

13 maart 2017

## Een open brief aan Psychological Medicine over “herstel” en de PACE-trial



13 maart 2017

Dr. Robin Murray and Dr. Kenneth Kendler  
Psychological Medicine  
Cambridge University Press  
University Printing House  
Shaftesbury Road  
Cambridge CB2 8BS  
UK

Geachte Dr. Murray en Dr. Kendler:

In 2013 publiceerde Psychological Medicine [een artikel](#) getiteld “Herstel van chronisch vermoeidheidssyndroom na behandelingen gegeven in de PACE-trial.” [1] In de paper rapporteerden White et al. dat graduele oefentherapie (GET) en cognitieve gedragstherapie (CGT) elk tot herstel leidden bij 22% van de patiënten, in vergelijking met slechts 7% in een vergelijkingsgroep. De twee behandelingen, zo concludeerden ze, boden patiënten “de beste kans op herstel” aan.

PACE was de grootste klinische studie die ooit uitgevoerd werd voor chronisch vermoeidheidssyndroom (ook bekend als myalgische encephalomyelitis of ME/CVS), met publicatie van [de eerste resultaten](#) in The Lancet in 2011. [2] Het was een openlabel studie met subjectieve primaire uitkomstmaten, een ontwerp dat strikte waakzaamheid vereist om de mogelijkheid van bias te voorkomen. Toch leed PACE aan [grote gebreken die ernstige zorgen deden rijzen](#) over de validiteit, betrouwbaarheid en integriteit van de bevindingen. Ondanks deze gebreken hebben de herstelclaims in Psychological Medicine een grote impact gehad op de behandeling, het onderzoek en de publieke houding ten opzichte van ME/CVS.

Volgens [het protocol voor de PACE-trial](#) moesten deelnemers voldoen aan specifieke criteria voor vier verschillende maatstaven om gedefinieerd te worden als zijnde “herstel” bereikt te hebben. [4] In Psychological Medicine rekten White et al. significant elk van de vier vereiste uitkomstmaten op, waardoor “herstel” veel gemakkelijker bereikt werd. Er blijken geen toezichtcommissies van PACE de herdefiniëring van herstel goedgekeurd te hebben; althans werden er geen dergelijke goedkeuringen vermeld. White et al. publiceerden niet de resultaten die ze zouden hebben gekregen met behulp van de originele protocolbenadering, noch voegden ze gevoeligheidsanalyses toe, de standaard statistische methode om de impact van dergelijke veranderingen te beoordelen.

Patiënten, belangenbehartigers en sommige wetenschappers hebben al snel gewezen op deze en andere problemen. In oktober 2015 publiceerde Virology Blog een [onderzoek van PACE](#), door David Tuller van de Universiteit van Californië, Berkeley, die de methodologische gebreken van de studie bevestigde. [5] Sindsdien hebben meer dan 12.000 patiënten en hun aanhang een petitie ondertekend, die Psychological Medicine oproept om de twijfelachtige herstelclaims terug te trekken. Toch heeft het wetenschappelijk tijdschrift geen stappen ondernomen om de problemen aan te pakken.

Afgelopen zomer gaf de Queen Mary University of London geanonimiseerde gegevens van de PACE-studie vrij onder gerechtelijk bevel, dat voortkwam uit een verzoek van een patiënt onder de Wet op de Vrijheid van Informatie. In december gebruikte een onafhankelijke onderzoeksgroep die nieuw vrijgegeven [gegevens om de herstelresultaten te berekenen](#) volgens de originele methodologie, beschreven in het protocol. [6] Deze heranalyse documenteerde wat reeds duidelijk was: dat de herstelclaims niet voor waar aangenomen konden worden.

In de heranalyse, die in het wetenschappelijk tijdschrift Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior verscheen, rapporteerden Wilshire et al. dat de definitie van “herstel” volgens het protocol van PACE slechts herstelpercentages van 7% of minder voor alle groepen van de studie opleverden. Meer zelfs, in tegenstelling tot de bevindingen die in Psychological Medicine gerapporteerd werden, boden de interventies van PACE geen statistisch significante voordelen. Ten slotte noteerden Wilshire et al.: “de claim dat patiënten kunnen herstellen als gevolg van CGT en GET wordt niet door de gegevens gerechtvaardigd en is uiterst misleidend voor artsen en patiënten die deze behandelingen overwegen.”

Kortom, de PACE-studie behaalde helemaal geen resultaten voor herstel volgens de protocoldefinitie die de auteurs zelf selecteerden. Naast de opgeblazen herstelresultaten in Psychological Medicine leed de studie aan een groot aantal andere problemen, waaronder de volgende:

- Paradoxaal genoeg waren de herziene drempelwaarden voor herstel voor fysiek functioneren en vermoeidheid – twee van de vier metingen voor herstel – zo ruim dat patiënten konden verslechteren tijdens de studie en toch nog als “hersteld” meegeteld worden. In feite voldeed 13% van de deelnemers reeds bij aanvang aan een of beide van deze drempelwaardes voor herstel. White et al. maakten deze opvallende feiten niet bekend in Psychological Medicine. We hebben geen weet van andere studies in de literatuur van klinische trials, waarin drempelwaardes voor herstel voor een indicator eigenlijk een slechtere gezondheidstoestand vertegenwoordigen dan de toegangsdrempelwaarden voor ernstige invaliditeit voor dezelfde indicator.
- Tijdens de trial publiceerden de auteurs [een nieuwsbrief voor deelnemers](#), met enthousiaste getuigenissen van eerdere deelnemers over hun positieve resultaten in de studie. [7] Een artikel in dezelfde nieuwsbrief rapporteerde dat een nationaal comité voor klinische richtlijnen reeds CGT en GET als doeltreffend had aanbevolen; het nieuwsbriefartikel vermeldde niet adaptieve pacingtherapie, een interventie specifiek ontwikkeld voor de PACE-trial. De getuigenissen van de deelnemers en het nieuwsbriefartikel zouden de responsen van een onbekend aantal van de tweehonderd of meer mensen die nog evaluaties ondergingen, bevooroordeeld kunnen hebben – ongeveer een derde van de totale steekproef.

- Het PACE-protocol bevatte een belofte dat de onderzoekers de potentiële deelnemers zouden informeren over “alle mogelijke belangenconflicten.” De hoofdonderzoekers van PACE hebben langdurende banden gehad met grote verzekeringsmaatschappijen, waarbij ze hen adviseerden over de manier van omgaan met arbeidsongeschiktheidsclaims in verband met ME/CVS. De toestemmingsformulieren van de studie vermeldden echter niet deze vanzelfsprekende belangenconflicten. Het is irrelevant dat verzekeringsmaatschappijen niet rechtstreeks in de studie betrokken waren en ontoereikend dat de onderzoekers deze banden in hun gepubliceerd onderzoek bekend maakten. Gezien deze ernstige weglating is de toestemming, verkregen van de 641 studiedeelnemers, van twijfelachtige geldigheid.

Dergelijke fouten zijn onaanvaardbaar in gepubliceerd onderzoek; ze kunnen niet verdedigd of weggeredeneerd worden. De PACE-onderzoekers hebben herhaaldelijk geprobeerd om deze bezwaren weg te nemen. Toch waren hun inspanningen tot nu toe – in correspondentie met het wetenschappelijk tijdschrift, nieuwsartikels, blogposts, en het meest recent in [hun antwoord](#) op Wilshire et al. in Fatigue [8] – onvolledig en niet overtuigend.

De PACE-studie verergerde deze fouten nog door een casedefinitie voor de ziekte te gebruiken die slechts één symptoom vereiste – zes maanden invaliderende, onverklaarde vermoeidheid. Een [rapport uit 2015](#) van de Amerikaanse National Institutes of Health deed de aanbeveling om de benadering via dit ene symptoom om patiënten te identificeren, op te geven. [9] Het rapport van de NIH concludeerde dat deze brede casedefinitie heterogene steekproeven van mensen genereerde met een verscheidenheid aan vermoeiende ziekten, en dat het gebruik ervan om ME/CVS te bestuderen “voortgang zou kunnen belemmeren en schade veroorzaken.”

PACE voegde subgroepanalyses toe van twee alternatieve en meer specifieke casedefinities, maar deze casedefinities waren gewijzigd op een manier dat de resultaten zou kunnen hebben beïnvloed. Bovendien zou een onbekend aantal potentiële deelnemers aan deze alternatieve criteria kunnen voldoen, maar uitgesloten zijn van de studie bij de initiële screening.

Om patiënten voor ondoeltreffende en mogelijk schadelijke behandelingen te beschermen, kunnen de herstelclaims van White et al. niet in de literatuur staan. Daarom vragen we Psychological Medicine om de paper met onmiddellijke ingang terug te trekken. Patiënten en artsen verdienen en verwachten accurate en onbevooroordeelde informatie, waarop ze hun beslissingen over behandelingen kunnen baseren. Wij verzoeken u om dringend actie te nemen zonder verdere vertraging.

Met vriendelijke groeten,

Dharam V. Ablashi, DVM, MS, Dip Bact  
Scientific Director  
HHV-6 Foundation  
Former Senior Investigator  
National Cancer Institute  
National Institutes of Health  
Bethesda, Maryland, USA

James N. Baraniuk, MD  
Professor, Department of Medicine  
Georgetown University  
Washington, D.C., USA

Lisa F. Barcellos, MPH, PhD  
Professor of Epidemiology  
School of Public Health  
California Institute for Quantitative Biosciences  
University of California, Berkeley  
Berkeley, California, USA

Lucinda Bateman, MD  
Medical Director  
Bateman Horne Center  
Salt Lake City, Utah, USA

Alison C. Bsted, MD, FRCPC  
Clinical Associate Professor  
Faculty of Medicine  
University of British Columbia  
Vancouver, British Columbia, Canada

Molly Brown, PhD  
Assistant Professor  
Department of Psychology  
DePaul University  
Chicago, Illinois, USA

John Chia, MD  
Clinician and Researcher  
EVMED Research  
Lomita, California, USA

Todd E. Davenport, PT, DPT, MPH, OCS  
Associate Professor  
Department of Physical Therapy  
University of the Pacific  
Stockton, California, USA

Ronald W. Davis, PhD  
Professor of Biochemistry and Genetics  
Stanford University  
Stanford, California, USA

Simon Duffy, PhD, FRSA  
Director  
Centre for Welfare Reform  
Sheffield, UK

Jonathan C.W. Edwards, MD  
Emeritus Professor of Medicine

University College London  
London, UK

Derek Enlander, MD  
New York, New York, USA

Meredyth Evans, PhD  
Clinical Psychologist and Researcher  
Chicago, Illinois, USA

Kenneth J. Friedman, PhD  
Associate Professor of Physiology and Pharmacology (retired)  
New Jersey Medical School  
University of Medicine and Dentistry of New Jersey  
Newark, New Jersey, USA

Robert F. Garry, PhD  
Professor of Microbiology and Immunology  
Tulane University School of Medicine  
New Orleans, Louisiana, USA

Keith Geraghty, PhD  
Honorary Research Fellow  
Division of Population Health, Health Services Research & Primary Care  
School of Health Sciences  
University of Manchester  
Manchester, UK

Ian Gibson, PhD  
Former Member of Parliament for Norwich North  
Former Dean, School of Biological Sciences  
University of East Anglia  
Honorary Senior Lecturer and Associate Tutor  
Norwich Medical School  
University of East Anglia  
Norwich, UK

Rebecca Goldin, PhD  
Professor of Mathematics  
George Mason University  
Fairfax, Virginia, USA

Ellen Goudsmit, PhD, FBPsS  
Health Psychologist (retired)  
Former Visiting Research Fellow  
University of East London  
London, UK

Maureen Hanson, PhD  
Liberty Hyde Bailey Professor  
Department of Molecular Biology and Genetics

Cornell University  
Ithaca, New York, USA

Malcolm Hooper, PhD  
Emeritus Professor of Medicinal Chemistry  
University of Sunderland  
Sunderland, UK

Leonard A. Jason, PhD  
Professor of Psychology  
DePaul University  
Chicago, Illinois, USA

Michael W. Kahn, MD  
Assistant Professor of Psychiatry  
Harvard Medical School  
Boston, Massachusetts, USA

Jon D. Kaiser, MD  
Clinical Faculty  
Department of Medicine  
University of California, San Francisco  
San Francisco, California, USA

David L. Kaufman, MD  
Medical Director  
Open Medicine Institute  
Mountain View, California, USA

Betsy Keller, PhD  
Department of Exercise and Sports Sciences  
Ithaca College  
Ithaca, New York, USA

Nancy Klimas, MD  
Director, Institute for Neuro-Immune Medicine  
Nova Southeastern University  
Director, Miami VA Medical Center GWI and CFS/ME Program  
Miami, Florida, USA

Andreas M. Kogelnik, MD, PhD  
Director and Chief Executive Officer  
Open Medicine Institute  
Mountain View, California, USA

Eliana M. Lacerda, MD, MSc, PhD  
Clinical Assistant Professor  
Disability & Eye Health Group/Clinical Research Department  
Faculty of Infectious and Tropical Diseases  
London School of Hygiene & Tropical Medicine  
London, UK

Charles W. Lapp, MD  
Medical Director  
Hunter-Hopkins Center  
Charlotte, North Carolina, USA  
Assistant Consulting Professor  
Department of Community and Family Medicine  
Duke University School of Medicine  
Durham, North Carolina, USA

Bruce Levin, PhD  
Professor of Biostatistics  
Columbia University  
New York, New York, USA

Alan R. Light, PhD  
Professor of Anesthesiology  
Professor of Neurobiology and Anatomy  
University of Utah  
Salt Lake City, Utah, USA

Vincent C. Lombardi, PhD  
Director of Research  
Nevada Center for Biomedical Research  
Reno, Nevada, USA

Alex Lubet, PhD  
Professor of Music  
Head, Interdisciplinary Graduate Group in Disability Studies  
Affiliate Faculty, Center for Bioethics  
Affiliate Faculty, Center for Cognitive Sciences  
University of Minnesota  
Minneapolis, Minnesota, USA

Steven Lubet  
Williams Memorial Professor of Law  
Northwestern University Pritzker School of Law  
Chicago, Illinois, USA

Sonya Marshall-Gradisnik, PhD  
Professor of Immunology  
Co-Director, National Centre for Neuroimmunology and Emerging Diseases  
Griffith University  
Queensland, Australia

Patrick E. McKnight, PhD  
Professor of Psychology  
George Mason University  
Fairfax, Virginia, USA

Jose G. Montoya, MD, FACP, FIDSA  
Professor of Medicine

Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine  
Stanford University School of Medicine  
Stanford, California, USA

Zaher Nahle, PhD, MPA  
Vice President for Research and Scientific Programs  
Solve ME/CFS Initiative  
Los Angeles, California, USA

Henrik Nielsen, MD  
Specialist in Internal Medicine and Rheumatology  
Copenhagen, Denmark

James M. Oleske, MD, MPH  
François-Xavier Bagnoud Professor of Pediatrics  
Senator of RBHS Research Centers, Bureaus, and Institutes  
Director, Division of Pediatrics Allergy, Immunology & Infectious Diseases  
Department of Pediatrics  
Rutgers New Jersey Medical School  
Newark, New Jersey, USA

Elisa Oltra, PhD  
Professor of Molecular and Cellular Biology  
Catholic University of Valencia School of Medicine  
Valencia, Spain

Richard Podell, MD, MPH  
Clinical Professor  
Department of Family Medicine  
Rutgers Robert Wood Johnson Medical School  
New Brunswick, New Jersey, USA

Nicole Porter, PhD  
Psychologist in Private Practice  
Rolling Ground, Wisconsin, USA

Vincent R. Racaniello, PhD  
Professor of Microbiology and Immunology  
Columbia University  
New York, New York, USA

Arthur L. Reingold, MD  
Professor of Epidemiology  
University of California, Berkeley  
Berkeley, California, USA

Anders Rosén, MD  
Professor of Inflammation and Tumor Biology  
Department of Clinical and Experimental Medicine  
Division of Cell Biology  
Linköping University  
Linköping, Sweden



Peter C. Rowe, MD  
Professor of Pediatrics  
Johns Hopkins University School of Medicine  
Baltimore, Maryland, USA

William Satariano, PhD  
Professor of Epidemiology and Community Health  
University of California, Berkeley  
Berkeley, California, USA

Ola Didrik Saugstad, MD, PhD, FRCPE  
Professor of Pediatrics  
University of Oslo  
Director and Department Head  
Department of Pediatric Research  
University of Oslo and Oslo University Hospital  
Oslo, Norway

Charles Shepherd, MB, BS  
Honorary Medical Adviser to the ME Association  
Buckingham, UK

Christopher R. Snell, PhD  
Scientific Director  
WorkWell Foundation  
Ripon, California, USA

Donald R. Staines, MBBS, MPH, FAFPHM, FAFOEM  
Clinical Professor  
Menzies Health Institute Queensland  
Co-Director, National Centre for Neuroimmunology and Emerging Diseases  
Griffith University  
Queensland, Australia

Philip B. Stark, PhD  
Professor of Statistics  
University of California, Berkeley  
Berkeley, California, USA

Eleanor Stein, MD, FRCP(C)  
Psychiatrist in Private Practice  
Assistant Clinical Professor  
University of Calgary  
Calgary, Alberta, Canada

Staci Stevens, MA  
Founder, Exercise Physiologist  
Workwell Foundation  
Ripon, California, USA

Julian Stewart, MD, PhD  
Professor of Pediatrics, Physiology and Medicine

Associate Chairman for Patient Oriented Research  
Director, Center for Hypotension  
New York Medical College  
Hawthorne, NY, USA

Leonie Sugarman, PhD  
Emeritus Associate Professor of Applied Psychology  
University of Cumbria  
Carlisle, UK

John Swartzberg, MD  
Clinical Professor Emeritus  
School of Public Health  
University of California, Berkeley  
Berkeley, California, USA

Ronald G. Tompkins, MD, ScD  
Summer M Redstone Professor of Surgery  
Harvard Medical School  
Boston, Massachusetts, USA

David Tuller, DrPH  
Lecturer in Public Health and Journalism  
University of California, Berkeley  
Berkeley, California, USA

Rosemary A. Underhill, MB, BS, MRCOG, FRCSE  
Physician and Independent Researcher  
Palm Coast, Florida, USA

Rosamund Vallings, MNZM, MB, BS  
General Practitioner  
Auckland, New Zealand

Michael VanElzakker, PhD  
Research Fellow, Psychiatric Neuroscience Division  
Harvard Medical School & Massachusetts General Hospital  
Instructor, Tufts University Psychology  
Boston, Massachusetts, USA

Mark VanNess, PhD  
Professor of Health, Exercise & Sports Sciences  
University of the Pacific  
Stockton, California, USA  
Workwell Foundation  
Ripon, California, USA

Mark Vink, MD  
Family Physician  
Soerabaja Research Center  
Amsterdam, Netherlands

Frans Visser, MD  
Cardiologist  
Stichting Cardiozorg  
Hoofddorp, Netherlands

Tony Ward, MA (Hons), PhD, DipClinPsyc  
Registered Clinical Psychologist  
Professor of Clinical Psychology  
School of Psychology  
Victoria University of Wellington  
Wellington, New Zealand  
Adjunct Professor, School of Psychology  
University of Birmingham  
Birmingham, UK  
Adjunct Professor, School of Psychology  
University of Kent  
Canterbury, UK

William Weir, FRCP  
Infectious Disease Consultant  
London, UK

John Whiting, MD  
Specialist Physician  
Private Practice  
Brisbane, Australia

Carolyn Wilshire, PhD  
Senior Lecturer  
School of Psychology  
Victoria University of Wellington  
Wellington, New Zealand

Michael Zeineh, MD, PhD  
Assistant Professor  
Department of Radiology  
Stanford University  
Stanford, California, USA

Marcie Zinn, PhD  
Research Consultant in Experimental Electrical Neuroimaging and Statistics  
Center for Community Research  
DePaul University  
Chicago, Illinois, USA  
Executive Director  
Society for Neuroscience and Psychology in the Performing Arts  
Dublin, California, USA

Mark Zinn, MM  
Research Consultant in Experimental Electrophysiology  
Center for Community Research

DePaul University  
Chicago, Illinois, USA

### **ME/CVS Patiëntorganisaties**

25% ME Group  
UK

Emerge Australia  
Australia

Belgium ME/CFS Association  
Belgium

ME Foreningen  
Denmark

Suomen CFS-Yhdistys  
Finland

Fatigatio e.V.  
Germany

Het Alternatief  
Netherlands

Icelandic ME Association  
Iceland

Irish ME Trust  
Ireland

Associazione Malati di CFS  
Italy

Norges ME-forening  
Norway

Liga SFC  
Spain

Riksföreningen för ME-patienter  
Sweden

Verein ME/CFS Schweiz  
Switzerland

Invest in ME Research  
UK

Hope 4 ME & Fibro Northern Ireland  
UK

Irish ME/CFS Association  
Ireland

Massachusetts CFIDS/ME & FM Association  
USA

ME Association  
UK

ME/cvs Vereniging  
Netherlands

National ME/FM Action Network  
Canada

New Jersey ME/CFS Association  
USA

Pandora Org  
USA

Phoenix Rising  
International membership representing many countries

Solve ME/CFS Initiative  
USA

Tymes Trust (The Young ME Sufferers Trust)  
UK

Wisconsin ME and CFS Association  
USA

[1] White PD, Goldsmith K, Johnson AL, et al. 2013. Recovery from chronic fatigue syndrome after treatments given in the PACE trial. *Psychological Medicine* 43(10): 2227-2235.

[2] White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, et al. 2011. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *The Lancet* 377: 823–836

[3] Racaniello V. 2016. An open letter to The Lancet, again. *Virology Blog*, 10 Feb. Available at: <http://www.virology.ws/2016/02/10/open-letter-lancet-again/> (accessed on 2/24/17).

[4] White PD, Sharpe MC, Chalder T, et al. 2007. 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 chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis or encephalopathy. *BMC Neurology* 7: 6.

[5] Tuller D. 2015. Trial by error: the troubling case of the PACE chronic fatigue syndrome trial. *Virology Blog*, 21-23 Oct. Available at: <http://www.virology.ws/2015/10/21/trial-by-error-i/> (accessed on 2/24/17)

[6] Wilshire C, Kindlon T, Matthees A, McGrath S. 2016. Can patients with chronic fatigue syndrome really recover after graded exercise or cognitive behavioural therapy? A critical commentary and preliminary re-analysis of the PACE trial. *Fatigue: Biomedicine, Health &*

*Behavior*; published online 14 Dec. Available at: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21641846.2017.1259724> (accessed on 2/24/17)

[7] PACE Participants Newsletter. December 2008. Issue 3. Available at: <http://www.wolfson.qmul.ac.uk/images/pdfs/participantsnewsletter3.pdf> (accessed on 2/24/17).

[8] Sharpe M, Chalder T, Johnson AL, et al. 2017. Do more people recover from chronic fatigue syndrome with cognitive behaviour therapy or graded exercise therapy than with other treatments? *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*; published online 15 Feb. Available at: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21641846.2017.1288629> (accessed on 2/24/17).

[9] Green CR, Cowan P, Elk R. 2015. National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop: Advancing the research on myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Annals of Internal Medicine* 162: 860-865.

Bron: <http://www.virology.ws/2017/03/13/an-open-letter-to-psychological-medicine-about-recovery-and-the-pace-trial/>

Vertaling ME-gids