

Eindelijk onderzoek naar CVS

Het onderzoek naar het chronisch vermoeidheidssyndroom heeft een hobbelig verleden. Nu lijkt het eindelijk echt uit de startblokken te schieten. 'Over vijf jaar zouden we moeten weten waar het precies misloopt.'

Door Amy Maxmen / Illustraties: Lien Geeroms

Noem een behandeling en de kans is groot dat Elizabeth Allen zich eraan gewaagd heeft. Van acupunctuur, antibiotica en antivirale medicijnen tot Chinese kruiden en cognitieve gedrags-therapie. De 34-jarige advocaat heeft er alles voor over om haar vroegere gezonde zelf terug te vinden. Ze zat in het zwemteam van een prestigieuze Amerikaanse universiteit toen ze veertien jaar geleden getroffen werd door chronische vermoeidheid. Haar zorgvuldig bijgehouden notities bewijzen dat de mysterieuze ziekte veel meer is dan oververmoeidheid. 'Vorig jaar ben ik 117 keer bij de dokter geweest, en heb ik ongeveer 15.000 euro uit eigen zak betaald', vertelt ze.

Al gauw merkte ze tot haar verbazing dat chronische vermoeidheid, ook wel ME/CVS of myalgische encefalomyelitis genoemd, ook voor dokters nog een raadsel is. Ze besloot daar zelf iets aan te

doen. Ze zou meewerken aan elk onderzoek dat haar geschikt vond. Vorig jaar kreeg ze eindelijk die kans. Ze kon deelnemen aan een studie naar het effect van hormonen op vrouwen met ME/CVS.

Na tientallen jaren lijken de smeekbeden van patiënten met chronische vermoeidheid ten langen leste verhoord. De langverwachte belangstelling van het bredere

Hormonen kunnen mogelijk verklaren waarom de ziekte vooral vrouwen treft

wetenschapsveld blijkt uit de tientallen verkennende onderzoeken die lopen. Met de modernste snufjes uit de moleculaire biologie speuren onderzoekers naar verdachte genen, eiwitten, cellen en ziekteverwekkers. Ze hopen een diagnostische test te kunnen ontwikkelen voor ME/CVS, dat mogelijk een verzamelterm is voor uiteenlopende ziekte-

beelden met uiteenlopende oorzaken.

De Amerikaanse federale onderzoeksinstelling NIH (National Institutes of Health) heeft het onderzoek vorig jaar een flinke duw in de rug gegeven. Het maakte meer dan dubbel zoveel geld vrij, van een kleine 5 miljoen euro in 2016 tot goed 12 miljoen euro in 2017.

Een deel daarvan gaat naar vier onderzoekshubs die de komende vijf jaar samen net geen 30 miljoen euro krijgen.

In Europa is er sinds 2015 Euromene, een internationaal netwerk van onderzoekers. Dat moet het onderzoek naar ME/CVS eveneens een boost geven.

Er staat veel op het spel. Controversieel onderzoek ontsiert de wetenschappelijke reputatie van het ME/CVS-wetveld. In 2009 leek er even een spectaculaire doorbraak. Het retrovirus XMRV zou aan de basis liggen van de ziekte. Twee jaar later moest de wetenschap die claim herroepen. En in 2011 en 2013 berichtte een Brits team na een



SAMENGEVAT

ALTIJD MOE

1. Het chronisch vermoeidheidssyndroom is lange tijd afgedaan als een ziekte 'die tussen de oren' zit.
2. Nu is het startschot gegeven voor onderzoek naar verstoringen in het immuunsysteem, de stofwisseling en het hormoonstelsel. Tegelijk kunnen genoomanalyses risicogenen blootleggen.
3. Over vijf jaar hopen experts een veel beter inzicht te hebben in het syndroom, de diagnose beter te kunnen stellen en patiënten eindelijk hoop te kunnen geven op een werkende behandeling.

grootschalig klinisch onderzoek dat lichaamsbeweging en cognitieve gedragstherapie de symptomen van ME/CVS verlichtten. Het Verenigd Koninkrijk, de VS, en ook Nederland en België schreven nationale aanbevelingen uit voor patiënten. Maar rond 2015 begonnen wetenschappers en patiëntenverenigingen openlijk kritiek te spuien op de opzet van het onderzoek. Hoewel de wetenschappers zelf ontkennen dat er ernstige fouten zijn gemaakt, stappen de Britse en Amerikaanse overheid wel af van hun aanbevelingen. Nederland volgde in maart 2018 met de boodschap dat er niet genoeg bewijs is voor de effectiviteit van cognitieve gedragstherapie en lichaamsbeweging. In België ligt de omstrede 'CVS-dokter' Francis Coucke, die zijn patiënten behandelde met dure, alternatieve medicijnen, al jaren onder vuur. In dat vacuüm van kennis moeten patiënten met chronische vermoeidheid hun weg zien te vinden, vertelt Jose Montoya. De expert infectieziekten van de universiteit van Stanford is een van Elizabeth Allens artsen. 'Het onderzoek is te lang blijven hangen in dezelfde methoden', zegt hij. Hij hoopt dat analyses van onder meer het genoom, het proteoom (het geheel van eiwitten in het lichaam) en het metabool (alle producten van de stofwisseling) het tij kunnen keren. 'Pas na de uitvinding van de microscoop vond een Italiaanse micro-

bioloog het verband tussen cholera en de bacteriën die deze ziekte veroorzaken', vertelt hij. 'Wij zitten in hetzelfde schuitje: we hebben nu pas ons equivalent van de microscoop in handen.'

Meer dan vermoeidheid

In de winter van 1984-1985 brak er aan Lake Tahoe, op de grens van Californië en Nevada, een epidemie uit. Honderd zestig Amerikanen bleven kampen met vermoeidheid. Tests op Epstein-Barr, het virus dat de ziekte van Pfeiffer (klierkoorts) veroorzaakt, waren negatief. Vervolgens strandde het onderzoek. Rond 1987 spraken wetenschappers voor het eerst over het chronisch vermoeidheidssyndroom. De media hielden het smalend bij 'de yuppie-griep'. Veel dokters vertelden hun patiënten dat ze een neurose of een depressie hadden. Met andere woorden: het zit tussen de oren.

Toch waren er ook artsen die wel luisterden als hun patiënten hen verzekerden dat er meer aan de hand was. Lichaamsbeweging kan een depressie verlichten. CVS-patiënten hebben er echter niets aan. Integendeel. Velen moeten nadien het bed houden om van de inspanning te bekomen. Sommige patiënten verliezen een of meer-

Vermoedelijk begint de ziekte met een infectie die het immuunsysteem uit evenwicht brengt

dere zintuigen, anderen krijgen last van darmstoornissen of kunnen na verloop van tijd niet meer lopen.

Arts en wetenschapper Anthony Komaroff (Harvard University, VS) begon de ziekte halfweg de jaren 1980 te bestuderen, al raadden zijn collega's het hem stellig af. 'Ik voelde me gesterkt doordat ze me niet konden uitleggen waarom ze zo sceptisch waren', zegt hij. In de jaren 1990 stelde psycholoog Leonard Jason (DePaul University, VS) de epidemiologische basis van ME/CVS in vraag. De officiële definitie omschreef de ziekte als een zeldzaam syndroom dat voornamelijk blanke vrouwen trof. Jason vermoedde dat heel wat gevallen

onder de radar bleven. Hij veronderstelde dat veel patiënten pas van een tweede, een derde of vierde arts de juiste diagnose kregen. Wie zich schaamt voor zijn ziekte, niet uit bed raakt, arm is of niet op ondersteuning kan rekenen, komt er niet toe om de een na de andere expert af te schuimen.

Om die hypothese te staven belde Jasons team dertigduizend willekeurige gezinnen op in Chicago om te polsen of een gezinslid symptomen had van ME/CVS. Met hen deed het ze verdere tests. Dankzij dit en ander onderzoek werd het woord 'zeldzaam' uit de beschrijving van het syndroom geschrapt. Terecht. Volgens schattingen uit 2015 lijden 836.000 tot 2,5 miljoen Amerikanen aan chronische vermoeidheid. In Europa gaat het om 730.000 tot 4,1 miljoen mensen. De schattingen lopen sterk uiteen, want er is geen eensluidende methodiek om de diagnose te stellen.

Mensen met ME/CVS zijn eigenlijk nog steeds onzichtbaar. Velen zijn door minstens één arts afgewimpeld, en ook in de samenleving kunnen ze op weinig begrip rekenen. Britse patiëntenverenigingen hekelen dat de overheid ME/CVS als een puur psychologische aandoening behandelt, een houding die ze deels wijten aan de betwiste studie die pleitte voor lichaamsbeweging en cognitieve gedragstherapie.

De stress van de ziekte en het gevoel niet ernstig genomen te worden dragen er mogelijk toe bij dat CVS-patiënten tot zeven keer vaker zelfmoord plegen, zo vermoeden epidemiologen. Zo'n tragedie staat Montoya op het netvlies gebrand. Tien jaar geleden hield hij op Stanford een halve dag per week consultaties voor patiënten met ME/CVS. Op een zekere dag kreeg hij een huilende vrouw aan de lijn. Haar 45-jarige dochter had bij hem op consultatie willen komen, maar zijn agenda was al jaren op voorhand volgeboekt. In haar afscheidsbrief vroeg ze om haar hersenen aan hem te schenken, voor het onderzoek. 'Ik voel me zo schuldig. Ik had toentertijd jarenlang honderden patiënten op de wachtlijst', vertelt Montoya.

Verstoord immuunsysteem

Tegenwoordig is Montoya's kliniek elke werkdag open. Hij onderzoekt

verschillende sporen. In de hormoonstudie waaraan Elizabeth Allen meewerkt, hoopt hij hormonale afwijkingen bloot te leggen bij mensen met ME/CVS. Het hormoonstelsel zou kunnen verklaren waarom de ziekte meer vrouwen dan mannen treft. Montoya vermoedt echter dat ME/CVS begint met een infectie die het immuunsysteem uit evenwicht brengt.

Besmetting met een virus, parasiet of bacterie lokt een ontstekingsreactie uit. Dat gebeurt wanneer bepaalde eiwitten op de ziekteverwekkers een alarmbelletje doen rinkelen bij de receptoren op de T-cellen. Ze vermenigvuldigen zich en geven het startschot voor een ontstekingsaanval. Daartoe worden B-cellen aangemaakt, een ander soort immuuncellen dat antilichamen produceert.

De afgelopen jaren zijn aanwijzingen gevonden dat de immuunrespons bij ME/CVS verstoord kan zijn. In juni van vorig jaar tekenden Montoya en zijn collega's abnormale waarden op voor 17 cytokines. Waarom die immuun-eiwitten er anders uitzien bij chronische vermoeidheid, en waardoor de ontstekingsrespons wijzigt, is nog niet bekend. Mogelijk zien de T-cellen lichaamseigen eiwitten aan voor indringers, net als bij sommige auto-immuunziekten. De B-cellen scheiden dan antilichamen uit die de eigen lichaamscellen onder vuur nemen.

Een toevallige ontdekking onderbouwt die hypothese. In 2008 kreeg een patiënt met een lymfekliergezwel in het universitaire ziekenhuis van het Noorse Bergen rituximab toegediend, een antilichaam dat de B-cellen doodt. Toen zijn oncoloog, Øystein Fluge, hoorde dat de man ook minder last had van chronische vermoeidheid, startte hij een placebo-gecontroleerd experiment met dertig ME/CVS-patiënten (die geen kanker hadden). De proefpersonen gingen er inderdaad op vooruit. Toen dat fantastische nieuws bekend raakte, werd Fluge overspoeld met e-mails van kandidaat-proefpersonen voor verdere tests. Overal ter wereld smeekten artsen om de experimentele therapie.

Het was dan ook een bittere pil toen Fluge in oktober vorig jaar de data bekeek van een nieuwe klinische proef met 151 patiënten. Rituximab bleek niet beter dan de placebo. Misschien

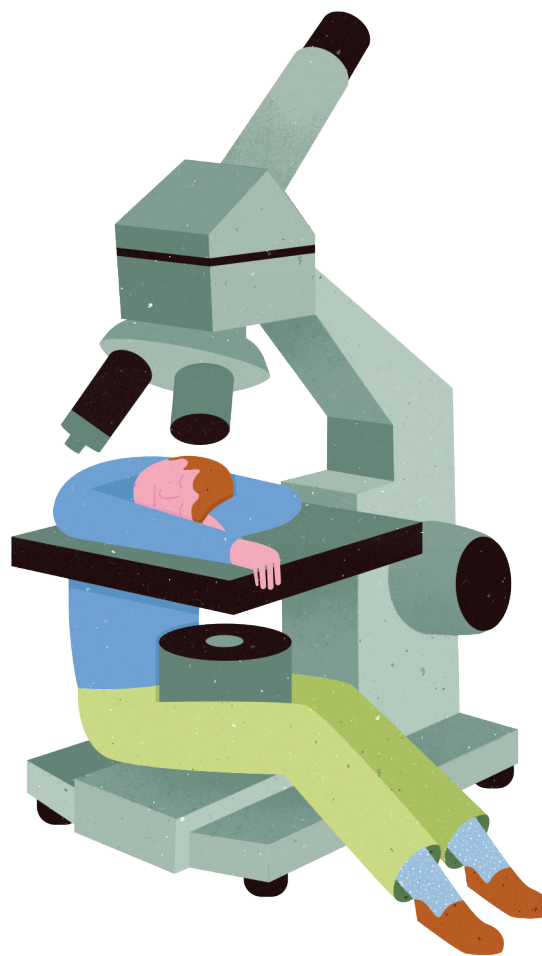
brengt verdere analyse aan het licht dat een kleine subgroep wel baat heeft bij het medicijn. Fluge en zijn collega's, en tal van anderen met hen, vermoeden dat er meerdere ziekten vallen onder de noemer ME/CVS, met verschillende oorzaken en mechanismen. Wat helpt voor de ene patiënt, is dus niet per se doeltreffend voor de andere. Misschien komen we dus pas een stap verder zodra we de verschillen tussen patiënten scherp hebben.

De mislukte proef toont in elk geval aan dat auto-immuniteit wellicht niet de hoofdoorzaak is, zegt immunoloog Derya Unutmaz van het Jackson Laboratory for Genomic Medicine in de VS. Volgens hem ligt de verklaring voor de ontstekingsrespons in een ander deel van het immuunsysteem. Hij richt zich op het mechanisme dat de T-celrespons reguleert en dat de aanval afblaast op onschadelijke virussen, schimmeldeeltjes of andere onschuldige prikkels. 'Dat rituximab niet werkt, is een zware klap voor patiënten, maar dat het experiment is uitgevoerd is op zich een belangrijke stap', verzekert ze. 'Nu dat van de baan is, kunnen we in andere richtingen denken.'

De invloed van bacteriën en genen

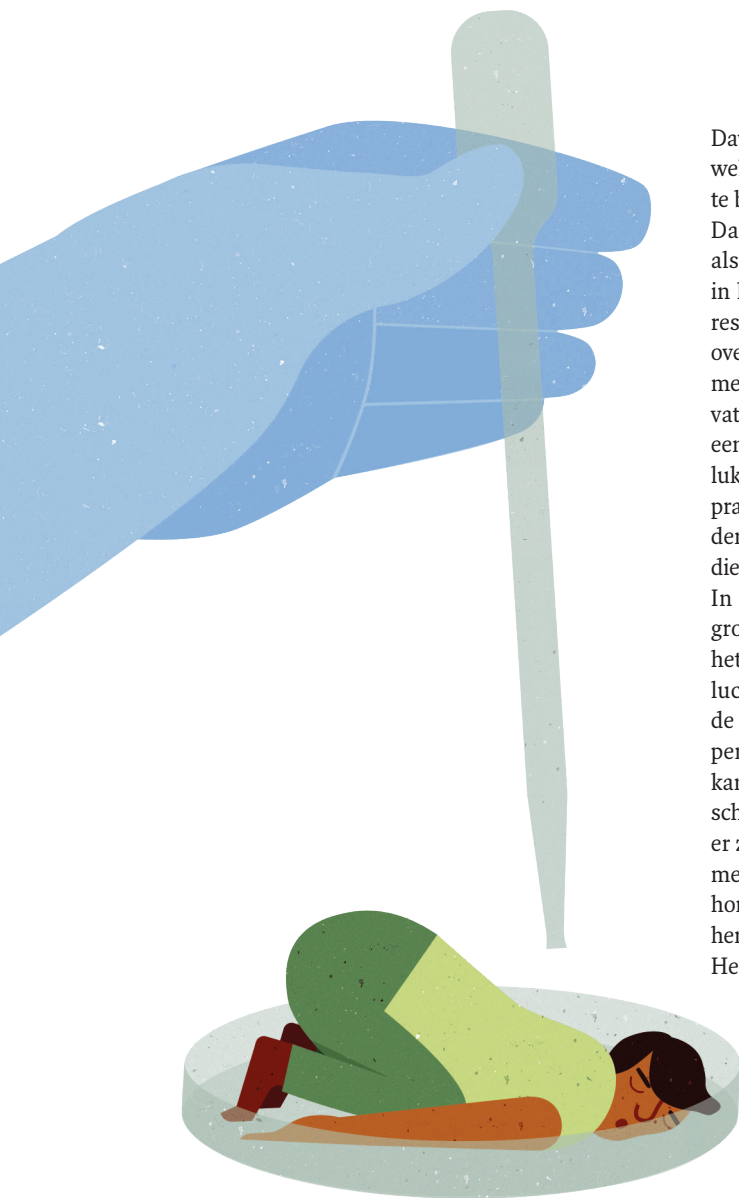
Decennialang al duurt de strijd van belangenverenigingen om erkenning van het chronisch vermoeidheidssyndroom. Tot enkele jaren geleden lag de focus van het onderzoek vooral op het psychische. De kentering kwam in 2015, na een analyse van meer dan negenduizend wetenschappelijke artikels door de Amerikaanse gerenommeerde non-profit National Academy of Medicine (NAM). 'De belangrijkste boodschap van dit rapport', concludeerden de auteurs, 'is dat ME/CVS een ernstige, chronische, complexe en systemische ziekte is.' Kort nadien kondigde de Amerikaanse NIH aan basisonderzoek te zullen steunen naar de biologische mechanismen achter het syndroom.

Het onderzoekscentrum Research Triangle Institute heeft de opdracht gekregen alle onderzoeksdata samen te brengen. Ook Derya Unutmaz is bij de gelukkigen. Hij krijgt een subsidie van tien miljoen dollar. Samen met microbiologen wil hij de lichaamsbacteriën



in kaart brengen en wat er gebeurt als de balans in dat microbiom verandert. Welk effect heeft dat bijvoorbeeld op de hoeveelheid glucose, die op zijn beurt weer de ontstekingsreactie kan beïnvloeden? Het werk staat nog in de kinderschoenen, geeft Unutmaz toe. De nieuwe data die het oplevert, kunnen hopelijk helpen om de theorieën scherper te stellen. 'We weten niet wat we niet weten van deze ziekte.'

Ook wetenschappers aan Columbia University en Cornell University voeren met steun van de NIH soortgelijk onderzoek uit, bovenop onderzoek naar de ontstekingsreactie in de hersenen. In december heeft de Open Medicine Foundation, een Californische liefdadigheidsorganisatie, aangekondigd een onderzoekscentrum voor ME/CVS onder zijn leiding te zullen financieren. Het centrum, waar onder meer biochemicus Ronald Davis (Stanford University) zijn schouders onder zet, wil het genoom analyseren van twintig mensen met ernstige chronische vermoeid-



heid en dat van hun familieleden. De onderzoekers hopen zo een genetische aanleg bloot te leggen.

Een ander project van het centrum draait rond de ontwikkeling van de eerste diagnostische test voor ME/CVS. Een toestelletje met 2.500 elektroden meet de elektrische weerstand in immuuncellen en bloedplasma. Toen Davis bloedmonsters van patiënten blootstelde aan zout verraadde de chip dat het bloed minder goed herstelde dan dat van gezonde volwassenen. Davis wil echter geen conclusies trekken voor hij in een groter onderzoek duidelijke en statistisch significante effecten heeft vastgesteld. 'Bij XMRV is veel te snel victorie gekraaid,' vertelt hij. 'Als iets ons van onze sokken blaast, zit er vaak een geurtje aan.'

Davis weet maar al te goed hoe afschuwelijk ME/CVS is. Hij begon de ziekte te bestuderen toen zijn zoon, Whitney Dafoe, ernstig ziek werd. Dafoe nam als proefpersoon deel aan onderzoek in het centrum van zijn vader en correspondeerde hier geregeld per e-mail over. Na verloop van tijd schreef hij niet meer in volzinnen. Sms-berichtjes bevatten niet meer dan een J voor 'ja' of een N voor 'nee'. Tot ook dat niet meer lukte. Dafoe is nu 34 en kan niet meer praten. Hij communiceert met zijn ouders met kleine gebaren, zoals hartjes die hij uit vellen keukenrol scheurt.

In het kantoor van Davis hangt een grote foto van zijn zoon. Hij staat op het strand, en gooit beide armen in de lucht. Davis nam de foto op een van de laatste dagen dat zijn zoon kon lopen. 'Nu kan hij niet meer praten, hij kan niet naar muziek luisteren en niet schrijven. Hij ligt de hele dag in bed. En er zijn duizenden patiënten zoals hij - mensen die er als de dood voor zijn te horen te krijgen dat er niets mis is met hen', vertelt Davis.

Het diagnosetoestel kan wat hem betreft niet snel genoeg klaar zijn.

Daarnaast zoekt hij in bloedmonsters naar eiwitten en genetische afwijkingen die als biomerkers kunnen dienen.

Het gebrek aan duidelijke criteria voor een diagnose vormt een grote handicap, ook bij klinische proeven.

Op het juiste spoor

Dat ME/CVS een biologische oorzaak kan hebben, en dus niet louter tussen de oren zit, dringt langzaam maar ook in de rest van de maatschappij door. Een NHS-expertpanel pleit er in een rapport voor meer rekening te houden met de recente biologische modellen op basis van meetbare fysiologische afwijkingen. In Nederland kwam begin maart een nieuw advies uit rond CVS. Dat erkent dat ME/CVS een 'multisysteemziekte' is waarbij het immuunsysteem, het metabole en het cardiovasculaire systeem, het centrale zenuwstelsel, het neuro-endocriene systeem, het microbiom en het genoom een rol kunnen spelen. Omdat er voorlopig geen effectieve behandeling bestaat, adviseert de Nederlandse gezondheidsraad

artsen om de ziekte serieus te nemen en samen met hun patiënt een behandeling te bespreken.

België hanteert een advies uit 2008, dat nog steeds cognitieve gedragstherapie en lichaamsbeweging naar voren schuift. Er is voorlopig geen herziening gepland, klinkt het desgevraagd bij de Hoge Gezondheidsraad.

Ondanks het hobbelige parcours en het lange wachten loopt het wetenschappelijke proces volgens velen zoals het hoort: kritisch en open. Over vijf jaar zouden we moeten weten waar het bij mensen met chronische vermoeidheid precies fout loopt in het immuunsysteem, de stofwisseling, het hormoonstelsel en het zenuwstelsel. Misschien kunnen we zelfs een genetische aanleg blootleggen. Dat alles brengt ons een stap dicht bij een diagnostische test en - uiteindelijk - een doeltreffende behandeling.

Ook Elizabeth Allen beseft dat er nog een lange weg af te leggen is. Voor haarzelf hoopt ze niet op beterschap. Ze wil vooral dat de jongere generatie op zijn minst de complete ontreddering bespaard blijft die zij voelde toen haar lichaam plots dienst weigerde. 'Ik weet hoeveel tijd wetenschap vraagt', zegt ze. 'Ik ga proberen te doen wat ik maar kan om dat proces zoveel mogelijk vooruit te stuwen.'**P&B**

DE AUTEUR

AMY MAXMEN is een Amerikaanse wetenschapsjournalist. Ze schrijft over evolutie, geneeskunde, beleid en wetenschappers.

Copyright Nature Publishing Group

MEER OVER DIT ONDERWERP

Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an illness. Institute of Medicine, National Academies Press, 2015.

Suicide Risk in People with Chronic Fatigue Syndrome. Nav Kapur in *The Lancet*, 2016.

Cytokine Signature Associated with Disease Severity in Chronic Fatigue Syndrome Patients. Jose Montoya in *PNAS*, 2017.

Benefit from B-Lymphocyte Depletion Using the Anti-CD20 Antibody Rituximab in Chronic Fatigue Syndrome. A double-blind and placebo-controlled study. Øystein Fluge in *PLOS One*, 2011.