

schatten omdat 'er zelfs dan nog bijna 50% kans op een 'vals alarm' is' en 'ook bij hoge inschattingen op agressierisico's is de kans op vals alarm aanzienlijk' (p. 97).

Wierdsma herhaalt in zijn reactie conclusies en beperkingen van ons onderzoek die wij zelf in de discussie noemden. Zo bediscussieerden wij ruim zijn opmerking dat de daling van het aantal crisiscontacten met agressieproblematiek bij de gebruikte onderzoeksmethode slechts in hypothetische zin toe te schrijven is aan de werkwijze in Veghel/Uden. Wij gaven diverse alternatieve verklaringen voor de daling, bijvoorbeeld dat de medewerkers mogelijk na verloop van tijd geen zin meer hebben om agressierapportageformulieren te blijven invullen.

De kritiek van Wierdsma op uitkomsten van regressieanalyses waarbij men tracht vrij laagfrequente voorvallen die ernstige consequenties kunnen hebben te voorspellen, blijkt voor veel wetenschappelijke artikelen op te gaan. Dat Wierdsma zijn kritiek op ons artikel in een reactie aan het Tijdschrift voor Psychiatrie heeft verwoord, maakt discussie mogelijk. Óf, en in welke gevallen, kunnen uitkomsten van regressieanalyses voor de praktijk zinvol zijn? De uitkomsten die men met een logistische regressieanalyse probeert te voorspellen hebben vaak wat betreft de ongewenstheid van de uitkomsten verschillende 'gewichten', zoals bij agressie of geen agressie naar onze mening het geval is. In statistische termen uitgedrukt, zal men bij sommige uitkomsten liever vaker op een 'vals alarm' hebben geanticipeerd dan op een onverwachte 'hit' te worden getrakeerd. Men kan hier een parallel trekken met het op grote schaal geven van vaccinaties voor heden ten dage uiterst zeldzame, maar ernstige, ziekten.

LITERATUUR

Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public Health papers 34. Genève: World Health Organization; 1968. pp. 26-7.

AUTEURS

HENK NIJMAN, senior onderzoeker, Altrecht te Utrecht, divisie Aventurijn, en bijzonder hoogleraar Forensische Psychologie, Radboud Universiteit, Nijmegen, en lid van het Behavioural Science Institute.

BERRY PENTERMAN, psychiater en stagebegeleider sociale psychiatrie, GGZ Oost Brabant, regio Uden/Veghel.

CEES P.F. VAN DER STAAK, emeritus hoogleraar Klinische Psychologie, Radboud Universiteit, Nijmegen.

Correspondentieadres: Berry Penterman, GGZ Oost Brabant, Postbus 189, 5460 AD Veghel.

E-mail: ejm.penterman@ggzooostbrabant.nl

Reactie op 'Chronischevermoeidheidssyndroom; sluiting van de CVS-referentiecentra in België: quo vadis?'

Van Den Eede en Moorkens (2013) suggereerden dat het stellen van de diagnose chronischevermoeidheidssyndroom (CVS) op basis van de vermoeidheid-plus-criteria van Fukuda e.a. de voorkeur verdient. Ook stellen zij dat cognitieve gedragstherapie (CGT) en progressieve conditietraining (GET) onderbouwde behandelingsmethoden zijn voor CVS, met bewezen klinisch effect. Een verminderde werking van de hypothalamushypofyse-bijnieras (HPA-as), veroorzaakt door een ontregeling van het stresssysteem, kenmerkt volgens hen de gemeenschappelijke pathogenetische eindroute van CVS. Tevens impliceren zij dat de CVS-referentiecentra in België gesloten werden uit budgettaire overwegingen. Ik zet vraagtekens bij de juistheid van die stellingnamen.

De CVS-diagnosecriteria definiëren een heterogene populatie patiënten met chronische vermoeidheid. Dit vormt niet alleen een belemmering voor eenduidige wetenschappelijke conclusies, maar staat ook een effectieve behandeling in de weg. Daarom pleitten Carruthers e.a. (2011) voor onderscheid tussen myalgische encefalomyelitis (ME) en 'CVS'. Specifieke cognitieve afwijkingen en langdurige verergering van klachten, zoals pijn en spierzwakte, na een minimale inspanning (post-

exertional malaise), zijn obligatoir voor de diagnose ME. Bij CVS is volgens de gangbare criteria van Fukuda e.a. (1994) 'chronische vermoeidheid' het onderscheidend criterium. 'Chronische vermoeidheid' is niet vereist voor de diagnose ME.

Een symptomatisch onderscheid in subgroepen patiënten met CVS wordt ook gereflecteerd in biologische verschillen. Zo blijkt uit genexpressie na matige inspanning dat de subgroep waarbij pijn en uitputting een hoofdrol spelen, gekenmerkt wordt door een 48 uur aanhoudende toename van receptoren die inspanningsmetabolieten omzetten in pijn etc., o.a. $\alpha 2A$, en immuungerelateerde genen. Daarentegen wordt de subgroep die getypeerd wordt door orthostatische intolerantie (ontstaan of toenemen van symptomen zoals cognitieve afwijkingen in 'staande' positie, gepaard gaande met aanzienlijke bloeddrukdaling en/of hartslagstijging) gekenmerkt door een afname van $\alpha 2A$. Tevens is gebleken dat de inspanningscapaciteit (zuurstofopname en verzuringsgrens) bij een deel van de CVS-populatie substantieel is afgenomen bij een tweede cardiopulmonaire test 24 uur na de eerste (ME-patiënten?), maar bij een ander deel van de CVS-subpopulatie niet (Twisk e.a. 2011).

De stellingname dat de HPA-as aan de basis ligt van de pathogenese van CVS, onder andere gekenmerkt door inflammatie en immuunactivatie (Twisk e.a. 2011), is een hypothese die de toets der kritiek niet kan doorstaan. Hypocortisolisme en een verminderde respons van de HPA-as zijn slechts bij een (klein) deel van de CVS-patiënten aanwezig. Bovendien ontstaan de endocriene afwijkingen in een later stadium van de ziekte, terwijl specifieke immunologische afwijkingen reeds vanaf het begin aanwezig zijn (Cleare 2003). Ook is behandeling met hydrocortison of fludrocortison niet of nauwelijks effectief en mogelijk zelfs contraproductief (Cleare 2003). De auteurs gaan met hun stress-crash-hypothese voorbij aan plausibele alternatieve (neuro-immunologische) verklaringsmodellen voor ME en CVS.

Bij de opvatting dat CGT en GET bewezen effectief zijn en de bouwstenen van de behande-

ling voor CVS zouden moeten vormen, mogen vraagtekens gezet worden. CGT (30%; n = 148) en GET (28%; n = 154) bleken in geringe (subjectieve) mate effectiever dan standaard medische zorg (15%; n = 152) voor een kleine groep mensen met chronische vermoeidheid (White e.a. 2011). Echter, de marginale verbetering in subjectieve termen van vermoeidheid en fysiek functioneren werd niet weerspiegeld in een verbetering in objectieve maatstaven (meters gewandeld in 6 minuten). Daarmee waren de resultaten in deze studie zeker niet voldoende om te kunnen spreken van herstel (White e.a. 2011).

De officiële evaluatie van de referentiecentra (Twisk e.a. 2011) laat een soortgelijk beeld zien: CGT/GET is in geringe mate 'effectief' bij chronische vermoeidheid (niet bij CVS, laat staan bij ME) en dan alleen in subjectieve termen. In objectieve termen blijkt de behandeling niet effectief (inspanningscapaciteit) of zelfs contraproductief (arbeidsparticipatie) uit te pakken. Een gerandomiseerde gecontroleerde trial uit 2011 toonde aan dat CGT/GET de levenskwaliteit niet verbetert en zelfs een negatief effect had op pijn en fysiek functioneren. Deze studie bevestigde volgens de auteurs de controversiële stellingname dat CGT/GET een schadelijk effect heeft op een substantiële subgroep van mensen met de diagnose CVS (Twisk e.a. 2011). Het argument dat CGT/GET wel effectief is als mensen korter ziek zijn, is onbewezen.

De sluiting van de referentiecentra vloeit niet primair voort uit budgettaire overwegingen, maar uit de constatering dat CGT/GET niet effectief is en vaak zelfs een negatief effect heeft. Alleen als de CVS-referentiecentra voor een fundamentele koerswijziging kiezen en de vraag, de patiënt en zijn/haar ziekte (ME, CVS of chronische vermoeidheid) echt centraal stellen, is hun bestaan nog gerechtvaardigd.

Onderzoek naar en behandeling van ME/ CVS vereisen een kwalitatief betere diagnosestelling (met onderscheid tussen ME en CVS, onderkennen van klinische en biologische subgroepen), een koers gebaseerd op medisch-wetenschappelijke conclusies van de laatste 20 jaar en nadere toetsing

van veelbelovende, op het immuunsysteem gerichte therapieën.

LITERATUUR

- Carruthers BM, van de Sande MI, de Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, e.a. Myalgic encephalomyelitis: international consensus criteria. *J Intern Med* 2011; 270: 327-38.
- Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24: 236-52.
- Eede F Van Den, Moorkens G. Chronischevermoeidheidssyndroom; sluiting van de CVS-referentiecentra in België: quo vadis? *Tijdschr Psychiatr* 2013; 55: 79-81.
- Twisk FNM, Arnoldus RJW, Maes M. ME/CVS, de psychotherapeut en de (on)macht van het evidence-beest. *Tijdschr Psychother* 2011; 37: 233-58.
- White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, Potts L, Walwyn R, DeCesare JC, e.a. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *Lancet* 2011; 377: 823-36.

AUTEUR

FRANK TWISK, publicist op het gebied van 'onverklaarde aandoeningen', zoals ME en CVS.

Correspondentieadres: Frank Twisk, Zonedauw 15, 1906 HB Limmen.

E-mail: frank.twisk@hetnet.nl

Geen strijdige belangen meegeedeeld.

TITLE IN ENGLISH Reaction on 'Chronic fatigue syndrome; the closing of the treatment centres for CFS in Belgium: quo vadis?'

ANTWOORD aan Twisk

We danken Twisk voor zijn kritische reactie op ons Redactioneel. Sommige van zijn commentaren vloeien eerder voort uit vooringenomen stellingen dan uit de werkelijke inhoud van het Redactioneel. Zo vormt de vraag of de sluiting van de referentie-

centra uitsluitend gebeurde op basis van budgettaire overwegingen juist het uitgangspunt van het Redactioneel; wij haalden dan ook andere mogelijke factoren aan (dan budgettaire). Ook stelden wij niet dat de diagnosestelling volgens Fukuda e.a. (1994) de voorkeur verdient, maar wel dat dit nog steeds de meest gehanteerde operationele definitie is van het chronischevermoeidheidssyndroom (CVS), wat ook blijkt uit de betreffende citaties in Web of Science. De universitaire referentiecentra werden in 2002 opgericht en de criteria in de conventie van het Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering voor de diagnostiek en de aanpak van CVS in België werden nadien niet meer gewijzigd.

Twisk wijst terecht op beperkingen van de diagnostische CVS-criteria volgens Fukuda e.a. Een positief punt in de recent voorgestelde internationale criteria die hij citeert (Carruthers e.a. 2011), is het gegeven dat postexertionele uitputting als een hoofdkenmerk beschreven wordt, eerder dan een secundair kenmerk. De verminderde inspanningstolerantie is immers een essentieel kenmerk van CVS (Van Houdenhove e.a. 2007). De nieuwe criteria werden echter opgesteld op basis van een consensus en dienen verder gevalideerd te worden aan de hand van empirisch onderzoek. Hetzelfde geldt voor het voorgestelde onderscheid tussen myalgische encefalomyelitis (ME) versus CVS.

Toegegeven, wij legden sterk de nadruk op de neuro-endocriene ontregelingen bij CVS. Twisk schrijft dat de betreffende hypothese 'de toets der kritiek niet kan doorstaan'. Vreemd genoeg verwijst hij naar een artikel van Cleare (2003) dat 10 jaar geleden verschenen is om deze stelling te onderbouwen, terwijl Papadopoulos en Cleare (2012) een nieuw overzichtsartikel publiceerden waarin zij de onderzoeksgegevens van de voorbije jaren grondig bespreken. Opvallend hierbij is de evolutie in de visie van Cleare. Tien jaar geleden beschouwde hij de neuro-endocriene ontregelingen bij CVS immers voornamelijk als een secundair fenomeen met een onduidelijke klinische betekenis, terwijl

hij momenteel de betreffende ontregelingen duidelijk als klinisch relevant beschouwt (samenhangend met een toename van symptomen en/of functionele beperkingen en met een slechtere prognose na behandeling). Papadopoulos en Cleare (2012) pleiten verder voor een multifactorieel model waarin verschillende factoren interageren en de neuro-endocriene functie beïnvloeden. De door Twisk gesuggereerde tegenstelling tussen de neuro-endocriene en immunologische verklaringsmodellen is in dit verband weinig constructief, temeer omdat er diverse interacties zijn tussen beide systemen.

Twisk is sceptisch over de effecten van cognitieve gedragstherapie (CGT) en progressieve conditietraining (GET), hoewel dit nog steeds de behandelvormen zijn waarvoor de meeste wetenschappelijke evidentie bestaat. Hij verwijst daarbij naar White e.a. (2011), maar de resultaten van hun studie wijzen duidelijk op een significante (maar matige) effectiviteit van de GET en CGT bij CVS. De effectiviteit blijkt in de eerste plaats uit de verbetering op de primaire uitkomstmaten (vermoeidheid, gemeten met de 'Chalder Fatigue Questionnaire Score'; fysieke functie, gemeten met de betreffende subschaal van 'Short Form-36'). Er kon bovendien ook een verbetering vastgesteld worden op basis van secundaire uitkomstmaten. De posttextertionele malaise was namelijk significant verminderd na CGT en GET en er was een verbetering in de 6-minuten wandeltest na GET.

We zijn voorstander van verder onderzoek naar diagnostische markers en behandelmethoden voor CVS. De sluiting van de Vlaamse CVS-centra zal dit echter niet ten goede komen. Er is behoefte aan een integraal plan, gericht zowel op diagnostiek en behandeling als op wetenschappelijk onderzoek naar CVS, en uiteraard een daarmee gepaard gaand budget. Onderzoekers en klinici kunnen in dit verband het beste de handen ineen slaan en samenwerken aan een constructief en gemeenschappelijk project.

LITERATUUR

- Fukuda K, Straus E, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994; 121: 953-9.
- Papadopoulos AS, Cleare AJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 27: 22-32.
- Van Den Eede F, Moorkens G. Chronische vermoeidheidssyndroom; sluiting van de CVS-referentiecentra in België: quo vadis? *Tijdschr Psychiatr* 2013; 55: 79-81.
- Van Houdenhove B, Verheyen L, Pardaens K, Luyten P, Van Wambeke P. Rehabilitation of decreased motor performance in patients with chronic fatigue syndrome: should we treat low effort capacity or reduced effort tolerance? *Clin Rehabil* 2007; 21: 1121-42.

AUTEURS

FILIP VAN DEN EEDE, medisch coördinator, dienst Psychiatrie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen (UZA); deeltijd docent, Collaborative Antwerp Psychiatric Research Institute (CAPRI), Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, Universiteit Antwerpen (UA).

GRETA MOORKENS, adjunct-diensthoofd, dienst Algemeen Inwendige Ziekten, UZA; deeltijd docent, Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen, UA.

Correspondentieadres: prof. dr. Filip Van Den Eede, Dienst Psychiatrie, Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Wilrijkstraat 10, 2650 Edegem, België.

E-mail: filip.van.den.eede@uza.be