

# Myalgische encefalomyelitis

## Criteria conform de internationale consensus van juli 2011

*Vertaling: ME/ CVS Vereniging*

*Thinkie Batenburg-Mets, Donjah Hartsuijker, Ingrid van der Tuuk, Els de Graaf, Rob Wijbenga.*

*Met dank aan Jan van Roijen (Help ME Circle) voor de Engelse tekst.*

### Overzicht

Dat het etiket CVS (Chronisch vermoeidheidssyndroom) al vele jaren hardnekkig wordt gebruikt, is te wijten aan een gebrek aan kennis omtrent de factoren die de ziekte veroorzaken en van het ziekteproces zelf.

Met het oog op recentere onderzoeken en klinische bevindingen, die sterk wijzen op een wijdverbreide ontsteking plus een neuropathologie van meerdere systemen, is het logischer én juister om de term myalgische encefalomyelitis (ME) te gebruiken. Die duidt immers op een onderliggende, fysieke aandoening. Dat strookt ook met de neurologische classificatie van ME in de internationale classificatie van ziekten van de WHO (Wereldgezondheidsorganisatie) (ICD G93.3).

Daarom werd een internationaal consensus-panel samengesteld bestaande uit klinici, onderzoekers, opleiders aan faculteiten, en een onafhankelijke patiëntenadvocaat. Het doel was tot criteria te komen die gebaseerd zijn op actuele kennis.

Een panel dat dertien landen en een breed spectrum van specialisten vertegenwoordigt. De leden hebben er bij elkaar zo'n 400 jaar klinische- en opleidingservaring opzitten, hebben honderden door vakgenoten geverifieerde onderzoeken gepubliceerd, en hebben zo'n 50.000 ME-patiënten gediagnosticeerd of behandeld. Meerdere leden van dit panel namen deel aan het opstellen van eerdere criteria.

De expertise en ervaring van de panelleden werd, samen met die van PubMed en andere medische bronnen, benut om tot een reeks voorstellen, ontwerpen, verslagen en weer herziene teksten te komen. Via een proces conform de Delphi-methode kwamen de auteurs, zonder enige sponsoring van een organisatie, tot 100% consensus.

Dit document beperkt zich tot de criteria voor ME en de toepassing ervan. Daardoor weerspiegelen de criteria erin de complexiteit van de ziekteverschijnselen van ME.

Praktische opmerkingen verhogen de transparantie en werpen licht op specifieke kenmerken, doordat ze helpen bij het verwoorden en duiden van de symptomen. Richtlijnen voor klinische- en onderzoektoepassingen dragen bij aan de grootst mogelijke onderkenning van ME door eerstelijns-artsen en andere zorgverleners. En aan een internationaal consequente diagnose bij jeugdige en volwassen patiënten. Bovendien vergemakkelijken ze een zuiverder keuze van patiënten voor toekomstige studies.

### Inleiding

Myalgische encefalomyelitis (ME), waarnaar in de literatuur ook wel wordt verwezen als chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS), is een complexe ziekte, waarbij een fundamentele ontregeling van het centrale zenuwstelsel [1-3] en het immuunsysteem [4-8] optreedt. Daarnaast is er een verstoring van de stofwisseling in de cellen en in het ionentransport [9-11], en zijn er afwijkingen aan het hart- en bloedvatenstelsel [12-14].

De er aan ten grondslag liggende fysieke aandoening veroorzaakt meetbare afwijkingen in het lichamelijke en cognitieve functioneren, en vormt op zich een goede basis om de symptomen ervan te

begrijpen. Daardoor kan het niet anders of de ontwikkeling van criteria voor een internationale consensus, waarbij actuele kennis wordt benut, draagt bij aan een beter begrip van ME bij medewerkers in de gezondheidszorg. En daar moeten zowel op de klinische werkvloer als bij klinisch onderzoek arts én patiënt wel baat bij hebben.

Bij te globale toelatingscriteria [15.16] is het probleem, dat daardoor geen homogene groep patiënten wordt geselecteerd. De CDC (Centre for Disease Control)-schattingen van het voorkomen van ME viel met 2,54% bij het toepassen van de empirische Reeves-criteria [16] tien keer zo hoog uit als de 0,24% bij het toepassen van de Fukuda-criteria [17].

Jason et al.[18] wijzen erop dat in de Reeves-methode hiaten zitten, omdat daarmee aan de empirische criteria voor ME kan worden voldaan zonder dat iemand er de fysieke symptomen van hoeft te hebben. Bovendien onderscheiden ze de ME/ CVS-patiënten niet van lijders aan een zware depressiestoornis. Groepen waarin patiënten zitten die geen ME hebben, leiden tot afwijkende onderzoeksresultaten, foute behandelingen en verspilde, toch al schaarse onderzoeksgelden [19].

Enkele symptomen volgens de Fukuda-criteria overlappen de symptomen van een depressie, terwijl de criteria volgens de Canadese consensus [20] de ME-patiënt onderscheiden van een patiënt met een depressie. Die pikken de patiënten eruit die fysiek verzwakt zijn en aan heviger fysieke en cognitieve functionele beschadigingen lijden [21].

## **Internationale consensus criteria**

Uitgangspunt waren de criteria volgens de Canadese consensus, waarin niettemin aanzienlijke wijzigingen aangebracht zijn. Zo hoeft er niet langer zes maanden te worden gewacht voordat de diagnose kan worden gesteld.

Er is geen andere ziekte waarvan de criteria vereisen dat er pas een diagnose kan worden gesteld als de patiënt er zes maanden aan heeft geleden. Het is goed mogelijk dat de periode van klinisch onderzoek wisselt en wordt verlengd, maar de diagnose moet worden gesteld zodra de klinisch onderzoeker overtuigd is dat de patiënt aan ME lijdt, in plaats van dat de diagnose gebonden is aan een bepaalde tijdsfactor.

Snellere diagnoses kunnen nieuw licht werpen op de eerdere fasen van het ontstaan van de ziekte. Een prompte behandeling kan de ernst en de gevolgen ervan verminderen.

Wordt ter benoeming van een ziekte de term 'vermoeidheid' gebruikt, dan wordt daar specifiek de nadruk op gelegd. Dat is nu net het meest verwarrende en misbruikte criterium geweest. Aan de naam van geen enkele andere afmattende ziekte is de toevoeging 'chronische vermoeidheid' geplakt, alleen aan ME/ CVS. We hebben het nooit over kanker/ CVS of over MS/ CVS.

Onder gezonde omstandigheden staat de mate van vermoeidheid in verhouding tot de geleverde inspanning of de duur daarvan, en vindt er snel herstel plaats. Daarnaast treedt bij gelijke inspanning of duur op nog dezelfde of de volgende dag eenzelfde mate van vermoeidheid op.

De in de hierna volgende criteria beschreven fysiek lage vermoeidheidsdrempel bij ME treedt veelal op bij een minimale fysieke of mentale inspanning, en daarbij is het vermogen om dezelfde activiteit nog dezelfde of de volgende dag te ontplooiën verminderd.

De unieke en karakteristieke ME-eigen patronen van groepen symptomen komen naar voren in deze vastgelegde internationale consensus criteria (zie tabel hieronder).

Het brede spectrum aan symptomen maakt dat praktiserende medici alert worden op bepaalde fysieke aandachtsvelden, waardoor kritieke symptomen misschien eerder worden onderkend [18-20]. De op elk criterium volgende praktische opmerkingen maken de werking van het symptoom zichtbaarder en geven meer uitleg ervan binnen de context. Dat kan voor de eerstelijnsarts een hulpmiddel zijn om patiënten in de eerste lijn al te herkennen en behandelen.

## Tabel 1

### MYALGISCHE ENCEFALOMYELITIS: INTERNATIONALE CONSENSUS CRITERIA Volwassenen en jongeren \* Klinisch en research

*Myalgische encefalomyelitis is een niet-aangeboren, neurologische ziekte met complexe, alomvattende functiestoornissen. Pathologische ontregeling van zenuwstelsel, immuunsysteem en klierenstelsel, met aangetaste energetische stofwisseling op celniveau en ionentransport zijn prominente kenmerken. Al zijn de kenmerken en de symptomen dynamisch interactief en oorzakelijk met elkaar verbonden, toch worden de criteria gegroepeerd op basis van pathologische werkingsvelden. Dit om tot een algemenere toespitsing te komen.*

Een patiënt dient te voldoen aan de criteria voor neuro-immune uitputting na inspanning (A), aan ten minste één symptoom van drie categorieën neurologische beschadigingen (B), aan ten minste één symptoom van aantasting van de drie categorieën immunologisch/gastro-intestinaal/urogenitaal stelsel ©, en aan ten minste één symptoom van verstoring van de energetische stofwisseling/het energietransport (D).

#### A. Neuro-immune uitputting na inspanning (PENE pen'-e)

##### **Verplicht criterium**

Dit kardinale kenmerk behelst een fysiek onvermogen om voldoende benodigde energie te genereren, met vooral op de neuro-immune gebieden overduidelijke symptomen. Eigenschappen zijn:

1. Duidelijke en snelle fysieke en/of cognitieve uitputting, als gevolg van soms minimale inspanningen zoals dagelijkse handelingen of cognitieve taken, die een terugval kan veroorzaken.
2. Verergering van symptomen na inspanning, zoals acute, griepachtige verschijnselen, pijn en verergering van andere symptomen.
3. Uitputting na inspanning kan gelijk na een activiteit optreden, maar ook pas na uren of dagen.
4. De herstelperiode duurt langer, gewoonlijk 24 uur of meer. Een terugval kan dagen, weken of nog langer duren.
5. Een lage drempel van fysieke en mentale moeheid (lusteloosheid) veroorzaakt een significante afname van het activiteitsniveau in vergelijking tot dat van vóór de ziekte.

*Praktische opmerkingen:* Voor de diagnose ME moet de ernst van de symptomen een aanzienlijke afname van het activiteitsniveau van de patiënt van voor zijn ziekte veroorzaken. Mild (ongeveer 50% afname van het activiteitsniveau), gematigd (grotendeels aan huis gebonden), ernstig (grotendeels bedlegerig), of zeer ernstig (volledig bedlegerig en hulpbehoevend voor wat betreft de basale functies). Er kan van dag tot dag of van uur tot uur een duidelijke schommeling in de ernst en de rangorde van de symptomen plaatsvinden. Let op activiteit, context en interactieve effecten.

*Hersteltijd als voorbeeld:* Los van de hersteltijd van een patiënt nadat hij een half uur heeft gelezen, zal het hem veel langer kosten om te herstellen van een half uur boodschappen doen en zelfs nog langer als hij dat de volgende dag weer doet - als hij dat al kan. Degenen die voor een activiteit rusten of hun activiteitsniveau hebben verminderd en aangepast aan hun beperkte energieniveau, kunnen kortere herstelperiodes nodig hebben dan degenen die hun activiteiten niet adequaat doseren. Dat impliceert bijvoorbeeld dat het activiteitsniveau van een uitstekend atleet met 50% kan verminderen vergeleken met wat hij voor zijn ziekte kon, maar dat hij toch nog actiever kan zijn dan iemand die een zittend bestaan leidt.

## B. Neurologische beschadigingen

### **Ten minste één symptoom uit drie van de vier onderstaande categorieën**

#### 1. Neurocognitieve schades

- a. Problemen bij het verwerken van informatie: vertraagd denken, verstoorde concentratie zoals verwarring, desoriëntatie, cognitieve overbelasting, problemen met het nemen van beslissingen, vertraagde spraak, niet-aangeboren of inspanningsbepaalde dyslexie.
- b. Verlies van het kortetermijngeheugen: zoals het vergeten wat men wilde zeggen, wat men bezig was te zeggen, het paraat krijgen van woorden, moeite hebben met het opdiepen van informatie uit het geheugen, en een slechtwerkend geheugen.

#### 2. Pijn

- a. Hoofdpijnen: zoals chronische algemene hoofdpijnen waarbij vaak pijn aan de ogen, vlak achter de ogen of in het achterhoofd die te maken kan hebben met spanning van de schedelspijnen; migraine; spanningshoofdpijnen.
- b. Er kan een hevige pijn worden gevoeld in de spieren, aanhechtingen van de pezen, gewrichten, buik of borstkas. Het is geen ontstekingspijn en hij verplaatst zich vaak, zoals algehele verhoogde pijngevoeligheid, overal verspreide pijn (die aan de fibromyalgie-criteria kan voldoen), gezichtsspierpijn of uitstralende pijn.

#### 3. Slaapstoornissen

- a. Verstoorde slaappatronen, zoals slapeloosheid, extra lange slaap en dutjes, het grootste deel van de dag slapen en het grootste deel van de nacht wakker zijn, veelvuldig wakker worden, het veel vroeger wakker worden dan voordat de ziekte begon, levendige dromen/nachtmerries.
- b. Niet-verkwikkende slaap, zoals het totaal uitgeput wakker worden ongeacht hoe lang men geslapen heeft, slaperigheid overdag.

#### 4. Storingen in de zenuwgevoeligheid, de waarneming en de motoriek

- a. Zenuwgevoeligheid en zintuiglijke waarneming, zoals problemen met scherp zien, overgevoeligheid voor licht, geluid, trillingen, geur, smaak en aanraking; verstoorde dieptewaarneming.
- b. Motorisch, zoals spierzwakte, spiertrekkingen, slechte coördinatie, wankel gevoel bij het staan, ataxie (onregelmatige willekeurige spierbewegingen).

*Opmerkingen: Gerapporteerde of waargenomen neurocognitieve schades worden bij vermoeidheid duidelijker. Tekenen van overbelasting kunnen aan het licht komen als er twee dingen tegelijk worden gedaan. Ongebruikelijke reacties op licht: schommelingen of afname van de normalisering van de pupillen met vertraagde reactie. Slaapstoornissen komen specifiek aan het licht door - soms extreem - langere slaap in de acute fase, en ontwikkelen zich in de chronische fase vaak overduidelijk tot omkering van het dag/nachtritme. Motorische verstoringen zijn wellicht minder duidelijk in milde of matige gevallen, maar bij ernstige gevallen kunnen een ongelijkmatige loop en een positieve Romberg-test worden waargenomen.*

## C. Aantasting van immunologische, gastro-intestinale en urogenitale functies

### **Ten minste één symptoom uit drie van de vijf volgende categorieën**

1. Griepachtige verschijnselen kunnen steeds weer terugkeren of chronisch zijn, en worden specifiek bij belasting actief of erger, zoals een zere keel, bijholteontstekingen. Lymfeknopen in de hals en/of de oksels kunnen opzwellen of gevoelig zijn voor het kloppen van het bloed.
2. Vatbaarheid voor virusinfecties met langere herstelperiodes.
3. Spijsverteringskanaal: misselijkheid, buikpijn, opzwellen van de maag, prikkelbare darmsyndroom.
4. Urogenitaal: aandrang tot of veelvuldig urineren, incontinentie.
5. Overgevoeligheden voor voedsel, medicijnen, geuren of chemische stoffen.

*Opmerkingen: een zere keel, gevoelige lymfeknopen en griepachtige verschijnselen behoren uiteraard niet specifiek bij ME, maar de activering ervan als reactie op inspanning is wel abnormaal. De keel kan pijnlijk, droog en schurend aanvoelen. Achter de keel amandelen kunnen roodheid en vuurrode halvemaanvormige plekken te zien zijn - een teken dat het immuunsysteem is geactiveerd.*

## D. Verstoring van de energieproductie of het energietransport

### **Ten minste één symptoom**

1. Cardiovasculair, zoals het niet kunnen verdragen rechtop te zitten of staan – orthostatische intolerantie, lage bloeddruk met neurologische oorzaak, houdingsafhankelijke verlaagde bloeddruk met hartkloppingen, hartkloppingen al dan niet met hartritmestoornissen, licht gevoel in het hoofd/duizeligheid.
2. Ademhaling, zoals naar lucht happen, met moeite adem kunnen halen, vermoeide borstkasspiers.
3. Verlies van thermostatische balans, zoals abnormaal lage lichaamstemperatuur, duidelijke dagelijkse schommelingen, zweetaanvallen, steeds terugkerend koortsgevoel al dan niet met verhoging, koude ledematen.
4. Het niet kunnen verdragen van hoge of lage temperaturen.

*Opmerkingen: Orthostatische intolerantie kan met enkele minuten vertraging optreden. Patiënten met orthostatische intolerantie kunnen vlekkerige ledematen hebben, uitzonderlijke bleekheid of het fenomeen van Raynaud. In de chronische fase kunnen de maantjes van de nagels zich terugtrekken.*

## Pediatrische overwegingen

Bij kinderen kunnen de symptomen langzamer verergeren dan bij tieners of volwassenen. Bovenop neuro-immune uitputting na inspanning plegen de duidelijkst aanwezige symptomen neurologisch te zijn: hoofdpijnen, cognitieve stoornissen en slaapstoornissen.

1. Hoofdpijnen: ernstige of chronische hoofdpijnen werken vaak verzwakkend. Migraine kan vergezeld gaan van een snelle daling van lichaamstemperatuur, rillen, overgeven, diarree en ernstige zwakte.

2. Neurocognitieve verstoringen: moeite met het concentreren van het zicht en met lezen zijn heel algemeen. Kinderen kunnen dyslectisch worden, wat soms alleen tot uiting komt als ze vermoeid zijn. Het langzame verwerken van informatie maakt het lastig om mondeling gegeven lessen te volgen of aantekeningen te maken. Alle cognitieve stoornissen worden erger bij fysieke of mentale belasting. Jonge mensen zullen geen volledig lesprogramma kunnen volgen.
3. De pijn kan heel grillig lijken en snel van plaats veranderen. Hypermobiele gewrichten komen veel voor.

*Opmerkingen: Schommelingen en rangorde in ernst van talloze duidelijk aanwezige symptomen neigen sneller en dramatischer te fluctueren dan bij volwassenen.*

## Classificatie

- Myalgische encefalomyelitis
- Atypische myalgische encefalomyelitis: voldoet aan de neuro-immune uitputting na inspanning, maar kent twee of minder vereiste symptomen van de overige criteria. In zeldzame gevallen kan pijn of slaapstoornis ontbreken.

### Uitsluitingen

*Zoals bij alle diagnoses wordt uitsluiting van andere plausibele diagnoses bereikt door beschouwing van de ziektegeschiedenis van de patiënt, lichamelijk onderzoek en laboratorium/biomarkertesten volgens aanwijzingen. Het is mogelijk om meer dan één ziekte te hebben, maar het is belangrijk dat elk ervan wordt vastgesteld en behandeld. Elementaire psychiatrische stoornissen, somatoforme aandoeningen en drugs- en/of alcoholmisbruik moeten worden uitgesloten. En bij kinderen moet schoolfobie als oorzaak van de klachten worden uitgesloten.*

## Comorbide aandoeningen

Fibromyalgie, het myofasciaal pijnsyndroom, het syndroom van Costen, het prikkelbare darmsyndroom, cystitis interstitialis, het fenomeen van Raynaud, verzakking van de mitralis, migraine, allergieën, meervoudige chemische intolerantie (MCS), de ziekte van Hashimoto, Syndroom van Sjögren, reactieve depressie. *Migraine en het prikkelbare darmsyndroom kunnen voorafgaan aan ME maar er daarna deel van gaan uitmaken. Fibromyalgie en ME overlappen elkaar.*

## De criteria zijn met onderzoeken onderbouwd

De in de criteria opgenomen symptomen worden gestaafd door een overzicht van de waarnemingen bij meer dan 2500 patiënten en waarin werd vastgelegd welke symptomen het meest doeltreffend waren om bij patiënten ME te kunnen herkennen [22].

Onderzoekingen naar genexpressie [23-27] en -structuur ondersteunen de criteria nog verder op moleculair niveau, onder meer door afwijkingen als een verhoogde oxidatieve stress [4, 28], veranderde immunologische en adrenergische signalen [29, 30] en een veranderde manifestatie van oestrogene receptoren [31].

Daarnaast wijst bewijs, dat een erfelijke aanleg voor ME ondersteunt, op wijzigingen in die genen die verantwoordelijk zijn voor het transport van serotonine [32, 33], in het gen verbonden met de

glucocorticoïde receptor [34], alsmede op betrokkenheid van het HLA (Humaan Leukocyten Antigen) type II [35]. De mogelijke gecombineerde effecten van deze wijzigingen hebben weinig aandacht gekregen [36, 37]. Enkele vroege, breedgeoriënteerde studies tonen een gebrek aan objectieve bevindingen, zoals geen enkel verband met genotypisch HLA [38]. Een studie van patiënten die deel uitmaken van een tweeling wijst er sterk op dat omgevingsfactoren weleens veel zwaarder kunnen wegen dan een erfelijke aanleg bij brede patiëntenpopulaties [39].

Onderliggende problemen door tegenstrijdige bevindingen bij onderzoekstudies zijn geduid [40, 41], en daaruit blijkt de noodzaak van studies die gebaseerd zijn op grootschaliger steekproeven met een duidelijker omschreven fenotype – combinatie van erfelijke en omgevingsfactoren, vooral één waaruit blijkt dat er waarschijnlijk kenmerkende subgroepen binnen de patiëntenpopulatie bestaan.

In een onderzoek naar de empirische criteria volgens Reeves [16] vermeldde Jason et al [18] dat 38% van de patiënten met de diagnose MDD (acute depressieve stoornis) onterecht waren geïdentificeerd als lijdende aan CVS, en dat maar 10% van de patiënten die werden geïdentificeerd als lijdende aan CVS daadwerkelijk ME hadden.

Juist daarom is het voornaamste doel van dit consensus-verslag om een selectievere groep criteria in te stellen, waaruit patiënten te voorschijn komen die lijden aan neuro-immune uitputting, gepaardgaand met een fysiek lage zwakte-drempel en het oplaaien van symptomen als gevolg van inspanning.

Daardoor kunnen vergelijkbare patiënten worden gediagnosticeerd en ingezet bij internationale onderzoekstudies, via een casusdefinitie waar artsen en onderzoekers overal ter wereld mee uit de voeten kunnen.

## **A. Neuro-immune uitputting na inspanning (PENE pen'-e)**

Malaise – een 'vaag gevoel van ongemak of vermoeidheid' [42] is een onjuist en ontoereikend woord voor de fysiek lage zwakte-drempel en het oplaaien van symptomen na inspanning.

Pijn en moeheid zijn cruciale biologische alarmsignalen die er bij de patiënt op aandringen zich te matigen bij wat ze doen, teneinde hun lichaam te beschermen en verdere schade te voorkomen.

Neuro-immune uitputting na inspanning maakt deel uit van het alomvattende afweermechanisme van het lichaam en heeft te maken met het disfunctioneren van het regulerend evenwicht binnen en tussen het zenuw- en klierstelsel en het immuunsysteem en het ionentransport [43-47].

De normale activiteit en rustcyclus bij het verrichten van een activiteit waarvan men moe wordt en rust neemt, waardoor de energie terugkeert, raakt ontregeld.

Tallose verslagen rapporteren abnormale biologische reacties op een inspanning, zoals het kwijtraken van het verkwikkende effect van fysieke oefening [20], een verlaagde pijndrempel [48-50], een verminderde zuurstof- en bloedvolume/doorstroming in de hersenen [51-54], een verlaagd maximaal hartritme [55], aantasting van de zuurstofafgifte aan de spieren [56], verhoogde niveaus stikstofdioxide metabolieten [57], en verergering van andere symptomen [58].

Patiënten bereiken de anaerobische drempel en de maximale inspanningen met een veel lager niveau van zuurstofopname [59].

Extra langdurige effecten na inspanning waarvan melding wordt gemaakt, zijn verhoogde sensorische signalen naar de hersenen [60], die daarin als pijn en vermoeidheid worden vertaald [61], een verhoogde activiteit van cytokinen [62], een vertraagde activering van de symptomen [63] en een herstelperiode van minimaal 48 uren [58].

Waar op twee opeenvolgende dagen een testoefening werd gedaan, ondergingen enkele patiënten bij de tweede evaluatie een val van tot wel 50% van hun vermogen om energie op te wekken [64]. Zowel zelf opgelegde hoge inspanning als gematigde inspanning resulteerden in malaise na inspanning [49].

## **B. Neurologische beschadigingen**

Er zijn virussen en bacteriën die de cellen van het immuunsysteem en van het zenuwstelsel chronisch kunnen doen ontsteken. Structurele en functionele fysieke afwijkingen [3] in de hersenen en in het ruggenmerg wijzen op ontregelingen van het controlesysteem van het centrale zenuwstelsel en het overdrachtsysteem [64], die een cruciale rol spelen bij het ontstaan van cognitieve schade en neurologische symptomen [20].

Autopsies van de ruggengraat toonden zenuwontstekingen aan van de zenuwknopen van de ruggenmergszenuwen, die de poortwachters zijn van de perifere zintuiglijke informatie die richting hersenen reist.[Chaudhuri A., Royal Society of Medicine Meeting, 2009]. Bepaalde vloeibare genproteïnen in de medulla spinalis onderscheiden patiënten van gezonde controles en van lijdende aan de ziekte van Lyme na behandeling [65].

Studies naar zenuwindrukken melden onherstelbare puntachtige beschadigingen [66], een vermindering van ongeveer 10% aan volume grijze hersenmassa [67, 68], hypoperfusie (verminderde doorbloeding) [69-74] en te geringe stofwisseling in de hersenstam[1]. Verhoogde niveaus lactaat in de zijholtes hangen samen met een verminderde doorbloeding van de hersenschors, met het disfunctioneren van de mitochondriën en met oxidatieve stress [75].

Uit onderzoek blijkt dat een ontregeling van het centrale zenuwstelsel én het autonome zenuwstelsel de pijnverwerking en het verwerken van binnenkomende zintuiglijke indrukken verandert [48, 61, 76, 77]. Het gevoel van patiënten dat er voor heel eenvoudige mentale opdrachten aanzienlijke inspanning nodig is, wordt ondersteund door studies van hersenscans, die er op wijzen dat de bronactiviteit is verhoogd, en er bij het verwerken van auditieve en ruimtelijke cognitieve informatie meer segmenten van de hersenen worden gebruikt. [78-80]. Een slecht actief geheugen en vermogen de aandacht te concentreren zijn sterk invaliderende symptomen [20, 78, 81].

## **C. Afwijkingen aan het immuunsysteem**

Bij de meeste patiënten begint de ziekte met een acute infectie, gepaard gaand aan griepachtige symptomen en/of problemen met de luchtwegen. Bij subgroepen patiënten is een breed scala aan infecties gemeld, waaronder het aan het xenotrope muriene (i.e. muizen) leukemievirus verwante virus (XMRV) [82] en andere aan het muriene leukemievirus (MLV) verwante virussen [83], enterovirussen [84-86], het Epstein-Barr virus [87], het menselijk herpesvirus 6 en 7 [88-90], chlamydia [91], het cytomegalovirus [92], het parvovirus B19 [93] en Coxiella burnetii (veroorzaker van Q-koorts)[87]. Een chronische ontsteking van de maag met een enterovirus en afwijkende spiegels D-melkzuur producerende bacteriën in het maagdarmkanaal zijn ook onderzocht [85, 94].

Mogelijk brengt de oorspronkelijke ontsteking schade toe aan een deel van het centrale zenuwstelsel en aan het immuunsysteem, waardoor een diepgaande ontregeling en abnormale reacties op infecties plaatsvinden [4]. In publicaties wordt een verminderd functioneren en signalerend vermogen van de natural killer cellen beschreven, afwijkende groeifactor profielen, een verminderd neutrofiel oxidase complex, en een Th1-profiel dat neigt te verschuiven naar een Th2-profiel [4-8, 95, 96].

Een chronische activering van het immuunsysteem [27], toenames van ontstekingscytokines, van genvormen die aanzetten tot ontstekingen [4-8, 97-99], van chemokines en T-cellen, alsmede ontregeling van de antivirale RNase L-kanalen [64, 100-103] spelen mogelijk een rol bij het veroorzaken van griepachtige symptomen, die abnormaal oplaaien als gevolg van een inspanning [5, 95].

## **D. Verstoringen van productie/transport van energie**

Het steeds aanwezige klinische beeld van een intense achteruitgang in energieniveau wijst op ontregeling van de mitochondriën, van de stofwisseling op celniveau en van het ionentransport, en op verstoring van de ionenkanalen [9-11, 103, 104].

Een biochemische positieve feedback cyclus die de NO/ONOO-cyclus wordt genoemd, speelt wellicht een rol bij de instandhouding van de chronische aard van ME, de aanwezigheid van oxidatieve stress

[105-107], verhoging van infectueuze cytokinen [97-99] en mitochondriale verstoring [108-111], en kan een verminderde doorbloeding en vasculopathie [109,110] tot gevolg hebben.

Bevindingen van een 'verkleind hart' met een kleine linker hartkamer en verminderde hartwerking bij subgroepen patiënten [112, 113] ondersteunen eerdere meldingen van verstoring van de werking van het hart en de linker hartkamer [114-116], waardoor aanleg ontstaat voor orthostatische intolerantie [14, 117].

Lage bloeddruk en extreme dagelijkse schommelingen kunnen veroorzaakt worden door abnormale regulering van de bloeddruk [118].

Verandering in beheersing en verminderde productie van cortisol tijdens en vlak na lichaamsbeweging kunnen een rol spelen.

Orthostatische intolerantie houdt verband met functionele verslechtering en ernst van de symptomen [119]. Meetbare vasculaire afwijkingen wijzen erop dat de hersenen een onvoldoende hoeveelheid circulerend bloed ontvangen bij rechtop staan [12, 117], wat nog sterker wordt als men stilstaat, zoals in een rij bij de kassa van een supermarkt.

Significante afname van de variabele hartslag tijdens de slaap houdt verband met slechte slaapkwaliteit en wijst op een ingrijpende staat van nachtelijke sympathische slapeloosheid [120].

## **Toepassing van de criteria**

Diagnostische criteria dienen twee noodzakelijke maar afwijkende doeleinden: allereerst om personen te diagnosticeren in een klinische omgeving en ten tweede om groepen patiënten te kunnen selecteren voor onderzoekstudies.

### **A. Klinische toepassing**

#### 1. Algemene aandachtspunten

- a. Stel vast of patronen van symptoomclusters kloppen met patronen die te verwachten zijn bij een functiestoornis binnen een onderliggend, de symptomen veroorzakend circuit.
- b. Binnen een bepaalde cluster symptomen hebben de symptomen een wisselwerking op elkaar, omdat hun diepliggende causale wortels dezelfde zijn. De relaties tussen de waarnemingen van de patiënt zijn van wezenlijk belang om de interactieve manifestatie van de symptoompatronen boven water te krijgen.
- c. Om de diagnose ME te kunnen stellen, moet de ernst van de gevolgen van de symptomen 50% of meer afname veroorzaken van het activiteitsniveau van vóór de ziekte. Milde vorm: een afname van ongeveer 50% van het activiteitsniveau. Gematigde vorm: grotendeels aan huis gebonden. Ernstige vorm: grotendeels bedlegerig. Zeer ernstige vorm: volledig bedlegerig en hulpbehoevend voor het lichamenlijk functioneren.
- d. De volgorde van de ernst van de symptomen moet periodiek worden vastgesteld om de behandeling gericht toe te kunnen passen en in de gaten te houden.
- e. Subgroepen binnen de criteria: neuro-immune uitputting na inspanning is hét kenmerk bij uitsteking. Indeling in subgroepen volgens de andere patronen van de diagnosecriteria kan nuttig zijn. In die zin dat die subgroep de cluster van de ergste symptomen waaraan een patiënt lijdt vertegenwoordigt: neurologisch, immunologisch, energiehuishouding/transport, of divers (symptomen die wijdverspreid zijn onder alle subgroepen).
- f. Scheidt primaire symptomen van secundaire symptomen en verergerende factoren. Houdt de door het ziekteproces veroorzaakte groepen hoofdsymptomen en de neveneffecten van het omgaan met de ziekte (bv. financiële zorgen) uit elkaar. Bepaal de effecten van en de belasting door triggers en stress-verhogers, zoals een drukke omgeving en blootstelling aan giftige stoffen.

- g. Bepaal de totale ziektelast door bepaling van de ernst van de symptomen, de interactie en het totaaleffect. Neem alle aspecten van het leven van de patiënt daar in mee: lichamelijke, beroepsmatige, opleidingsgerichte, sociale en persoonlijke activiteiten in het dagelijks leven. Patiënten, die prioriteiten stellen in hun activiteiten, kunnen wellicht iets belangrijks wel doen door activiteiten op andere gebieden te stoppen of op een heel laag pitje te zetten.
- h. De ISS (International Symptom Scale) mag geen rol spelen tijdens het eerste klinische onderhoud, want die kan storend werken op het gewicht en de betekenis van de per individuele patiënt bepaalde resultaten. Wordt de ISS periodiek gebruikt, dan kan die helpen om de plaats van de patiënt binnen een groep te bepalen, het behandelprogramma goed toe te passen en het effect daarvan in de gaten te houden.

## 2. Aandachtspunten bij kinderen

- a. Heb zo mogelijk een onderhoud met een jongere waar beide ouders bij zijn, omdat ieder van hen zich misschien verschillende symptomen of voorvallen met een wisselwerking herinnert die kunnen duiden op het begin van de ziekte en op het moment dat die van invloed ging worden op het dagelijkse functioneren.
- b. Je kunt van kinderen niet verwachten dat ze hun functioneren van vóór hun ziek zijn kunnen afzetten tegen hoe ze nu functioneren. Onderzoek de invloed van de ziekte door de hobby's, de opleidings-, sociale en sportactiviteiten die het kind vóór zijn ziekte uitoefende te vergelijken met zijn huidige activiteitsniveau.
- c. Kinderen kunnen geïrriteerd lijken als je hun iets vraagt te doen terwijl ze uitgeput zijn. Aan de andere kant weten zij zich vaak aan te passen aan hun moeheid door te rusten, wat dan weer onterecht kan worden uitgelegd als luiheid.
- d. Schoolvrees: jeugdige ME-patiënten rusten hun meeste buitenschoolse uren, terwijl kinderen met een schoolfobie veel omgaan met anderen en met van alles meedoen. Niettemin kan schoolfobie een bijkomend verschijnsel worden doordat patiënten worden gekoeioneerd of door ME studieproblemen krijgen.
- e. Natuurlijk verloop: kinderen kunnen ernstig ziek worden, maar bij degenen wier symptomen mild of gematigd zijn, is de kans groter dat die afnemen dan bij volwassenen. Maar er kan geen zekere prognose worden gegeven.

## **B. Toepassing bij onderzoek**

Een klinische diagnose moet worden bevestigd, voordat een patiënt nuttige informatie van algemene aard over de ziekte kan leveren. De gegevens die van de patiënten verkregen worden, verschaffen de mogelijkheid tot gecontroleerde en zinvolle observaties, en werpen hypotheses op die getoetst en bevestigd of verworpen kunnen worden.

### 1. Algemene aandachtspunten

- a. Patiënten moeten aan de criteria voor epidemiologische studies voldoen. Als er in een onderzoekstudie bepaalde subgroepen of atypische ME-patiënten meegenomen worden, moet dat duidelijk worden vermeld.
- b. Screening: omdat de cruciale symptomen dwingend zijn, is een juiste selectie van een groep patiënten gewaarborgd. Gebruiksklare sleutelrichtlijnen verhogen de transparantie en de doeltreffendheid van de screening. Het aanbrengen van volgorde in de mate van aanwezigheid van de meest onaangename ziekteverschijnselen kan bij sommige studies nuttig zijn.
- c. Betrouwbaarheid: symptomen moeten niet worden beschouwd als een checklist op zich. De kern van de internationale consensus criteria (ICC) zijn patronen van symptomen, wat de betrouwbaarheid verhoogd. De internationale symptomenschaal (ISS) waarborgt dat vragen consequent worden gesteld en vergroot de betrouwbaarheid van de op verschillende locaties verzamelde data. Voordat patiënten kunnen deelnemen aan een onderzoekstudie moeten zij de ISS invullen.

## 2. Facultatieve aandachtspunten

Het indelen van patiënten in subgroepen, om patiënten met de diagnose ME met elkaar te kunnen vergelijken, kan bij sommige studies nuttig zijn.

- a. Begin van de ziekte: acute ontstekingen of een geleidelijk begin.
- b. De hevigheid van het begin van de ziekte kan een goede aanwijzing zijn voor de ernst tijdens de chronische fase.
- c. Ernst van de symptomen: mild, matig, ernstig, zeer ernstig.
- d. Subgroepen naar criteria: neurologische, immunologische, naar energiehuishouding/transport, of divers (zie bij de klinische toepassing onder de ernst van de symptomen (c) en subgroepen binnen de criteria (e)).

## **Tot besluit**

De internationale consensus criteria verschaffen een raamwerk voor de diagnose ME dat aansluit op de patronen fysieke stoornissen, die naar voren zijn gekomen uit gepubliceerde onderzoeksresultaten en klinische ervaring.

Patronen symptomen werken dynamisch op elkaar in, omdat ze oorzakelijk met elkaar verbonden zijn. Dat is formeel geconstateerd door een aantal onderzoekers dat algemeen aanvaarde meervoudige statistische technieken heeft gebruikt voor het vastleggen van symptoomconstructies, zoals analyses van gemeenschappelijke noemers of van de belangrijkste componenten [121, 122].

Anderen hebben het gebruik van die methodes nog verder doorgevoerd bij de analyse van profielen genetische ziekteverschijnselen [28] en bij het definiëren van subgroepen patiënten [123].

In lijn met die benadering ontwikkelt het panel een internationale consensus symptomenschaal (ICSS), waarin wordt doorgebouwd op voornoemde onderliggende interacties. Maar de precisering van meetbare factoren die het meest met de ziekte te maken hebben, is een noodzakelijke eerste stap bij het vaststellen van een kwantitatieve uitkomst van elk diagnostisch hulpmiddel.

Juist het vaststellen van die criteria was het hoofddoel van dit werkstuk, en wij geloven dat de internationale consensus criteria bij zullen dragen aan de verheldering van de unieke signatuur van ME.

Belangrijk om mee te nemen is dat het accent op dit moment vooral een klinische beoordeling betreft en dat onderzoeksgebieden later geselecteerd zullen worden. Daarom ontwikkelt het panel momenteel Richtlijnen voor artsen, waarin een op de internationale consensus criteria gebaseerd diagnostisch protocol zal zijn opgenomen en ook behandelrichtlijnen die een weerslag zijn van wat we op dit moment weten.

Individuele personen die voldoen aan de internationale consensus criteria, lijden aan myalgische encefalomyelitis, en moeten los worden gekoppeld van de empirische criteria volgens Reeves en van de NICE-criteria voor CVS, het chronisch vermoeidheidssyndroom.

Deze richtlijnen zijn specifiek ontwikkeld voor het gebruik door de eerstelijnsarts, in de hoop dat de snelheid van diagnose en behandeling door eerstelijns medische hulpverleners er door verbetert. Daaruit kan een extra, verkorte versie worden ontwikkeld, die zal zijn gebaseerd op de aan elkaar verwante en onderling verbonden symptomen, om zo tot de formulering van een verkort onderzoeksprotocol te komen.

Het is de eerste keer dat er zowel klinische als pediatrie éen onderzoektoepassingen worden aangevoerd, waardoor het begrip voor myalgische encefalomyelitis zal verbeteren, en er meer internationaal eenduidige diagnoses zullen worden gesteld. Dankzij de verplichte kritieke criteria kunnen er op verschillende locaties vergelijkbare data worden verzameld, wat kan bijdragen aan de ontwikkeling van consistente biomarkers en diepere inzichten in de werking en oorzaken van myalgische encefalomyelitis.

SLEUTELWOORDEN: myalgische encefalomyelitis, chronisch vermoeidheidssyndroom, criteria, definitie, diagnose.

## Financiering

Dit consensusdocument is niet gesponsord. Alle auteurs hebben op vrijwillige basis hun tijd en ervaring bijgedragen, en geen van hen ontving een vergoeding of honorarium.

## Verklaring van afwezigheid van belangenverstrengeling

Alle auteurs hebben openheid van zaken verschaft omtrent mogelijke belangenverstrengelingen, en alle panelleden verklaren dat zij geen enkel tegenstrijdig belang hebben.

## Een woord van dank

Het panel wil graag zijn dankbaarheid uitspreken voor de deelname en de steun van de patiënten en hun families aan alle beschreven onderzoek waarop deze richtlijnen zijn gebaseerd.

## Bijdragende auteurs

**Mederedacteurs - concept, ontwerp van het document en herzieningen:** B.M. Carruthers, M.I. van de Sande.

**Eerste voorstellen en aansluitend kritische reviews:** K.L. De Meirleir, N.G. Klimas, G. Broderick, T. Mitchell, D. Staines, A.C.P. Powles, N. Speight, R. Vallings, L. Bateman, B. Baumgarten- Austrheim, D.S. Bell, N. Carlo-Stella, J. Chia, A. Darragh, D. Jo, D. Lewis, A.R. Light, S. Marshall- Gradisbik, I. Mena, J.A. Mikovits, K. Miwa, M. Murovska, M.L. Pall, S. Stevens.

**Uiteindelijke akkoordbevinding en consensus:** De auteurs kwamen voor het uiteindelijke consensus document tot een 100% consensus. B. M. Carruthers, M. I. van de Sande, K.L. De Meirleir, N.G. Klimas, G. Broderick, T. Mitchell, D. Staines, A.C.P. Powles, N. Speight, R. Vallings, L. Bateman, B. Baumgarten-Austrheim, D.S. Bell, N. Carlo-Stella, J. Chia, A. Darragh, D. Jo, D. Lewis, A.R. Light, S. Marshall-Gradisbik, I. Mena, J.A. Mikovits, K. Miwa, M. Murovska, M.L. Pall, S. Stevens.

**Consensus coördinator:** M.I. van de Sande

## Personalia

*Bruce M Carruthers*, MD, CM, FRCP(C) (coeditor); Independent, Vancouver, B.C., Canada.

*Marjorie I van de Sande*, BEd, GradDip Ed (coeditor); Independent, Calgary, AB, Canada.

*Kenny L De Meirleir*, MD, PhD; Department of Physiology and Medicine, Vrije Universiteit van Brussel, Himmunitas Foundation, Brussel, Belgium.

*Nancy G Klimas*, MD; Department of Medicine ,University of Miami Miller School of Medicine and Miami Veterans Affairs Medical Center, Miami, FL, USA.

*Gordon Broderick*, PhD; Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, AB, Canada.

*Terry Mitchell*, MA, MD, FRCPath; Honorary Consultant for NHS at Peterborough/Cambridge, Lowestoft, Suffolk, United Kingdom.

*Don Staines*, MBBS, MPH, FAFPHM, FAFOEM; Gold Coast Public Health Unit, Southport, Queensland; Health Sciences and Medicine, Bond University, Robina, Queensland, Australia AC.

*Peter Powles*, MRACP, FRACP, FRCP(C), ABSM; Faculty of Health Sciences, McMaster University and St. Joseph's Healthcare Hamilton, Hamilton, ON, Canada.

*Nigel Speight*, MA, MB, BChir, FRCP, FRCPCH, DCH; Independent, Durham, United Kingdom.

*Rosamund Vallings*, MNZM, MB, BS, MRCS, LRCP; Howick Health and Medical Centre, Howick, New Zealand.

*Lucinda Bateman*, MS, MD; Fatigue Consultation Clinic, Salt Lake Regional Medical Center: adjunct faculty – Internal Medicine, Family Practice, University of Utah, Salt Lake City, UT, USA.

*Barbara Baumgarten-Austrheim*, MD; ME/CFS Center, Oslo University Hospital HF, Norway. *David S Bell*, MD, FAAP; Department of Paediatrics, State University of New York, Buffalo, NY.

*Nicoletta Carlo-Stella*, MD, PhD; Independent, Pavia, Italy.

*John Chia*, MD; Harbor-UCLA Medical Center, University of California, Los Angeles; EV Med Research, Lomita, CA, USA.

*Austin Darragh*, MA, MD, FFSEM. (RCPI, RCSI), FRSHFI Biol I (Hon); University of Limerick, Limerick, Ireland.

*Daehyun Jo*, MD, PhD; Pain Clinic, Konyang University Hospital, Daejeon, Korea.

*Don Lewis*, MD; Donvale Specialist Medical Centre, Donvale, Victoria, Australia.

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

*Sonya Marshall-Gradisbik*, PhD; Health Sciences and Medicine, Bond University, Robina, Queensland, Australia.

*Ismael Mena*, MD; Depart. Medicina Nuclear, Clinica Las Condes, Santiago, Chili.

*Judy A Mikovits*, PhD; Whittemore Peterson Institute, University of Nevada, Reno, NV USA

*Kunihisa Miwa*, MD, PhD; Miwa Naika Clinic, Toyama, Japan.

*Modra Murovska*, MD, PhD; A. Kirchenstein Institute of Microbiology and Virology, Riga Stradins University, Riga, Litouwen.

*Martin L Pall*, PhD; Department of Biochemistry & Basic Medical Sciences, Washington State University, Portland, OR, USA.

*Staci Stevens*, MA; Department of Sports Sciences, University of the Pacific, Stockton, CA USA.

## **Bronvermelding** (tussen [ ] in tekst)

Omwille van de grootte van het bestand en de af te drukken hoeveelheid papier is de bronvermelding niet meegestuurd. Zij is op te vragen bij het bestuur van de ME/CVS Vereniging.