emotionele stressoren genoemd), zijn de vijf volgende:

- angst om niet te herstellen of om zeker te worden

- piekeren over de toekomst: in de eerste plaats over werkhervatting, financiële zorgen en dergelijke
- frustratie, boosheid over het niet kunnen presteren
- schuldgevoelens t.o.v. kinderen, partner, werkgever, collega's
- gekwetst worden door onbegrip; vooral wanneer dit onbegrip geuit wordt door voor de patiënt belangrijke personen, is dit een erg belastende factor.

Deze emoties zijn in sterkere mate aanwezig op dagen dat de draagkracht laag is. Patiënten geven aan dan emotioneel kwetsbaarder te zijn en meer prikkelbaar. Naarmate de draagkracht verder afneemt, zien we deze emotionele kwetsbaarheid toenemen. Anderzijds geven patiënten aan dat ze zich emotioneel opnieuw weerbaarder voelen, terug “de oude”, wanneer ze herstellen.

Aangezien de draagkracht erg schommelt, vormen deze emoties een steeds terugkerende bron van overbelasting en verhinderen ze dat het lichaam tot rust komt en staan ze herstel in de weg.

Via Cognitieve Therapie, technieken vanuit Acceptance and Commitment Therapy (ACT), probleemoplossend denken en gedragsexperimenten trachten de gedragstherapeuten hun patiënten te wapenen met strategieën om de impact van deze emoties te verkleinen. Hoe meer de patiënt experimenteert met deze strategieën, hoe groter de kans dat hij/zij een helpende coping ontwikkelt en dat de impact van deze emoties afneemt.

Naast deze “algemene” emotionele stressoren hebben de meeste patiënten ook persoonlijke problemen en zorgen, die de emotionele stress hoog houden. Ervaring binnen de vorige conventie leert echter dat om herstel mogelijk te maken, het in de eerste plaats belangrijk is om de stress veroorzaakt door de algemene stressoren te couperen. Onderzoek rond acceptatie en herstel van CVS wijst eveneens in die richting.

Om de ernst van deze emotionele stressoren te kunnen inschatten werd de patiënt, bij het intake-doorverwijsgesprek en bij de opvolggesprekken in het MDC, telkens gevraagd om elk van bovenstaande vijf emotionele stressoren te scoren op een schaal van 0 tot 10. Een score van 7 of meer werd gezien

als hoog. Een score van 6 of minder werd gezien als een afname van de ernst van deze factor of als laag. Het non verbale gedrag bij het praten hierover was vaak ook een goede indicator.

Voorkomen en evolutie van algemene emotionele stressoren

In de totale groep patiënten zijn er bij de start gemiddeld 3,45 van de 5 factoren per patiënt in hoge mate aanwezig.

Na 6 maanden therapie is dit teruggebracht naar 2,19 factoren gemiddeld.

Na een jaar therapie zijn er gemiddeld nog 1,23 factoren in hoge mate aanwezig.

Op het einde van het therapiejaar zijn er 42 op 147 patiënten bij wie geen enkele van de vijf emotionele factoren nog een rol van betekenis speelt. Bij 12 patiënten zijn er nog 3 factoren die belastend zijn en bij slechts 5 patiënten zijn er 4 of 5 factoren van belang. Elk van deze 5 patiënten evalueert zijn gezondheidsevolutie negatief.

Bij 86 patiënten zijn er nog 1 of 2 factoren belastend. De dan nog meest voorkomende factor is piekeren (n62). Gezien het feit dat nog heel wat patiënten zich in onzekerheid bevinden wat werksituatie en financiële situatie betreft, mag dit niet verbazen. Ook is het opvallend dat deze factor vaak de enige nog aanwezige algemene emotionele stressor is.

De andere vier factoren komen op het einde van de therapie nog relatief zelden voor: last met of angst voor onbegrip (n33), frustratie door het niet kunnen presteren of niet het leven te kunnen leiden dat men wil (n32), angst om niet (verder) te herstellen (n28) en schuldgevoelens (n20).

Conclusies algemene emotionele onderhoudende factoren.

Er is een goede afname van de impact van de algemene emotionele stressoren na 6 maanden therapie en een eveneens goede verdere afname na één jaar.

Bij een belangrijk deel van de patiënten is deze ziekte-instandhoudende factor grotendeels of zo goed als volledig doorbroken. Er is sprake van acceptatie. Onderzoek wees acceptatie reeds aan als een belangrijke voorwaarde voor herstel. Correlaties tussen de afname van de impact van de vijf algemene stressoren en positieve outcome zijn ook in onze analyse opvallend.

Wanneer er voldoende acceptatie is, lokken hervelperiodes beduidend minder emotionele stress uit. De patiënt komt beter en frequenter tot rust en dit werkt verder herstel in de hand.

Het moge duidelijk zijn dat de gedragstherapeutische begeleiding bij dit acceptatieproces een belangrijke, zo niet de belangrijkste rol speelt. De opvolggesprekken tonen aan dat zolang deze emotionele stressoren nog niet behandeld werden binnen de therapie, bv. bij opvolggesprek 1 of 2, er geen verbetering op te merken valt. Wat eveneens opvalt in de opvolggesprekken, is dat patiënten die actief nieuwe strategieën, vanuit CGT of ACT, veelvuldig uitproberen het meest vorderingen boeken. Zij ervaren het aanleren van deze nieuwe copingvaardigheden als een waardevolle meerwaarde van de gedragstherapie.

De factor die bij de meeste patiënten problematisch blijft op het einde van de therapie, is “piekeren”. Denkelijk heeft dit minder te maken met onvoldoende helpende copingvaardigheden, dan met de daadwerkelijke veiligheid/onveiligheid in de maatschappelijke situatie van de patiënt.

Eerste tekenen van hernemend recuperatievermogen, beginnend herstel

Het is voor een CVSpatiënt, evenmin als voor zijn arts, makkelijk om in te schatten of de draagkracht in positieve of negatieve richting evolueert. De schommelingen van de draagkracht zijn dermate groot, soms langdurig en volledig onvoorspelbaar. Sommige klachten verdwijnen – dit is minder opvallend – en er komen nieuwe klachten bij, wat des te opvallender is. Er zijn geen objectieve, op elk moment te gebruiken, parameters. Elk herval, zeker langdurig herval, betekent bijgevolg een toename van onveiligheid, angst en piekeren. Wetende dat het lichaam pas recupereert in momenten waarin er niet gepresteerd moet worden en waarin het zich veilig voelt, is deze onwetendheid waarschijnlijk een zeer belangrijke, zo niet de belangrijkste vicieuze cirkel bij CVS.

Tijdens de vorige conventie werd vaak rond 6 maanden therapie een keerpunt waargenomen; patiënten gaven aan de dag vlotter door te komen, terug beter te kunnen genieten (minder gespannen te zijn) en minder langdurig ziek te zijn na overbelasting. Het leek alsof verdere afname van de draagkracht stopgezet was. Het recuperatievermogen leek toegenomen. De inspannings-tolerantie echter nog niet;

patiënten hadden niet de indruk reeds meer activiteit aan te kunnen. Ze gaven meestal aan dat doseren en het volgen van het aangepaste goede dagritme beloond werd door “betere” dagen.

Vanaf het derde jaar van de conventie werden deze tekenen van “hernemend recuperatievermogen” zoals we ze noemden, systematisch bevroegd na 6 maanden therapie. De volgende 5 punten werden telkens nagevraagd:

- **piekuitputtingsklachten** - Zijn piekuitputtingsklachten meer of minder frequent aanwezig dan voor de start van de therapie? Piekuitputtingsklachten worden hierbij gedefinieerd als vrij plots optredende momenten van uitputting waarbij verder functioneren praktisch onmogelijk wordt en die gepaard gaan met malaise, koortsgevoelens, zwakte, duizeligheid..... Koortsgevoelens evolueren vaak op dezelfde manier als piekuitputtingsklachten in het verloop van de therapie
- **genieten** - Komt het lichaam al soms of vaker (zowel lichamelijk, als psychisch) tot rust tijdens rustpauzes of ontspanningsmomenten, in vergelijking met vòòr de start van de revalidatie. Is er sprake van genieten?
- **recuperatie** - Is er soms al of vaker recuperatie na rust in vergelijking met vòòr de start?
- **hervalperiodes** - Zijn hervalperiodes korter dan vòòr de start?
- **uitgerust wakker** - Word je soms uitgerust wakker 's morgens?

Het overgrote deel van de patiënten scoort vòòr de start van de revalidatie volledig negatief wat deze 5 factoren betreft;

- piekuitputtingsklachten zijn dan meermaals per dag aanwezig
- het lichaam blijft gespannen bij rust en de patiënt vindt ook mentaal geen rust: piekeren, probleem oplossend denken, plannen maken.... Ook fijne momenten leiden niet tot genieten.
- er is geen recuperatie na rust: patiënten geven aan zich meestal slechter te voelen na de rust dan ervoor.
- patiënten zijn dagenlang, soms meer dan een week, ziek na overbelasting
- patiënten worden 's morgens nooit uitgerust wakker.

Eén enkele patiënt gaf soms aan dat genieten en tot rust komen nooit helemaal weggevallen is.

Naast bovenstaande 5 tekenen van hernemend recuperatievermogen, die systematisch bevroegd werden, meldden sommige patiënten spontaan een aantal andere tekenen die erop kunnen wijzen t dat verdere afname van draagkracht gestopt is en dat deze misschien reeds een klein beetje toeneemt:

- er wordt minder vaak of minder lang geslapen overdag
- er is minder nood aan liggende rust
- men is minder prikkelbaar of emotioneel kwetsbaar.

Grotendeels kon er gesteld worden, dat er telkens ongeveer $\frac{3}{4}$ van de patiënten 2 of meerdere tekenen van hernemend recuperatievermogen ervaarde, na een zestal maanden (groeps)therapie. Meestal was dit prognostisch een goed teken: de patiënten die dergelijke tekenen ervaarden na 6 maanden therapie waren meestal ook diegenen die het revalidatiejaar positief afronden met een beter recuperatievermogen, een iets toegenomen inspanningstolerantie en activiteitenopbouw. We noemden deze 5 criteria dan ook “tekenen van beginnend herstel”. Deze tekenen werden toen echter nooit systematisch in kaart gebracht.

De opvolgssessies binnen het MDC bieden nu de kans om deze tekenen systematisch te bevragen en in kaart te brengen. Ze werden telkens bevroegd na sessie 10 (in opvolggesprek 2), dat we trachten te plannen na ongeveer 6 maanden therapie en na sessie 15 (na een jaar therapie).

Elke van de 5 factoren werd pas positief gescoord als deze al een tijdje aanwezig was, om uit te sluiten dat het om een kortstondige momentgebonden teken zou gaan.

Tekenen van hernemend recuperatievermogen na 6 maanden, na één jaar therapie

Na 6 maanden therapie

Bij het tweede opvolgesprek, na 10 sessies gedragstherapie en na ongeveer 6 maanden na de start van de behandeling, werd er systematisch nagevraagd of de patiënt verandering ervaarde in vergelijking met de start, aangaande de vijf tekenen van hernemend recuperatievermogen.

We zien een sterke negatieve correlatie tussen het ontbreken van duidelijke tekenen van hernemend recuperatievermogen na 6 maanden therapie en goede outcome na een jaar. Met positieve outcome bedoelen we een positieve zelfevaluatie van de gezondheidsevolutie en een toegenomen activiteitsniveau. 18 patiënten rapporteren op dit moment van de therapie nog geen enkel of slechts 1 onduidelijk teken; bij 15 van hen is de outcome negatief.

17 patiënten rapporteren 2 (soms nog onduidelijke) tekenen van hernemend recuperatievermogen. Hierbij is er echter geen duidelijke samenhang met de outcome: 9 van hen beëindigen de therapie met een positief resultaat en 8 met een negatieve outcome. Twee tekenen hebben bijgevolg weinig prognostische waarde.

112/147 (76%) patiënten rapporteren op dit moment 3 of meer tekenen van hernemend recuperatievermogen. Dit aantal komt bijna volledig overeen met het aantal positieve zelfevaluaties wat gezondheid betreft, op het einde van het therapiejaar; 76,8%. Er zijn slecht 9 patiënten in deze groep waarbij er geen overeenkomst is. Vaak was er bij deze enkele casussen sprake van een omkeer in hun eerder positieve evolutie, door bijkomende persoonlijke problemen of werkhervattingsproblematiek. Men kan dus stellen dat wanneer een patiënt 3, 4 of 5 tekenen van hernemend recuperatievermogen rapporteert, dat dit een gunstige prognose inhoudt.

Bij een aantal van deze groep was het, voor deze bevraging, voor de patiënt zelf ook reeds duidelijk dat zijn draagkracht erop vooruitgaat. In meer dan de helft van de gevallen echter kon de patiënt niet duidelijk inschatten of zijn draagkracht de laatste weken aan het toenemen of aan het afnemen was. De nog steeds grote schommelingen in de draagkracht, het frequente herval, het toe- en afnemen van klachten en nieuwe klachten die nog steeds kunnen opduiken is hiervan de oorzaak.

Deze evaluatie speelt bijgevolg een belangrijke rol in het herstelproces. Voor de patiënten met duidelijke tekenen van beginnend herstel, biedt dit gesprek eindelijk wat meer zekerheid dat er

voortgang geboekt wordt. Het belang hiervan op het vlak van afname van angst en piekeren kan niet overschat worden. Tot rust komen en zich veilig voelen nemen toe.

Een negatieve evaluatie op dit moment, 0 of slechts 1 teken, versterkt spijtig genoeg de gevoelens van machteloosheid, de angst, het gepieker en het zoekgedrag. In dat geval worden de belangrijkste ziekte-instandhoudende factoren opnieuw besproken, bekijken we welke hiervan veranderbaar zijn en worden er nieuwe therapiedoelen gesteld.

Na een jaar therapie

Het grootste aantal patiënten 54/147 (37%) rapporteert 4 tekenen van hernemend recuperatievermogen bij het laatste opvolggesprek: piek-uitputtingsklachten zijn minder frequent, het lichaam komt beter tot rust, er is recuperatie na rust en hervalperiodes worden korter. Enkel het uitgerust wakker worden is nog niet aanwezig. Bij deze laatste evaluatie zien we dat bovenstaande tekenen meer frequent of intenser aanwezig zijn dan bij de evaluatie op 6 maanden.

35/147 (24%) rapporteert alle vijf tekenen van hernemend recuperatie vermogen.

36/147 (24%) rapporteert 3 tekenen: het gaat hierbij doorgaans over afname van piek-uitputtingsklachten, beter tot rust komen en recuperatie na rust of kortere hervalperiodes.

16/147 (11%) rapporteert 2 tekenen, 5 (3%) patiënten rapporteren 1 teken en 1 patiënt rapporteert geen enkel teken.

Er is opnieuw een grote overeenkomst met outcome resultaten vast te stellen. Al deze patiënten, op één na, die 0, 1 of 2 tekenen melden evalueren hun gezondheidsevolutie negatief. Bijna alle patiënten, op 10 na, die 3, 4 of 5 tekenen melden, evalueren hun gezondheidsevolutie als positief. Dit maakt van deze tekenen van hernemend recuperatievermogen, vrij betrouwbare indicatoren van toenemende draagkracht. Ook zien we een samengaan van deze evaluatie met het al of niet opbouwen van activiteit: werkhervatting of lichamelijke, mentale of sociale activiteitenopbouw.

Conclusies tekenen van hernemend recuperatievermogen

Het minder vaak voorkomen van piek-uitputtingsklachten en het opnieuw beter tot rust komen en genieten, zijn vaak de eerste twee tekenen zijn van beginnend herstel. Ze geven aan dat de vicieuze cirkel van de afnemende draagkracht doorbroken wordt en dat het autonoom zenuwstelsel zich waarschijnlijk herregelt. Nadien geven patiënten doorgaans aan dat het rusten opnieuw een weinig recuperatie oplevert en dat hervalperiodes korter worden. Het uitgerust wakker worden 's morgens blijft het langst uit.

Er is een opvallend verband tussen het aantal tekenen van beginnend herstel en het positief evalueren van de evolutie van de gezondheid in het algemeen.

Men zou kunnen stellen dat er meestal pas sprake is van een éénduidige en waarschijnlijk blijvende verdere positieve evolutie van de patiënt wanneer zich reeds gedurende een langere periode 3, 4 of 5 tekenen van hernemend recuperatievermogen voordoen. Pas dan voelt de patiënt zich veilig en op de goede weg, kan activiteit opgebouwd worden en lokken de onvermijdelijke hervalperiodes nog weinig angst uit. Dit blijkt ook uit de wijze waarop patiënten over hun gezondheids-evolutie praten in de opvolggesprekken in het MDC.

Op het einde van het therapietraject is dit voor minstens 75% van de deelnemers het geval, afgaande op bovenstaande cijfers, op de zelfrapportage die hierna besproken wordt en op mijn eigen inschatting van de evolutie van de patiënt doorheen de verschillende opvolggesprekken.

Effectevaluatie – zelfrapportage vragenlijst

Bij het laatste opvolggesprek, na een jaar therapie en 15 CGTsessies, werd aan elke patiënt een vragenlijst voorgelegd die peilt naar de eigen inschatting wat betreft de evolutie van gezondheid en klachten.

De volgende tien vragen werden telkens beantwoord met ja, neen of weet niet:

- Is je gezondheid in het algemeen verbeterd in vergelijking met de start van de revalidatie?
- Zijn bepaalde symptomen, klachten in ernst afgenomen?
- Zijn bepaalde symptomen, klachten verdwenen?

- Treden uw symptomen, klachten minder frequent op?
- Is je gezondheid er in het algemeen op achteruit gegaan in vergelijking met de start van de revalidatie?
- Zijn bepaalde symptomen, klachten in ernst toegenomen?
- Zijn er nieuwe symptomen, klachten bijgekomen?
- Treden uw symptomen, klachten frequenter op?
- Heb je tijdens de laatste maanden bepaalde hobby's, interesses, taken kunnen heropnemen?
- Was er tijdens de jongste maanden een toename in sociaal contact?

Telkens wanneer er op 1 van de 4 eerste vragen positief geantwoord werd, werd een punt toegekend. Wanneer er op de 5^e tot de 8^e vraag negatief geantwoord werd, werd eveneens een punt toegekend. Bij de meest positief mogelijke scoring is het totaal 8 punten.

De 2 laatste vragen geven een indicatie van de activiteitenopbouw van de patiënt. Mogelijke scores zijn hierbij: 0, 1 of 2

Scores na een jaar therapie

Op de eerste vraag "is je gezondheid in het algemeen verbeterd in vergelijking met de start van de revalidatie?" antwoorden 113/147 (76,8%) patiënten positief.

Het grootste aantal van hen (n45) scoort 7 op de zelfrapportage vragenlijst. Enkel de vraag "zijn bepaalde symptomen, klachten verdwenen" wordt negatief beantwoord.

32 patiënten scoren 8: op alle vragen een positieve score.

23 patiënten scoren 6: de vragen "zijn bepaalde symptomen, klachten verdwenen" en "zijn er nieuwe symptomen, klachten bijgekomen" scoren dan meestal negatief.

25 patiënten antwoordden negatief op de eerste vraag – zij geven aan dat hun gezondheid niet verbeterd is. 9 patiënten antwoordden "weet niet" op deze eerste vraag. Samen vertegenwoordigen ze 23,2% van de deelnemers.

Ook hun zelfevaluatie strookt vaak, maar niet altijd, met mijn beoordeling van de evolutie van hun draagkracht.

Activiteitopbouw

101 (69%) patiënten geven aan meer en meer actief te worden: ofwel via werkhervatting, vrijwilligerswerk, scholing, sport of hobbies of anderzijds via toename van sociaal contact

Conclusies effectevaluatie-zelfrapportage vragenlijst en algemeen

Meer dan $\frac{3}{4}$ van de deelnemers aan het behandeltraject beëindigt het therapiejaar met een positief resultaat. Hun gezondheid is toegenomen en de klachten zijn afgenomen. Zij hebben een gezond dagritme kunnen ontwikkelen en hun functioneren is verbeterd. Het aantal uren actief schommelt nog weinig en neemt stilaan toe via gerichte en systematische activiteitenopbouw. De impact van emotionele belasting is afgenomen en de levenskwaliteit is toegenomen.

Ook op het vlak van werkhervatting en werkverderzetting zijn de resultaten positief. Wanneer de instroom van nog werkende patiënten verder blijft toenemen, zal er ook op dit vlak nog verdere vooruitgang geboekt kunnen worden.

23% van de deelnemers heeft te weinig of geen vorderingen kunnen boeken. Een grondige analyse van deze casussen zou de talrijke hinderpalen nog meer kunnen verduidelijken. Toch heeft het behandeltraject het inzicht in de talloze vicieuze cirkels reeds vergroot. Graag brengen we hierover later verslag uit.

Belangrijk is ook dat deze hinderpalen voor de patiënt zelf gaandeweg zichtbaarder werden doorheen het verloop van de therapie en in de gesprekken in het MDC. Indien aangewezen werd gericht doorverwezen. Spijtig genoeg zijn niet alle gekende ziekte-instandhoudende factoren ook veranderbare factoren.

De samenwerking tussen individuele gedragstherapeutische begeleiding en intake- en opvolggesprekken in het MDC bleek zeer vruchtbaar. De resultaten zijn beter dan verwacht. Dit is zeker het geval wanneer men bedenkt dat de instroom bewust heel breed gehouden werd: ook weinig actieve

patiënten, patiënten in complexe situaties, patiënten met een bijkomende angstproblematiek, heel veel patiënten met pijnklachten (dit aantal lijkt nog steeds toe te nemen) konden deelnemen mits de juiste visie en motivatie. Wanneer patiënten beantwoordden aan de criteria en wanneer het team en de doorverwijzer van oordeel waren dat deelname aan het traject waarschijnlijk helpend zou zijn, werd beslist te includeren. De goede resultaten bevestigen dat we een werkzaam pad zijn ingeslagen, ook al is er nog heel wat ruimte voor verbetering.

BESLUIT EN ADVIEZEN NAAR AANLEIDING VAN DE HUIDIGE CONVENTIE

Sinds de start van de revalidatieovereenkomst tussen het Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) met het Multidisciplinaire Diagnostisch Centrum voor het Chronische Vermoeidheidssyndroom (MDC-CVS) van het Universitair Ziekenhuis Leuven (UZ Leuven)/ Universitair Psychiatrische Centrum Leuven (UPC Leuven), heeft het wetenschappelijke onderzoek over CVS en de visie hulpverleners en patiënten op de aanpak van CVS een belangrijke evolutie doorgemaakt. In verschillende landen, zoals de Verenigde Staten en in Nederland heeft men de focus in verband met de behandeling van CVS wat verlegd, op basis van een herziening van de diagnostische criteria en op basis van de ontwikkelingen in het onderzoek. Ook in het Verenigd Koninkrijk is men van plan om de NICE-richtlijnen voor behandeling te herzien. Bovendien is er een significante toename van de wetenschappelijke interesse voor CVS en is er ook een gestegen investering van wetenschappelijke budgetten door de overheid in verschillende landen.

Dit eindverslag voor de CVS conventie laat ons toe om op basis van de internationale literatuur en onze eigen bevindingen, een aantal besluiten te formuleren over CVS in België en de nood aan adequate zorg waarbij een conventie een adequate manier bleek te zijn om deze sterk persoonsgerichte, multidisciplinaire zorg te financieren.

CVS – CVS/ME: het syndroom

Het chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS) is een **ernstige, chronisch multi-systemisch syndroom**, met een fundamentele aantasting van het dagelijkse functioneren en de kwaliteit van leven tot gevolg. De aanwezige afwijkingen bij groepen CVS patiënten die wetenschappelijk kunnen worden aangetoond, hebben tot nog toe echter geen conclusieve diagnostische methode opgeleverd (geen biomarker of ander diagnostisch middel), zodat het nog steeds om een exclusiediagnose gaat, waarbij de door de patiënt zelf gerapporteerde klachten van groot belang zijn. Hoe de aandoening ontstaat is nog onbekend, maar het oorzakelijk mechanisme is meer dan waarschijnlijk multifactorieel gezien het

om een complexe pathologie gaat. Er zijn diverse elementen van de pathofysiologie bekend, maar er bestaat nog geen wetenschappelijke consensus over de manier waarop deze elementen precies met elkaar samenhangen. Ten slotte is er op dit moment geen oorzakelijk en geen curatieve behandeling.

De **diagnose** CVS – CVS/ME moet wel worden gesteld aan de hand van **welbepaalde criteria**. Tot nu toe gebruikten we altijd de CDC-criteria van 1994 (31), maar de intussen geeft de CDC zelf het advies om de criteria van het IOM van 2015 te gebruiken. De nadruk ligt hierbij veel meer op post-exertionele malaise (PEM) als centraal symptoom. Hierover moet in België **ook een beslissing worden genomen** om de internationale ontwikkelingen te volgen. De Nederlandse Gezondheidsraad adviseerde om ook over te stappen naar de diagnostische criteria uit 2015 van het IOM.(26,27) Een steekproef uit onze eigen resultaten toonde aan dat de meeste geïnccludeerde patiënten ook voldeden aan de SEID criteria en zelfs aan de herziene Canadese criteria van 2010.

De symptomen van CVS patiënten worden vaak niet serieus genomen, in hun eigen omgeving, door hun behandelende artsen en door de controle-artsen. Het is van belang om de **CVS patiënten te erkennen in hun disfunctioneren en hun beperkingen**, zodat ze ook de kans kunnen krijgen om te kunnen investeren in hun rehabilitatie. De CVS conventie geeft patiënten hier ook een zekere bescherming.

De CVS conventie: heeft dit zin gezien de evolutie van de afgelopen jaren?

Het **antwoord hierop is positief**, mits een aantal aanpassingen. Hiervoor kunnen verschillende argumenten worden aangehaald, vanuit de literatuur, vanuit de adviezen die zijn voortgevloeid uit de evolutie in de afgelopen jaren en vanuit onze eigen gegevens.

Multidisciplinair Diagnostisch Centrum voor CVS – Poliklinisch centrum voor CVS/ME

Met de CVS conventie is er in België al een antwoord aanwezig op verschillende adviezen die de Nederlandse Gezondheidsraad formuleert.

Een belangrijk advies dat naar voor geschoven wordt door de Nederlandse Gezondheidsraad is het **oprichten van universitaire poliklinische centra voor CVS/ME**, verspreid over het land, met daaraan gekoppelde zorgnetwerken en onderzoeksgroepen.(27) Het bestaande MDC voor CVS past, mits een aantal aanpassingen, in dit model en kan daarom worden verder gezet, gezien een samenwerking met de eerste lijn al voorzien is en de zorgnetwerken al voor een groot stuk zijn uitgebouwd en nog in volle uitbouw zijn.

Is het MDC CVS in het UZ Leuven/UPC Z.ORG KU Leuven effectief?

Diagnostiek

Het **multidisciplinair diagnostisch onderzoek** in het huidige MDC CVS is van **goede kwaliteit** en uit de resultaten van de gegevensverzameling kunnen we zien dat we de juiste groep patiënten hebben verzameld, die voldeden aan de CDC criteria van 1994, maar ook aan de nieuwere SEID criteria.(26) Verdere analyses dienen te gebeuren om na te gaan in hoeverre de patiënten voldeden aan de herziene Canadese Criteria (37), maar een steekproef leek ook in die richting te wijzen. De gegevens die via de MDC CVS verzameld zijn en nog verzameld zullen worden, kunnen verder geanalyseerd worden om na te gaan of er bepaalde subgroepen aanwezig zijn binnen de CVS populatie.

Verder was het profiel van de CVS patiënten vergelijkbaar met andere referentiegroepen qua vermoeidheid, co-morbiditeit en ernst van functionele aantasting.(110)

Contact en opleiding

Er was een nauw **contact met de 1^e lijn**, zowel met behandelende huisartsen als met de behandelende therapeuten. Dit was een duidelijke meerwaarde en we zagen een stijging over verloop van tijd van de betrokkenheid van de huisartsen. Hiermee bereikten we een dubbel doel:

- De informatie-uitwisseling was essentieel voor het diagnostische proces
- Het contact met huisartsen en de opleiding van de CGT therapeuten droeg bij tot het verspreiden van de kennis over CVS, wat ook een belangrijk advies is van Nederlandse GR.

Bij verderzetten van de conventie is het contact met de 1^o lijn een belangrijk aandachtspunt en is het de moeite om hierin meer systematisch te investeren, waarbij het MDC CVS het initiatief neemt om de huisarts te betrekken.

Daarnaast kan vanuit de CVS conventie ook worden voorgesteld om bij te dragen aan de **basisopleiding** in de verschillende disciplines (bv. vanuit het MDC CVS werd nu opleiding voorzien voor de Assistent-specialisten in opleiding tot Algemene Inwendige Ziekten) en om **bij en nascholing** te voorzien aan betrokken zorgverleners.

Ten slotte kan de bestaande **psycho-educatiesessie** verruimd worden, waarbij ook partners en eventuele andere geïnteresseerden worden toegelaten, om zo het onbegrip te bestrijden.

Interventies: GOT en CGT

Er momenteel geen goedgekeurde oorzakelijke of curatieve behandelingen voor CVS/ME. Internationaal en in de literatuur wordt momenteel gepleit voor het managen van symptomen, waarbij een geïndividualiseerde aanpak centraal staat.(4,43). Er is in de afgelopen jaren ook heel wat kritiek geformuleerd op GOT (omdat dit mogelijk schadelijk zou kunnen zijn bij patiënten met CVS/ME) en op CGT, onder andere omdat dit niet als curatief beschouwd kan worden.(40) Bovendien is er dan ook nog de kritiek op de PACE studie bijgekomen.(17) Hierdoor werden deze behandelingen sterk in vraag gesteld. Voor GOT leek dit ook terecht te zijn en dit wordt niet meer aangeraden voor ME/ CVS patiënten.(4,27) Fysieke activiteit binnen persoonlijke grenzen blijft echter wel essentieel en mits de juiste begeleiding kan dit wel. Dit spoor moet verder ontwikkeld worden

De kwantitatieve en kwalitatieve resultaten van het MDC CVS dat CGT tonen een gunstige evolutie aan tijdens en na de opvolging van CVS patiënten die CGT volgden '(onder andere de vermoeidheidsscores en de co-morbide klachten). Deze zijn in lijn met eerdere bevindingen.(114,115) Deze effecten werden uitgebreid besproken in het rapport. De meerderheid van de patiënten waren ook

tevreden met de begeleiding en hadden een positieve ervaring. Er werd ook aan niemand opgedrongen om deze therapie te volgen. Niemand pretendeert ook dat de CGT de CVS patiënten zal genezen.

Vanuit onderzoek (116) en vanuit expert-opinie wordt momenteel geadviseerd om een multidisciplinaire opvolging en rehabilitatie op te starten voor patiënten met CVS. Vanuit de ervaring met de CVS conventie, lijkt dit een zinvolle aanpassing te zijn, waarbij GOT omgevormd wordt tot een individueel aangepast bewegingsprogramma door een gespecialiseerd psychomotore of kinesitherapeut. De CGT heeft zijn effectiviteit in diverse onderzoeken aangetoond, waarbij inderdaad niet de oorzakelijke of pathofysiologische mechanismen direct werden aangepakt, maar mogelijk toch door middel van doseren, aanpassen van circadiaans ritme en aanleren van copingmechanismen, etc., een heel zinvolle interventie gebeurde binnen een pathologie waar momenteel geen andere therapeutische mogelijkheden bestaan. Daarom blijft een cognitieve gedragstherapeut een essentieel lid van het multidisciplinair team.

Daarnaast is een maatschappelijk werker een belangrijke bijkomende ondersteunende persoon, gezien de complexe administratieve problemen waarmee deze mensen met ernstige cognitieve klachten en PEM worden geconfronteerd. Bovendien kan een maatschappelijk werker bijdragen aan de zoektocht en opbouw naar een nieuwe job.

Bijkomende voorgestelde aanpassingen

- In 2017 was het quotum van 500 patiënten (multidisciplinair bilan + therapeutische opvolging) vervuld, waardoor we vanaf dan geen nieuwe patiënten meer extra mochten toevoegen aan de conventie. Gezien het grote aanbod van patiënten voor de CVS conventie en de lange wachtlijst, is een uitbreiding van het quotum noodzakelijk
- Er zijn onderzoeken die aantonen dat CGT in groep heel effectief zijn en dat dit een bijkomende steunfactor betekent voor de patiënten. Bovendien kunnen meer therapie sessie worden aangeboden op die manier.(114) De manier waarop CGT wordt toegepast zou eventueel herzien moeten worden

- Er is een grote groep patiënten die nu niet kan deelnemen aan de werking van het MDC CVS, terwijl ze veel baat zouden hebben van dezelfde interventies (bv. chronische vermoeidheid bij chronische zieken). Eventueel zou moeten overwogen worden om deze patiënten ook toe te laten tot de conventie
- Er is een belangrijke groep patiënten die niet bereikt kan worden via de ambulante diagnostiek en waar we niets over te weten komen; zij hebben ook geen toegang tot behandelmogelijkheden. Het gaat om de CVS/ME patiënten met de matig-ernstige tot ernstige vorm van de aandoening (zetel-bed gebonden). Voor deze groep patiënten zou eventueel een outreach functie voorzien moeten worden
- Aan het MDC CVS zou een formele onderzoeksopdracht moeten gekoppeld worden, zoals ook geadviseerd door de Nederlandse Gezondheidsraad. Verschillende MDC CVS zouden moeten samenwerken om gegevens samen te brengen en op die manier het onderzoek naar CVS te stimuleren. De KU Leuven heeft in samenwerking met de UHasselt een FWO-project aangevraagd om verder onderzoek te doen naar de pathofysiologische mechanismen en het effect van CGT hierop, met als recruiteringsbasis het MDC voor CVS. Op deze manier wordt de koppeling naar een onderzoeksgroep verzekerd.
- De criteria voor CVS/ME moeten dringend verduidelijkt worden en de differentiële diagnose met fibromyalgie moet ook worden gemaakt. De vraag stelt zich of dit als een aparte entiteit wordt gezien, dan wel of de co-morbiditeit kan bestaan. Dit heeft belangrijke implicaties voor de epidemiologie, de indicatiestelling, de medische opvolging en de prognose.
- Verdere coördinatie met partners van andere conventies is noodzakelijk (o.a. Slaapkliniek, Pijnkliniek)

REFERENTIES

1. Wilshire C. The problem of bias in behavioural intervention studies: Lessons from the PACE trial. *J Health Psychol.* 2017;22(9):1128–33.
2. Gezondheidsraad. ME / CVS : internationale ontwikkelingen. Achtergronddocument bij het advies ME/CVS. Den Haag; 2018.
3. Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE, Borysiewicz LK, Clare a W, David A, et al. A report-chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *J R Soc Med.* 1991;84(2):118–21.
4. James N. Baraniuk. Chronic fatigue syndrome. *BMJ Best Pract.* 2017;
5. Smith MEB, Nelson HD, Haney E, Pappas M, Daeges M, Wasson N, et al. Diagnosis and Treatment of Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome. *Evid Report/Technology Assessment.* 2014;December(219):417.
6. White PD, Sharpe MC, Chalder T, DeCesare JC, Walwyn R. Protocol for the PACE trial: A randomised controlled trial of adaptive pacing, cognitive behaviour therapy, and graded exercise as supplements to standardised specialist medical care versus standardised specialist medical care alone for patients with the . *BMC Neurol.* 2007;7(1):6.
7. White PD, Goldsmith K, Johnson AL, Potts L, Walwyn R, Decesare JC, 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(9768):823–36.
8. Chalder T, Goldsmith KA, White PD, Sharpe M, Pickles AR. Rehabilitative therapies for chronic fatigue syndrome: A secondary mediation analysis of the PACE trial. *The Lancet Psychiatry.* 2015;2(2):141–52.

9. McCrone P, Sharpe M, Chalder T, Knapp M, Johnson AL, Goldsmith KA, et al. Adaptive pacing, cognitive behaviour therapy, graded exercise, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome: A cost-effectiveness analysis. *PLoS One*. 2012;7(8):1–9.
10. Sharpe M, Goldsmith KA, Johnson AL, Chalder T, Walker J, White PD. Rehabilitative treatments for chronic fatigue syndrome: Long-term follow-up from the PACE trial. *The Lancet Psychiatry*. 2015;2(12):1067–74.
11. White PD, Goldsmith K, Johnson AL, Chalder T, Sharpe M. Recovery from chronic fatigue syndrome after treatments given in the PACE trial. *Psychol Med*. 2013;43(10):2227–35.
12. Geraghty KJ. ‘PACE-Gate’: When clinical trial evidence meets open data access. *J Health Psychol*. 2017;22(9):1106–12.
13. Jason LA. The PACE trial missteps on pacing and patient selection. *J Health Psychol*. 2017;22(9):1141–5.
14. Kindlon T. Do graded activity therapies cause harm in chronic fatigue syndrome? *J Health Psychol*. 2017;22(9):1146–54.
15. Stouten B. PACE-GATE: An alternative view on a study with a poor trial protocol. *J Health Psychol*. 2017;22(9):1192–7.
16. Petrie KJ, Weinman J. The PACE trial: It’s time to broaden perceptions and move on. *J Health Psychol*. 2017;22(9):1198–200.
17. Goudsmit E, Howes S. Bias, misleading information and lack of respect for alternative views have distorted perceptions of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and its treatment. *J Health Psychol*. 2017;22(9):1159–67.
18. Picariello F, Ali S, Foubister C, Chalder T. ‘It feels sometimes like my house has burnt down, but I

- can see the sky': A qualitative study exploring patients' views of cognitive behavioural therapy for chronic fatigue syndrome. *Br J Health Psychol.* 2017;22(3):383–413.
19. Shepherd CB. PACE trial claims for recovery in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome – true or false? It's time for an independent review of the methodology and results. *J Health Psychol.* 2017;22(9):1187–91.
 20. Edwards J. PACE team response shows a disregard for the principles of science. *J Health Psychol.* 2017;22(9):1155–8.
 21. Schmaling KB, Fales JL, McPherson S. Longitudinal outcomes associated with significant other responses to chronic fatigue and pain. *J Health Psychol.* 2017;135910531773182.
 22. Tuller D. Once again, the PACE authors respond to concerns with empty answers. *J Health Psychol.* 2017;22(9):1118–22.
 23. McPhee G. Cognitive behaviour therapy and objective assessments in chronic fatigue syndrome. *J Health Psychol.* 2017;22(9):1181–6.
 24. Laws KR. Distress signals: Does cognitive behavioural therapy reduce or increase distress in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis? *J Health Psychol.* 2017;22(9):1177–80.
 25. Fluge Ø, Risa K, Lunde S, Alme K, Rekeland IG, Sapkota D, et al. B-lymphocyte depletion in myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome. An open-label phase II study with rituximab maintenance treatment. *PLoS One.* 2015;10(7).
 26. Haney E, Beth Smith ME, McDonagh M, Pappas M, Daeges M, Wasson N, et al. Diagnostic methods for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A systematic review for a national institutes of health pathways to prevention workshop. *Ann Intern Med.* 2015;162(12):834–40.

27. Gezondheidsraad. ME/ CVS. Den Haag; 2018.
28. Carruthers BM, Van de Sande MI, De Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med.* 2011;270(4):327–38.
29. Kroenke K, Price RK. Symptoms in the community. Prevalence, classification, and psychiatric comorbidity. *Arch Intern Med.* 1993;153(21):2474–80.
30. Meeus M, Ickmans K, Struyf F, Kos D, Lambrecht L, Willekens B, et al. What is in a name? Comparing diagnostic criteria for chronic fatigue syndrome with or without fibromyalgia. *Clin Rheumatol.* 2016 Jan;35(1):191–203.
31. 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 Dec 15;121(12):953–9.
32. Glassford JAG. The neuroinflammatory etiopathology of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Front Physiol.* 2017;8(FEB):1–9.
33. Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, Wada Y, Tanaka M, Tazawa S, et al. Neuroinflammation in Patients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: An 11C-(R)-PK11195 PET Study. *J Nucl Med.* 2014;55(6):945–50.
34. Twisk FNM. The status of and future research into Myalgic Encephalomyelitis and Chronic Fatigue Syndrome: the need of accurate diagnosis, objective assessment, and acknowledging biological and clinical subgroups. *Front Physiol.* 2014;5:109.
35. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* Arlington. 2013. 991 p.
36. Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome.

- Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness,. 1st ed.
Washington DC: The National Academies Press; 2015. 304 p.
37. Jason LA, Evans M, Porter N, Brown M, Brown A, Hunnell J, et al. The Development of a Revised Canadian Myalgic Encephalomyelitis Chronic Fatigue Syndrome Case Definition Kenny De Meirleir and 3 Fred Friedberg Department of Psychology , DePaul University , Department of Physical Education and Physical Therapy , Departme. *Am J Biochem Biotechnol.* 2010;6(2):120–35.
 38. Douglas KM, Gallagher P, Robinson LJ, Carter JD, McIntosh VV, Frampton CM, et al. Prevalence of cognitive impairment in major depression and bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2018;(November 2017):260–74.
 39. Jason LA, Sunnquist M, Brown A, Evans M, Newton JL. Are Myalgic Encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome different illnesses? A preliminary analysis. *J Health Psychol.* 2016 Jan;21(1):3–15.
 40. Maes M, Twisk FNM. Chronic fatigue syndrome: Harvey and Wessely's (bio)psychosocial model versus a bio(psychosocial) model based on inflammatory and oxidative and nitrosative stress pathways. *BMC Med.* 2010;8:35.
 41. Engel GL. The biopsychosocial model and the education of health professionals. *Ann NY Acad Sci.* 1978 Jun 21;310:169–87.
 42. Wessely S, Chalder T, Hirsch S, Wallace P, Wright D. The prevalence and morbidity of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a prospective primary care study. *Am J Public Health.* 1997 Sep;87(9):1449–55.
 43. Basted AC, Marshall LM. Review of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: An evidence-based approach to diagnosis and management by clinicians. *Rev Environ Health.*

2015;30(4):223–49.

44. Johnston S, Brenu EW, Staines D, Marshall-Gradisnik S. The prevalence of chronic fatigue syndrome/ myalgic encephalomyelitis: a meta-analysis. *Clin Epidemiol.* 2013;5:105–10.
45. Bakken IJ, Tveito K, Gunnes N, Ghaderi S, Stoltenberg C, Trogstad L, et al. Two age peaks in the incidence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a population-based registry study from Norway 2008-2012. *BMC Med.* 2014;12(1):167.
46. Rowe PC, Underhill RA, Friedman KJ, Gurwitt A, Medow MS, Schwartz MS, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Diagnosis and Management in Young People: A Primer. *Front Pediatr.* 2017;5(June).
47. McEwen BS. Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;840:33–44.
48. Mariman AN, Vogelaers DP, Tobbäck E, Delesie LM, Hanouille IP, Pevernagie DA. Sleep in the chronic fatigue syndrome. *Sleep Med Rev.* 2013;17(3):193–9.
49. Manu P, Lane TJ, Matthews DA, Castriotta RJ, Watson RK, Abeles M. Alpha-delta sleep in patients with a chief complaint of chronic fatigue. *South Med J.* 1994 Apr;87(4):465–70.
50. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res.* 2010;62(5):600–10.
51. Van den Bergh O, Witthöft M, Petersen S, Brown RJ. Symptoms and the body: Taking the inferential leap. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;74:185–203.
52. Mensah, F, Bansal, A, Ford, B, & Cambridge G, Mensah FKF, Bansal AS, Ford B, Cambridge G. Chronic fatigue syndrome and the immune system: Where are we now? *Neurophysiol Clin*

- Neurophysiol. 2017;47(2):131–8.
53. Montoya JG, Holmes TH, Anderson JN, Maecker HT, Rosenberg-Hasson Y, Valencia IJ, et al. Cytokine signature associated with disease severity in chronic fatigue syndrome patients. *Proc Natl Acad Sci.* 2017;201710519.
 54. Estes ML, McAllister AK. Alterations in Immune Cells and Mediators in the Brain: It's Not Always Neuroinflammation! *Brain Pathol.* 2014 Nov;24(6):623–30.
 55. Naviaux RK, Naviaux JC, Li K, Bright AT, Alaynick WA, Wang L, et al. Metabolic features of chronic fatigue syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(37):E5472-80.
 56. Roerink ME, Bronkhorst EM, van der Meer JWM. Metabolome of chronic fatigue syndrome. *Proc Natl Acad Sci.* 2017;114(6):E910–E910.
 57. Patel A. Review: the role of inflammation in depression. *Psychiatr Danub.* 2013 Sep;25 Suppl 2(Kafka 1900):S216-23.
 58. Heim C, Wagner D, Maloney E, Papanicolaou DA, Solomon L, Jones JF, et al. Early adverse experience and risk for chronic fatigue syndrome: results from a population-based study. *Arch Gen Psychiatry.* 2006 Nov;63(11):1258–66.
 59. Van Houdenhove B, Onghena P, Neerinckx E, Hellin J. Does high “action-proneness” make people more vulnerable to chronic fatigue syndrome? A controlled psychometric study. *J Psychosom Res.* 1995;39(5):633–40.
 60. Kapur N, Webb R. Suicide risk in people with chronic fatigue syndrome. *Lancet.* 2016;387(10028):1596–7.
 61. Roberts E, Wessely S, Chalder T, Chang CK, Hotopf M. Mortality of people with chronic fatigue syndrome: A retrospective cohort study in England and Wales from the South London and

- Maudsley NHS Foundation Trust Biomedical Research Centre (SLaM BRC) Clinical Record Interactive Search (CRIS) Register. *Lancet*. 2016;387(10028):1638–43.
62. Calati R, Laglaoui Bakhiyi C, Artero S, Ilgen M, Courtet P. The impact of physical pain on suicidal thoughts and behaviors: Meta-analyses. *J Psychiatr Res*. 2015;71:16–32.
 63. Harvey SB, Wessely S. Chronic fatigue syndrome: identifying zebras amongst the horses. *BMC Med*. 2009 Oct 12;7:58.
 64. Vercoulen JHM. H, Swanink CM. M, Galama JM. M, Fennis JF. F, Jongen PJ. J, Hommes O. R, et al. The persistence of fatigue in chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis: development of a model. *J Psychosom Res*. 1998 Dec;45(6):507–17.
 65. Kempke S, Vanhoof L, Coppens E, Persoons P. Het chronischevermoeidheidssyndroom : recente ontwikkelingen in theorie en behandeling. *Tijdschr voor Klin Psychol*. 2016;2.
 66. Blundell S, Ray KKK, Buckland M, White PDD. Chronic fatigue syndrome and circulating cytokines: A systematic review. *Brain Behav Immun*. 2015 Nov;50:186–95.
 67. Tomas C, Newton J, Watson S. A review of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in chronic fatigue syndrome. *ISRN Neurosci*. 2013;2013:784520.
 68. Papadopoulos AS, Cleare AJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(1):22–32.
 69. Tang L-W, Zheng H, Chen L, Zhou S-Y, Huang W-J, Li Y, et al. Gray matter volumes in patients with chronic fatigue syndrome. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;2015:380615.
 70. Wortinger LA, Endestad T, Melinder AMD, Ø MG, Sevenius A, Wyller VB. Aberrant resting-state functional connectivity in the salience network of adolescent chronic fatigue syndrome. *PLoS One*. 2016;11(7):1–16.

71. Wortinger LA, Glenne Øie M, Endestad T, Bruun Wyller V. Altered right anterior insular connectivity and loss of associated functions in adolescent chronic fatigue syndrome. *PLoS One*. 2017;12(9):1–17.
72. Boissoneault J, Letzen J, Lai S, O'Shea A, Craggs J, Robinson ME, et al. Abnormal resting state functional connectivity in patients with chronic fatigue syndrome: An arterial spin-labeling fMRI study. *Magn Reson Imaging*. 2016 May;34(4):603–8.
73. Shan ZY, Finegan K, Bhuta S, Ireland T, Staines DR, Marshall-Gradisnik SM, et al. Decreased connectivity and increased BOLD complexity in the default mode network in individuals with chronic fatigue syndrome. *Brain Connect*. 2017;61(7):brain.2017.0549.
74. Filler K, Lyon D, Bennett J, McCain N, Elswick R, Lukkahatai N, et al. Association of mitochondrial dysfunction and fatigue: A review of the literature. *BBA Clin*. 2014;1:12–23.
75. Newberry F, Hsieh S-Y, Wileman T, Carding SR. Does the microbiome and virome contribute to myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome? *Clin Sci*. 2018;132(5):523–42.
76. Smith AK, Fang H, Whistler T, Unger ER, Rajeevan MS. Convergent genomic studies identify association of GRIK2 and NPAS2 with chronic fatigue syndrome. *Neuropsychobiology*. 2011;64(4):183–94.
77. Schlauch KA, Khaiboullina SF, De Meirleir KL, Rawat S, Petereit J, Rizvanov AA, et al. Genome-wide association analysis identifies genetic variations in subjects with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Transl Psychiatry*. 2016 Feb 9;6(2):e730.
78. Bitton A, Dobkin PL, Edwardes MD, Sewitch MJ, Meddings JB, Rawal S, et al. Predicting relapse in Crohn's disease: a biopsychosocial model. *Gut*. 2008 Oct;57(1468–3288 (Electronic)):1386–92.
79. Poole L, Dickens C, Steptoe A. The puzzle of depression and acute coronary syndrome: reviewing the role of acute inflammation. *J Psychosom Res*. 2011 Aug;71(2):61–8.

80. Hampson JP, Zick SM, Khabir T, Wright BD, Harris RE. Altered resting brain connectivity in persistent cancer related fatigue. *NeuroImage Clin.* 2015;8:305–13.
81. Cadegiani FA, Kater CE. Adrenal fatigue does not exist: a systematic review. *BMC Endocr Disord.* 2016;16(1):48.
82. Crawley EM, Gaunt DM, Garfield K, Hollingworth W, Sterne JAC, Beasant L, et al. Clinical and cost-effectiveness of the Lightning Process in addition to specialist medical care for paediatric chronic fatigue syndrome: randomised controlled trial. *Arch Dis Child.* 2017;archdischild-2017-313375.
83. Blockmans D, Persoons P, Van HB, 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 Jun 15;114(0002–9343 (Print)):736–41.
84. Vercoulen JH, Hommes OR, Swanink CM, Jongen PJ, Fennis JF, Galama JM, et al. The measurement of fatigue in patients with multiple sclerosis. A multidimensional comparison with patients with chronic fatigue syndrome and healthy subjects. *Arch Neurol.* 1996 Jul;53(7):642–9.
85. Wilshire C, Kindlon T. Rethinking the treatment of chronic fatigue syndrome — A reanalysis and evaluation of findings from a recent major trial of gra 2018;(January).
86. 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 wit. *Neuroendocrinology Letters.* 2009.
87. Wessely S. The epidemiology of chronic fatigue syndrome. *Epidemiol Rev.* 1995;17(1):139–51.
88. Vercoulen JH, Swanink CM, Fennis JF, Galama JM, van der Meer JW, Bleijenberg G.

- Dimensional assessment of chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res.* 1994 Jul;38(0022–3999 (Print)):383–92.
89. Schulte-van Maaren YWM, Carlier IVE, Zitman FG, Van Hemert AM, de Waal MWM, van Noorden MS, et al. Reference values for generic instruments used in routine outcome monitoring: the Leiden Routine Outcome Monitoring Study. *BMC Psychiatry.* 2012;12(1):203.
 90. Spitzer RL, Williams JB, Kroenke K, Linzer M, deGruy 3rd F V, Hahn SR, et al. Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care. The PRIME-MD 1000 study [see comments]. *Jama.* 1994;272(22):1749–56.
 91. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. *Jama.* 1999;282(18):1737–44.
 92. Persoons P, Luyckx K, Fischler B. Psychiatric diagnoses in gastroenterology: Validation of a self-report instrument (PRIME-MD Patient Health Questionnaire), epidemiology and recognition. Vol. 120, *Gastroenterology.* W.B. Saunders; 2001. p. A114.
 93. Fischler Persoons, P., Luyckx, K. B. PRIME-MD PHQ in the specialist medical setting: validation for anxiety and mood disorders. In: *J Psychosom Res.* 2000. p. A1018.
 94. Hinz A, Ernst J, Glaesmer H, Brähler E, Rauscher FG, Petrowski K, et al. Frequency of somatic symptoms in the general population: Normative values for the Patient Health Questionnaire-15 (PHQ-15). *J Psychosom Res.* 2017;
 95. Kocalevent RD, Hinz A, Brähler E. Standardization of the depression screener Patient Health Questionnaire (PHQ-9) in the general population. *Gen Hosp Psychiatry.* 2013;
 96. Löwe B, Decker O, Müller S, Brähler E, Schellberg D, Herzog W, et al. Validation and Standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD - 7) in the General

- Population. *Med Care*. 2008;
97. Spinhoven P, Ormel J, Sloekers PP, Kempen GI, Speckens AE, Van Hemert AM. A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in different groups of Dutch subjects. *Psychol Med*. 1997;27(2):363–70.
 98. Bjelland I, Bjelland I, Dahl A a, Dahl A a, Haug TT, Haug TT, et al. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale: an updated literature review. *J Psychosom Res*. 2002;52(2):69–77.
 99. Hinz A, Brähler E. Normative values for the hospital anxiety and depression scale (hads) in the general german population. *J Psychosom Res*. 2011;
 100. Watson D, Clark LA, Tellegen A. Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *J Pers Soc Psychol*. 1988 Jun;54(0022–3514 (Print)):1063–70.
 101. Crawford JR, Henry JD. The positive and negative affect schedule (PANAS): construct validity, measurement properties and normative data in a large non-clinical sample. *Br J Clin Psychol*. 2004 Sep;43(Pt 3):245–65.
 102. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Berto E, Luzzi C, et al. Development of the Perceived Stress Questionnaire: a new tool for psychosomatic research. *J Psychosom Res*. 1993 Jan;37(0022–3999 (Print)):19–32.
 103. Fliege H, Rose M, Arck P, Walter OB, Kocalevent RD, Weber C, et al. The Perceived Stress Questionnaire (PSQ) reconsidered: Validation and reference values from different clinical and healthy adult samples. *Psychosom Med*. 2005;67(1):78–88.
 104. McHorney CA, Ware JE, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care*. 1993 Mar;31(3):247–63.

105. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992 Jun;30(6):473–83.
106. Aaronson NK, Muller M, Cohen PDA, Essink-Bot ML, Fekkes M, Sanderman R, et al. Translation, validation, and norming of the Dutch language version of the SF-36 Health Survey in community and chronic disease populations. *J Clin Epidemiol*. 1998;
107. Pressman SD, Cohen S. Does positive affect influence health? *Psychol Bull*. 2005 Nov;131(0033–2909 (Print)):925–71.
108. Friedberg F, Adamowicz J. Reports of recovery in chronic fatigue syndrome may present less than meets the eye. *Evid Based Ment Health*. 2014;17(3):95.
109. Devendorf AR, Jackson CT, Sunquist M, A. Jason L. Defining and measuring recovery from myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome: the physician perspective. *Disabil Rehabil*. 2017;0(0):1–8.
110. Schulte-van Maaren Y. NormQuest Reference Values for ROM Instruments. Leiden University; 2014.
111. Schwarz J, Rief W, Radkovsky A, Berking M, Kleinstäuber M. Negative Affect as Mediator between Emotion Regulation and Medically unexplained Symptoms ACCEPTED MANUSCRIPT. *J Psychosom Res*. 2017;101(February):114–21.
112. Dockray S, Steptoe A. Positive affect and psychobiological processes. *Neurosci Biobehav rev*. 2010 Sep;35(1):69–75.
113. Van Den Houte MMV, Van Oudenhove L, Van Diest I, Bogaerts K, Persoons P, De Bie J, et al. Negative Affectivity, Depression, and Resting Heart Rate Variability (HRV) as Possible Moderators of Endogenous Pain Modulation in Functional Somatic Syndromes. *Front Psychol*. 2018;9(March):1–12.

114. Schreurs KMG, Veehof MM, Passade L, Vollenbroek-Hutten MMR. Cognitive behavioural treatment for chronic fatigue syndrome in a rehabilitation setting: Effectiveness and predictors of outcome. *Behav Res Ther.* 2011;49(12):908–13.
115. Janse A, Nikolaus S, Wiborg JF, Heins M, van der Meer JWM, Bleijenberg G, et al. Long-term follow-up after cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res.* 2017;97(February):45–51.
116. Vos-Vromans DCWM, Smeets RJEM, Huijnen IPJ, Köke AJA, Hitters WMGC, Rijnders LJM, et al. Multidisciplinary rehabilitation treatment versus cognitive behavioural therapy for patients with chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *J Intern Med.* 2016;279(3):268–82.