

# Erkenning, onderzoek en respect: een agenda voor verandering voor ME

## Samenvatting

In dit document presenteren we een internationale wetenschappelijke standpuntbepaling met betrekking tot Myalgische Encefalomyelitis (ME), als basis voor de wereldwijde belangenbehartiging, die wordt geleid door de International Alliance for ME en daaraan verbonden personen, en nationale professionele organisaties.

Deze bouwt voort op nationale rapporten uit de VS (National Academy of Medicine, 2015<sup>1</sup>, Nederland (de Gezondheidsraad, 2018) en het wereldwijde verkennende onderzoeksrapport in het VK (Radford & Chowdhury, 2016).

Onze doelstellingen zijn driedig:

1. een overzicht verschaffen van ME en de ziektelast (pagina 1 tot 7)
2. wijzen op hindernissen voor de vooruitgang van onderzoek op het gebied van ME (pagina 8 tot 10)
3. een agenda voorstellen ten behoeve van verandering (pagina 10 tot 11)

Hiermee laten we zien waarom we de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) vragen om een leidende rol te gaan spelen ten behoeve van mensen die wereldwijd leven met ME, die nog steeds slechte toegang tot gezondheidszorg en ondersteuning hebben.

We vragen de WHO om:

1. ME te erkennen als een “ernstige, chronische, complexe en multisysteemziekte die frequent en dramatisch de activiteiten beperkt van patiënten die getroffen zijn door de ziekte” (National Academy of Medicine, 2015)
2. Een rapport te schrijven dat de huidige biomedische kennis over ME en barrières identificeert ten aanzien van vooruitgang van erkenning, onderzoek, klinische zorg en ondersteuning
3. maatregelen aan te nemen om de barrières aan te pakken die in het rapport hieronder worden geïdentificeerd, en daarmee een wereldwijde en gecoördineerde volksgezondheidsreactie verschaffen op ME



---

<sup>1</sup> Voorheen bekend als het Institute of Medicine (IOM)

4. Het gebruik aan te moedigen van definities die de kenmerkende symptomen van ME vereisen om de kwaliteit van biomedisch onderzoek te vergroten en het proces te bespoedigen
5. Zich ervan te verzekeren dat de ziekte niet verwijderd wordt uit het neurologische hoofdstuk van de ICD-11, totdat nader onderzoek de wetenschappelijke basis voor die wijziging verschaft.

Dit document is ondertekend en wordt ondersteund door de personen die worden opgenoemd op pagina 12 en verder.

## Wat is ME?

ME is een ernstige, chronische en fluctuerende ziekte die veel van de systemen in het lichaam treft en invaliderende symptomen veroorzaakt die het leven van een persoon significant beperken. Het diagnosticeren van de ziekte blijft een uitdaging en er zijn geen goedgekeurde behandelingen voor ME. ME is een niet-overdraagbare ziekte en terwijl de oorzaken ervan tot op heden onbekend blijven, worden in vele gevallen de symptomen mogelijk uitgelokt door infectie (National Academy of Medicine, 2015).

Er blijft een gebrek aan consensus binnen het onderzoek en de patientengemeenschap over termen zoals ME, CVS, ME/ CVS en recenter Systemic Exertion Intolerance Disorder (SEID) [Systemische Inspanningsintolerantieziekte]. ME is niet hetzelfde als chronische vermoeidheid, hetgeen een symptoom is dat voorkomt bij een groot aantal andere ziekten. De term SEID werd aanvankelijk voorgesteld in de VS (National Academy of Medicine, 2015), maar is niet overgenomen door de regering van de VS. Ten behoeve van deze verklaring is de term ME gebruikt.

## Wie wordt getroffen?

ME is een wereldwijde ziekte, die mensen treft van alle leeftijden en alle socio-economische en etnische achtergronden. Het treft drie tot viermaal zoveel vrouwen dan mannen (National Academy of Medicine, 2015; Faro et al, 2015). Het begin van de ziekte kent een piek bij 10 tot 19 jaar en 30-39 jaar (Bakken et al, 2014), met een gemiddelde leeftijd van 33 jaar bij aanvang (National Academy of Medicine, 2015). Hoewel meer mensen die gediagnosticeerd worden, Kaukasisch zijn, is het mogelijk dat de ziekte vaker voorkomt in minderheidsgroepen (Jason et al., 2011) en in lagere sociaal-economische groepen (Jason et al., 1999).

Er zijn geen routinematig gerapporteerde incidentiepercentages bekend in eender welk land. Zoals hieronder wordt geschetst, zijn er variaties in prevalentiecijfers, die naar verwachting veroorzaakt worden door verschillen in studieontwerp en gevaldefinities die werden gebruikt (die aanzienlijk variëren). De percentages variëren aanzienlijk, met een geschatte prevalentie van 0.1% op basis van de Canadese<sup>2</sup> definitie (Nacul et al, 2011b), 0.4 tot 3.7% op basis van de

---

<sup>2</sup> Carruthers BM, Anil Kumar J, De Meirleir KL, et al. (2003) 'Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols', Journal of Chronic Fatigue Syndrome, 11(2), pp. 7-115.

Oxford-definitie<sup>3</sup>, en 0.1 tot 6.4% op basis van de Fukuda-definitie<sup>4</sup> (Brurberg et al., 2014). Bovendien merken de Internationale Consensuscriteria (Carruthers et al., 2011) op dat de Amerikaanse Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de prevalentie “tienmaal” hoger inschatten, van 0.24% op basis van de Fukuda-criteria tot 2.54% op basis van de Reeves-criteria<sup>5</sup>.

Er bestaan variaties in prevalentiepercentages voor kinderen, hoewel de bovengenoemde uitdagingen verergerd worden door het gebruik van zelfgerapporteerde data en studies, waarbij een kind slechts drie maanden of meer vermoeidheid ervaarde. Dit betekent dat de prevalentiepercentages waarschijnlijk nog minder accuraat zijn dan die voor volwassenen. Pediatrische ME werd ingeschat door onderzoekers in populaties in het VK, Nederland en de VS met prevalentiepercentages variërend van 0,03% tot 1,9% (Collin et al., 2016; Chalder et al., 2003; Crawley et al., 2011; Farmer et al., 2004; Jordan et al., 2006; Rimes et al., 2007; Nihof et al., 2011). Een recente pediatrische studie in China (Shi et al., 2018) identificeerde een prevalentiepercentage van 0,9%.

Gezien de significante variaties in prevalentiepercentages door verschillen in studieontwerp en toegepaste gevalsdefinities, kan het conservatievere bereik van 0,1% - 0,42% (Nacul et al., 2011b; Jason et al., 1999) worden toegepast om wereldwijde schattingen van mensen met ME te doen. Uitgaande van een wereldwijde populatie van 7,6 miljard (Verenigde Naties, 2017), geeft dit een bereik tussen 7,6 en 34,96 miljoen mensen.

### Wat zijn de symptomen?

ME is een heterogene multisysteemziekte. Zoals gesteld door de National Academy of Medicine en vereist in de recentere definities, is het definiërende kenmerk van de ziekte postexertionele malaise (PEM), gedefinieerd als de vaak "uitgestelde en langdurige verslechtering van symptomen en verlies van uithoudingsvermogen na fysieke, cognitieve of emotionele activiteit, wat leidt tot een afname van functionele mogelijkheden" (Carruthers et al., 2003).

Het ontstaan van PEM kan een dag of langer vertraagd zijn, de symptoomernst en duur staan vaak niet in verhouding tot de activiteit, en terugkeren naar het voorgaande niveau kan dagen, weken of langer duren. Zo kan bijvoorbeeld de trap afgaan ertoe leiden dat iemand de rest van de dag of langer in bed moet blijven.

Maes et al. (2012) stellen dat er sprake is van verschillende profielen van biologische markers voor patiënten die voldoen aan de Fukuda-criteria met PEM, in vergelijking met degenen zonder PEM. Meer recente studies stellen vast dat PEM een 10,4 maal zo grote kans geeft om verband te houden met ME dan bij de controles (Brown & Jason, 2018) en Chu et al. (2018), beschrijven verder symptomen en timing in verband met PEM.

---

<sup>3</sup> Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE, et al. (1991) 'A report – chronic fatigue syndrome: guidelines for research. J R Soc Med, 84(2), pp. 118–121.

<sup>4</sup> Fukuda K, Straus SE, Hickie I, et al. (1994) 'The Chronic Fatigue Syndrome: A Comprehensive Approach to its Definition and Study', Annals of Internal Medicine, 121, pp.

<sup>5</sup> Reeves WC, Wagner D, Nisenbaum R et al. (2005) 'Chronic fatigue syndrome – a clinically empirical approach to its definition and study', BMC Med; 3:19.

Andere symptomen kunnen o.a. zijn: voortdurende griepachtige symptomen (keelpijn, gezwollen en/of gevoelige lymfeklieren), niet-verkwikkende slaap, cognitieve disfunctie (soms 'brainfog' genoemd), immuundisfunctie, pijn, overgevoeligheid voor licht, geluid en/of aanraking, orthostatische intolerantie, maag- en darmproblemen en een aantal andere symptomen.

#### Wat is de ziektelast?

Ten minste een op de vier mensen is zo ernstig ziek dat ze huisgebonden, en vaak bedgebonden zijn (Pendergrast et al, 2016; Marshall et al, 2011; National Institutes of Health, 2011; Shepherd and Chaudhuri, 2001). Een Japanse enquête onder patiënten (Shinohata, 2015), waartoe het Japanse ministerie voor Gezondheid, Werk en Welzijn opdracht gaf, vond dat 30% van de mensen ernstig ziek was.

ME is minstens even invaliderend als multiple sclerose, systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis, aangeboren hartfalen en andere chronische aandoeningen (Komaroff et al, 1996). Onderzoek naar de levenskwaliteit suggereert dat iemand met goed gekarakteriseerde ME een hogere gemiddelde invaliditeit ervaart, dan degenen met een scala aan ziekten, waaronder diabetes type 2, aangeboren hartfalen, rugpijn/ischias, longziekte, osteoartritis, multiple sclerose en zelfs de meeste vormen van kanker (Hvidberg et al, 2015; Twisk, 2014; Nacul et al, 2011a; Jason & Richman, 2008). Mensen met ME zijn "meetbaar geïnvaleerder" dan degenen met MS, werken minder uren en hebben een lager inkomen (Kingdon et al., 2018).

Veel mensen rapporteren significante hindernissen in het toegang krijgen tot allerlei vormen van ondersteuning en gezondheidszorg en dit heeft substantiële implicaties voor gezondheid en financiën (Lin et al, 2009; Thanawala & Taylor, 2007). ME-symptomen zijn ernstig invaliderend en hebben invloed op het vermogen om halftijds of voltijds te kunnen werken of naar school te gaan (Action for ME, 2014; Crawley et al., 2011; Taylor & Kielhofner, 2010; Solomon et al., 2003; Twemlow et al., 1997). Verder moeten gezinsleden soms noodgedwongen hun eigen opleiding of job opgeven om te zorgen voor de persoon met ME.

Een significant aantal mensen met ME is niet in staat te werken als gevolg van de ziekte. De Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in de VS rapporteerden bijvoorbeeld dat slechts 25% van de mensen in hun vijf jaar durende multicentrische studie in staat was te werken (Unger et al., 2016). Er is geen universele overeenstemming met betrekking tot de kost voor de wereldeconomie, maar er zijn landenspecifieke schattingen gemaakt, waaronder ten minste 3,3 miljard Britse Ponden in het VK (2020 Health, 2017), en 17 tot 24 miljard dollar in de VS (National Academy of Medicine, 2015). De schattingen in de VS omvatten zowel medische kosten als verlies aan productiviteit.

De prognose kan slecht zijn, patiënten blijven jarenlang of zelfs decennialang ziek. Studies naar natuurlijk verloop en prognose zijn beperkt, maar een review door Cairns en Hotopf (2005) rapporteerde een mediaan volledig herstelpercentage van 5%.

## Hoe wordt ME behandeld?

Er is geen farmaceutische behandeling specifiek goedgekeurd voor ME en geen genezende behandeling, ondanks de inspanningen van toegewijde wetenschappers en klinici van over de hele wereld om het veld vooruit te brengen. Medicijnen die toegelaten zijn voor andere indicaties worden soms “off-label” gebruikt als een ziektemodificerende behandeling, maar nog vaker om symptomen en comorbiditeiten te behandelen.

Gedurende een aantal jaren zijn twee gedragsmatige benaderingen - cognitieve gedragstherapie (CGT) en graduele oefentherapie (GOT) - in veel landen aanbevolen als veilige en effectieve behandelingen voor ME/CVS (Wilshire et al., 2018). Deze behandelingen zijn gebaseerd op de theorie dat de verzwakking van de ziekehet gevolg is van deconditionering, hetgeen het resultaat is van een angst voor activiteit, focussen op symptomen en contraproductieve gedachten.

De grootste studie die dit ondersteunde, was de PACE-studie (White et al, 2011), een gerandomiseerde gecontroleerde studie die 59 tot 61% verbetering en 22% herstel aangaf voor patiënten die CGT en/of GOT volgden, in vergelijking met adaptieve pacing met of zonder standaard medische zorg (White et al, 2013). Een Cochranereview (Larun et al., 2017) stelde vast dat “bewijs van matige kwaliteit aantoonde dat oefentherapie effectiever was in het verminderen van vermoeidheid, in vergelijking met ‘passieve’ behandeling of geen behandeling. Oefentherapie had een positief effect op het dagelijks fysiek functioneren van mensen, slaap en de zelfbeoordeelde algehele gezondheid.”

De bewijsreview uit 2014 door het Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) in de VS vond eveneens dat GOT “metingen van vermoeidheid, functioneren en klinische globale indruk van verandering verbeterde, in vergelijking met controles” (Smith et al, 2014). Maar net als bij Cochrane omvatte deze review studies die de Oxford-definitie gebruikten, waarvan de AHRQ zei dat deze patiënten kon insluiten met andere vermoeidheidsziektes. In 2016 voerde AHRQ een heranalyse uit, met uitsluiting van de Oxford-studies, en vond onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van GOT (Smith et al., 2016), en merkte hierbij op dat er een “flagrant gebrek” was aan studies die definities gebruiken die hoofdkenmerken vereisen zoals PEM.

Verder heeft een heranalyse van de data uit de studie gevonden dat de originele studie de procedures in het protocol niet consistent volgde, dat in feite de percentages voor herstel consistent laag waren en niet significant verschilden tussen de behandelgroepen onderling, en dat “de matige behandelresultaten verkregen uit zelfrapportagemetingen in de PACE-studie niet hoger zijn dan wat redelijkerwijs voor rekening komt van vooringenomenheden in deelnemersrapportage” (Wilshire et al, 2018)

Meer dan 110 internationale onderzoekers en klinici hebben sindsdien naar The Lancet geschreven, die de PACE-paper publiceerde, en verzochten om “opdracht te geven tot een onafhankelijke heranalyse van de studiedata op individueel niveau, met gepaste gevoeligheidsanalyses, door zeer gerespecteerde reviewers met uitgebreide expertise op het gebied van statistiek en studieontwerp” (Tuller et al., 2018).

De CDC stellen dat “ME/CVS een biologische ziekte is, geen psychische stoornis” (CDC, 2018) en heeft haar aanbeveling verwijderd dat ME-patiënten behandeld moeten worden met CGT en GOT. Het Britse National Institute for Health and Care Excellence (NICE) beoordeelt de richtlijn voor ME uit 2007 opnieuw (NICE, 2017).

In plaats van CGT en GOT weten we dat ziektedeskundigen aanbevelen dat patiënten hun activiteiten zo beheren dat ze binnen hun ‘energie-enveloppe’ blijven om terugvallen te vermijden en mogelijk langdurige verslechtering door PEM. Ze bevelen ook farmaceutische en niet-farmaceutische therapieën aan om de symptomen te behandelen, die de levenskwaliteit kunnen helpen verbeteren.

### Pathofysiologie van de ziekte

De oorzaak van ME is nog niet bekend, wat geen verrassing is gezien het gebrek aan investeringen in biomedisch onderzoek. Het rapport van de National Academy of Medicine (2015) verschaftte echter substantieel bewijs van neurologische, immunologische en autonome en energiemetabolische stoornissen.

Bewijs dat wijst op neurologische stoornissen omvat: afname van het volume grijze stof, afname van de bloedstroom naar de hersenen, toename van lactaat in de hersenen, afwijkende MRI en EEG, bewijs van autonome disfunctie, aanwezigheid van abnormale eiwitten in het ruggenmergvocht, neuro-endocriene disfunctie, neurocognitieve veranderingen waaronder stoornissen in aandacht, geheugen en reactietijd (Konaroff & Cho, 2011; Komaroff, 2018b) en beperkte functionele connectiviteit in de hersenen (Komaroff et al, 2018a).

Studies hebben sinds lange tijd opgemerkt dat vele gevallen volgden op een infectie en immunologische afwijkingen lieten zien die een geactiveerd immuunsysteem suggereren. Dit omvat verminderde NK-celfunctie, verhoogde virale titers, verhoogde cytokines die verband houden met ziekte-ernst, verschillen in cytokines in ruggenmergvocht en een immunreactie volgend op inspanning, anders dan die wordt gezien bij gezonde patiënten (National Academy of Medicine, 2015; Komaroff 2018b). Hoewel deze niet specifiek zijn goedgekeurd voor ME, hebben sommige patiënten verbetering gemerkt met antiviralen (National Academy of Medicine, 2015) en het experimentele, immuunmodulerende Rintatolimod (Ampligen) (Smith et al., 2014). Recent onderzoek heeft de aanwezigheid aangetoond van neurale adrenerge antilichamen (Loebel et al, 2016) en verbetering na plasmaferese (Scheibenbogen et al, 2018).

Er zijn ook afwijkingen gerapporteerd in energiefysiologie en metabolisme. Metabolomicastudies hebben verstoorde metaboliëtenprofielen gerapporteerd bij ME (Naviaux et al., 2016; Germain et al., 2016). Studies die gebruik maken van een tweedaagse cardiopulmonaire test, hebben een verminderd aerob energiemetabolisme aangetoond en een verlaagde anaerobe drempel die verband houden met het belangrijkste kenmerkende symptoom van PEM (National Academy of Medicine, 2015; Keller et al, 2014; Snell et al, 2013). Mensen met ME kunnen hun prestatie niet reproduceren op een maximale inspanningstest 24 uur later, ondanks maximale inzet, in tegenstelling tot gezonde controles, gedeconditioneerd personen (National Academy of Medicine, 2015), mensen met cardiopulmonaire ziektes (Keller et al, 2014), mensen met multiple sclerose (Hodges et al,

2017). Dit suggereert dat de theorie die ten grondslag ligt aan CGT- en GOT-studies, dat de beperkingen van ME een resultaat zijn van deconditionering, foutief is.

Er is bewijs dat ME zich kan ontwikkelen na een reeks bacteriële infecties (Hickie et al., 2006; National Academy of Medicine, 2015) en enig bewijs voor het ontwikkelen van een vermoeidheidssyndroom na infectieuze mononucleose [klierkoorts] (Katz, 2009).

Studies hebben ook significante heterogeniteit aangetoond bij goed gekarakteriseerde patiënten. Zo zijn er bijvoorbeeld verschillende graden van ernst, waarbij sommige patiënten in staat zijn om te werken en anderen uitgebreide zorg nodig hebben. Hornig et al. (2015) toonden verschillen aan in cytokines gebaseerd op de ziekteduur. Naviaux et al. (2016) toonden verschillen aan in metabolica op basis van geslacht, terwijl gespecialiseerde artsen subgroepen hebben opgemerkt die verschillend reageren op behandelingen. De aanwezigheid van comorbiditeiten kan ook de presentatie van de ziekte beïnvloeden (National Academy of Medicine, 2015).

### Ziekteclassificatie

De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) voegde ME toe aan het neurologische hoofdstuk van de International Classification of Diseases (ICD) in 1969. In de ICD-10 is ME een inclusie-term onder postviraal vermoeidheidssyndroom (code G93.3). Na twee uitbraken halverwege de jaren tachtig van de vorige eeuw, ontwierp de VS de alternatieve term “chronisch vermoeidheidssyndroom,” die door de WHO werd toegevoegd aan de ICD-10 en werd geïndexeerd onder “postviraal vermoeidheidssyndroom.” In hun versie van de ICD-10 (de ICD-10-CM) classificeerde de VS CVS opnieuw als equivalent van het symptoom van “chronische vermoeidheid, niet gespecificeerd” terwijl ME in het neurologische hoofdstuk werd gelaten.

In de ICD-11 staan de termen “ME” en “CVS” in het neurologische hoofdstuk in navolging van het precedent geschapen in de ICD-10. Maar werknemers van de WHO hebben een voorstel van ICD-11 ingediend om de termen opnieuw onder te brengen in het hoofdstuk Tekenen en Symptomen, onder het gedeelte skeletspieren, gebaseerd op de bewering dat er geen bewijs is van neurologische beperkingen en dat de ziekte in stand gehouden wordt door psychologische processen (Dua, 2017). Deze beweringen worden niet ondersteund door bewijs van neurologische, immunologische en energiemetabolische stoornissen. (National Academy of Medicine, 2015; Komaroff & Cho, 2011; Komaroff et al., 2018a). De WHO heeft gesteld dat er geen beslissing wordt genomen inzake voorstellen om de classificatie te wijzigen totdat zij een systematische review hebben uitgevoerd.

Hoewel ME en CVS niet formeel zijn geïnclassificeerd als zodanig, zijn ze vaak gegroepeerd onder Medisch Onverklaarde Symptomen [Somatisch Onverklaarde Lichamelijke Klachten], Functionele Somatische Syndromen, Somatische Symptoomstoornis, “Bodily Distress Syndrome” [“Syndroom van Lichamelijke Distress”]; distress duidt op onaangename emoties omtrent fysieke symptomen, waarbij die emoties de symptomen negatief beïnvloeden, n.v.d.r.] en vergelijkbare termen (Improving Access to Psychological Therapies, 2014; Fink, 2017). Dit heeft tot gevolg dat ME een groot risico loopt om foutief te worden geïnclassificeerd als psychische ziekte.

## Wat zijn de hindernissen?

### Naamgeving/terminologie/definitie

Het rapport uit 2015 van de National Academy of Medicine erkent dat “ME en CVS vaak worden gebruikt als onderling inwisselbaar om te refereren aan een ziekte die wordt gekenmerkt door ernstige vermoeidheid en autonome en neurocognitieve symptomen.” Maar er zijn meer dan 20 gevalsdefinities van ME en CVS en diagnostische criteria (Brurberg et al., 2014) die variëren in specificiteit en sensitiviteit (Nacul et al., 2011b).

De definities van CVS richten zich op medisch onverklaarde vermoeidheid en vereisen geen hoofdkenmerken van de ziekte zoals PEM. De review van het bewijs uit 2014 door het AHRQ rapporteert dat de Oxford-definitie voor CVS een “hoog risico geeft op het insluiten van patiënten die mogelijk een andere vermoeidheidsziekte hebben, of wiens ziekte spontaan verdwijnt met de tijd” (Smith et al., 2014).

Het rapport van de National Academy of Medicine (2015) stelt ook dat de definities voor CVS uit 1994 van Fukuda en uit 2005 van Reeves geen kernsymptomen van ME vereisen en daardoor patiënten insluiten met andere aandoeningen. Op basis van vergelijking van definities concludeert het dat “de diagnostische criteria voor ME de aanwezigheid vereisten van specifieke of andere symptomen van degenen die vereist zijn door de diagnostische criteria voor CVS; aldus is een diagnose van CVS geen equivalent van een diagnose van ME.”

### Gebrek aan investering in onderzoek

Er is een acuut gebrek aan investering in financiering van ME-onderzoek. Een verkennend rapport (Radford & Chowdhury, 2016) vond dat slechts 0,02% van de actieve subsidies die vastgelegd zijn in de Dimensions Database, worden toegekend aan onderzoek naar ME, wat naar verhouding erg laag is gezien de geschatte prevalentie van de aandoening en de ziektelast.

Op basis van Disability Adjusted Life Years [levensjaren gecorrigeerd voor beperkingen, zijn een maat voor de totale last die ontstaat door ziektes, n.v.d.r.], schatte een studie (Dimmock et al., 2016) dat, om in verhouding te zijn met de ziektelast in vergelijking tot andere gesubsidieerde ziektes, de financiering door de National Institutes of Health (NIH) in de VS 188 mln dollar zou moeten uitgeven in vergelijking met de 14 mln per jaar die momenteel wordt uitgegeven.

De National Academies of Medicine (2015) die het gebrek aan financiering samenvatte, constateerde een relatief gebrek aan biomedisch onderzoek, en stelde daarbij dat er slechts “beperkte onderzoeksinspanningen waren gepleegd om ME te bestuderen op andere terreinen dan psychiatrie en psychologie.”

### Misvattingen, gebrek aan medische kennis en ontoereikende medische zorg



Er blijft een gebrek aan kennis van ziektemechanismen en ziekteprogressie, een gebrek aan effectieve biomarkers en diagnostische markers, en er is een tekort aan passende behandelingen (National Academy of Medicine, 2015).

Misverstanden en ongeloof over patiënten binnen de medische gemeenschap, resulteert erin dat 84 tot 91% niet gediagnosticeerd is en dat patiënten worden onderworpen aan “behandelingsstrategieën die hun symptomen verergeren” (National Academy of Medicine, 2015). Andere aandoeningen verkeerd diagnosticeren als ME is ook een significant probleem (Newton et al., 2010). Verder rapporteren veel mensen met ME dat zij te maken krijgen met “een vijandige houding” vanwege zorgverleners, en de gezondheidszorg twijfelt in het algemeen nog steeds aan het bestaan of de ernst van deze ziekte” (National Academy of Medicine, 2015). De CDC rapporteerden dat 85% van de medici denkt dat ME gedeeltelijk of volledig een psychiatrische ziekte is (Unger et al., 2011).

Walter Koroshetz, directeur van het National Institute of Neurological Disorders and Stroke in de VS en voorzitter van de Trans-NIH ME/ CVS-werkgroep, erkent dat ME “veel te weinig onderzocht is” (SolveCFS, 2017). Zowel de maatschappij als de medische beroepsgroep hebben bijgedragen aan de onwetendheid en verwaarlozing die worden ervaren door patiënten met ME, die vaak worden behandeld met “scepticisme, onzekerheid en voorbehoud en worden gelabeld als gedeconditioneerd of alsof ze een primaire psychologische aandoening hebben” Green et al., 2015).

Als gevolg van het stigma en het onbegrip ervaren alle landen een kritiek gebrek aan medici met voldoende kennis. Zo zijn er in de VS naar schatting 12 tot 15 artsen met expertise in het gehele land en veel van hen naderen de pensioenleeftijd. Wat dit probleem nog groter maakt, is dat geen enkel medisch specialisme de verantwoordelijkheid op zich genomen voor deze ziekte. Dit treft niet alleen de toegang tot klinische zorg voor mensen met ME, maar het hindert ook de vooruitgang van het onderzoek.

### Onderzoeksmethodologie

Een fundamenteel probleem is het gebruik van veel te ruime criteria en het gebrek aan algemeen geaccepteerde onderzoekscriteria en daarmee verband houdende onderzoeksmethodes, ondersteund door data, om doeltreffend patiënten te rekruteren. Accurate schattingen van prevalentie worden gehinderd door een gebrek aan consensus over inclusie- en exclusiecriteria voor kernsymptomen en voor comorbide en psychiatrische aandoeningen (Johnston et al., 2013). Studies slagen er vaak niet in cohorten van ME te stratificeren om inclusiecriteria formeel te testen.

Talrijke studies, zoals die waaraan in deze verklaring wordt gerefereerd, waaronder een aantal van de grootste, hebben veel te ruime inclusiecriteria gebruikt, zoals de Oxford- en de Fukuda-criteria, die niet de meest kenmerkende symptomen van ME vereisten en patiënten hebben ingesloten met andere vermoeidheidsaandoeningen. Dit heeft geresulteerd in inconsistente resultaten, die vooruitgang hebben belemmerd. Om die reden hebben NIH (2014) en AHRQ in de VS aanbevolen dat de Oxford-criteria ingetrokken moeten worden; een aantal onderzoekers hebben dit gedaan terwijl biomedische onderzoekers deze meestal niet hebben gebruikt. Bovendien zouden de Fukudacriteria niet gebruikt mogen worden als enkelvoudig

instrument voor diagnose in onderzoek of klinische zorg, maar ze kunnen wel gebruikt worden als hulpmiddel om gevallen te screenen, gevolgd door een volledige klinische anamnese, gebruikmakend van criteria die de meest kenmerkende symptomen gebruiken, zoals postexertionele malaise (PEM).

Een tweede probleem is dat een aantal studies naar risico, prognose, en het toepassen van CGT en GOT als behandeling gebaseerd zijn op een psychogene deconditioneringstheorie, waarbij de verzwakking door de ziekte kan worden teruggedraaid door CGT en GOT. Deze theorie focust zich op persoonlijkheid, psychische en gedragsmatige problemen als factoren die iemand kwetsbaar maken voor de ziekte en de ziekte in stand houden. Maar geen enkele studie heeft wetenschappelijk bewijs geleverd dat deze theorie ondersteunt. Verder kan deze ziekte theorie niet worden verenigd met wat bekend is over de biologische beperkingen van ME of de rapporten van de National Academy of Medicine (2015) en enquêtes bij patiënten (Geraghty et al., 2017) dat inspanning schade kan berokkenen.

Een ander probleem is het gebrek aan zieke controlepersonen in sommige studies, om aan te tonen dat de veranderingen uniek zijn voor ME, en geen generieke markers zijn voor een slechte gezondheid. Het passende gebruik van zieke controles in meer studies zou ons in staat stellen om onderscheid te maken tussen potentieel vergelijkbaar uitziende aandoeningen (zoals multiple sclerose, vroege reumatoïde artritis en depressie) en ME. Daarnaast lijden studieontwerpen door een gebrek aan financiering er vaak onder dat zij te weinig krachtig zijn om echte reproduceerbare effecten op te sporen, en doorslaggevende studies zijn niet gerepliceerd.

Ten slotte, zelfs wanneer zij op de juiste manier zijn gekarakteriseerd worden en wanneer patiënten met andere aandoeningen uitgesloten zijn, is ME nog steeds een complexe ziekte en mogelijk heterogeen. Er is nood aan zorgvuldig studieontwerp en indeling in subgroepen, rekening houdend met progressie en remissie van de ziekte, de aanwezigheid van comorbiditeiten en verschillen zoals geslacht, ziekteduur, genetica, niveau van inactiviteit en verschillen in het metabool. Een steeds belangrijker wordende benadering om in het studieontwerp te worden geïntegreerd, is het gebruik van inspanningstesten om het hoofdkenmerk PEM uit te lokken en de daarmee verband houdende verstoring van het aerobe energiemetabolisme.

### Wat kan er gedaan worden om de hindernissen aan te pakken?

Wij roepen de WHO op actie te ondernemen om:

- ME te erkennen als een “ernstige, chronische, complexe en multisysteemziekte die de activiteiten van de getroffen patiënten frequent en drastisch beperkt ” (National Academy of Medicine, 2015)
- Een rapport te schrijven dat de huidige biomedische kennis over ME en de hindernissen identificeert voor vooruitgang van erkenning, onderzoek, klinische zorg en ondersteuning.

- Maatregelen te nemen om deze hindernissen aan te pakken, en daarbij een wereldwijde en gecoördineerde volksgezondheidsreactie bieden voor ME
- Het gebruik van definities aan te moedigen die de belangrijkste kenmerkende symptomen van ME vereisen om de kwaliteit van biomedisch onderzoek te verhogen en het proces te bespoedigen
- Te blijven verzekeren dat de ziekte niet uit de neurologische categorie van de ICD-11 wordt verplaatst totdat verder onderzoek de wetenschappelijke basis voor die wijziging verschaft.

Het fundamentele probleem van stigma, onbegrip en foute scholing leidt uiteindelijk tot de hindernissen die we hebben geïdentificeerd. Het juiste onderwijs voor professionals die werken met mensen met ME is essentieel om zorg, ondersteuning en diagnose te verbeteren. Er wordt weinig [over de ziekte] onderwezen in medische opleidingen en er zijn weinig medische bronnen (National Academy of Medicine, 2015).

Nog erger is, dat de medische bronnen die in de praktijk beschikbaar zijn voor medische zorgverleners, ongeschikt, onjuist en soms schadelijk zijn, omdat ze te vaak gebaseerd zijn op studies waar mensen werden onderzocht die geen ME hebben. Regeringen moeten medische voorlichtingscampagnes financieren en ondersteunen, gebruikmakend van geactualiseerde medische informatie, om de misinformatie en het stigma om te keren en dokters te vertellen hoe zij op de juiste manier moeten zorgen voor mensen met ME.

Om deze ziekte werkelijk aan te pakken, is het essentieel dat regeringen voldoende financiering en andere stimulansen verstrekken om onderzoek op korte termijn te doen versnellen, gebruikmakend van criteria waarover overeenstemming is bereikt, om de bestaande bevindingen te valideren en om onze kennis over de ziekte en de juiste diagnose en behandeling drastisch te verbreden.

Totdat dit bereikt is, zouden alleen definities gebruikt mogen worden die het hoofdkenmerk van de ziekte erkennen: postexertionele malaise. De Oxford-criteria zouden ingetrokken moeten worden en bevindingen uit Oxfordstudies zouden niet gebruikt mogen worden om de aanbevelingen in klinische richtlijnen te ondersteunen. ME mag niet verward worden met en behandeld als Medisch Onverklaarde Symptomen (MUS – SOLK, Somatisch Onverklaarde Lichamelijke Klachten), Functioneel Somatisch Syndroom (FSS), Somatische Symptoomstoornis (SSD), “Bodily Distress Syndrome” (BDS) of vergelijkbare termen. Behandelingen zoals CGT of GOT, getest op basis van criteria die geen postexertionele malaise vereisen, mogen niet aanbevolen worden voor mensen met ME.

In de afgelopen paar jaren is er in toenemende mate erkenning geweest van de waarde van de betrokkenheid van patiënten en het publiek bij onderzoek en systemen voor gezondheidszorg (Sacristán et al, 2016). Wij verzoeken dat een transparant, consultatief proces, met betrekking van mensen die leven met ME, nationale ME-organisaties en de wetenschappelijke gemeenschap, wordt opgestart om overeenstemming te bereiken over onderzoek en klinische criteria.

## Ondertekenaars

### Namens de International Alliance for M.E. (IAFME)

ACAF - Associació Catalana d'Afectades i Afectats de Fibromiàlgia i d'altres Síndromes de Sensibilització Central, Spanje  
Action for M.E., Verenigd Koninkrijk  
The American ME and CFS Society, Verenigde Staten  
Associated New Zealand ME Society, Nieuw-Zeeland  
Emerge Australia, Australië  
Forward ME, Verenigd Koninkrijk (een samenwerking van tien patiëntenorganisaties, geleid door House of Lords)  
Japan ME Association, Japan  
ME CFS Foundation South Africa, Zuid-Afrika  
National ME/FM Action Network, Canada  
Plataforma Familiars Fm-SFC-SQM, Spanje  
Welsh Association of ME & CFS Support, Verenigd Koninkrijk

### Australië

Dr Alice Richardson, Biostatistician, Australian National University  
Lisa Francione, Associate Lecturer, La Trobe University, Australië  
Dr Brett A Lidbury, Associate Professor, The Australian National University Paul R Fisher, Professor, La Trobe University, Australië

### Canada

John Kelty, MEAction of Colorado

### Spanje

Elisa Oltra, Professor of Cell and Molecular Biology, Universidad Católica de Valencia

### Verenigd Koninkrijk

UK CFS/ME Research Collaborative: a national collaboration of leading UK researchers, patient advisory group and charities working with mainstream research funders

UK CFS/ME Research Collaborative: een nationale samenwerking van vooraanstaande onderzoekers uit het VK, patiëntenadviesgroep en patiëntenverenigingen die samenwerken met financiers van mainstream onderzoek.

### British Association CFS/ME (BACME)

Peter Gladwell, Clinical Specialist Physiotherapist, North Bristol NHS Trust  
Dr Gregor Purdie, 1Clinical Lead for ME 2 Medical Advisor, NHS Dumfries and Galloway/Action for ME  
Dr Nina Muirhead, Dermatology Surgeon, Buckinghamshire NHS Trust

Dr Joanna Elson, University of Newcastle  
Frances Williams, Professor, Department of Twin Research and Genetic Epidemiology, King's College London  
Lorraine Henry, Occupational Therapist, Northern Health and Social Care Trust  
Karl Morten, Research Scientist, University of Oxford  
Eleanor Roberts, Medical Writer/Scientist, Beeline Science Communications Ltd  
Chris Ponting, Professor of Biomedical Informatics, University of Edinburgh  
Dr Vikki Mckeever, Huisarts met een specialistische interesse in CVS/ME, Leeds en York partnership foundation trust en The Yorkshire Fatigue Clinic  
Eliana Lacerda, CURE-ME Biobank, Londson School of Hygiene & Tropical Medicine, UK  
Dr Nigel Speight, Kinderarts, ME/CFS  
Prof Carmine Pariante,  
Dr.G.P.Spickett, Consultant Clinical Immunologist, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne  
Institute of Psychiatry at King's College, London, en adviserend perinataal psychiater aan de South London and Maudsley NHS Trust

#### Verenigde Staten

Lily Chu, MD, MS; Burlingame, Californië, VS  
Peter C. Rowe, MD, Professor of Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine  
Carol Head, President en CEO, Solve ME/CFS Initiative

#### Euromene

Dr Francisco WESTERMEIER (Oostenrijk)  
Dr Els TOBBACK (België)  
Prof Mira MEEUS (België)  
Prof Evelina SHIKOVA-LEKOVA (Bulgaria) Dr Henrik NIELSEN (Denemarken)  
Prof Ivan BRANDSLUND (Denemarken)  
Dr Olli POLO (Finland)  
Prof Jean-Dominique DE KORWIN (Frankrijk)  
Prof Jérôme AUTHIER (Frankrijk)  
Prof Carmen SCHEIBENBOGEN (Duitsland)  
Prof Giorgos SAKKAS (Griekenland)  
Dr John CULLINAN (Ierland)  
Dr Lorenzo LORUSSO (Italië)  
Prof Enrica CAPELLI (Italië)  
Dr Uldis BERKIS (Letland)  
Dr Fernando ESTÉVEZ LÓPEZ (Nederland)  
Dr Ruud VERMEULEN (Nederland)  
Dr Pawel ZALEWSKI (Polen)  
Dr Nuno SEPULVEDA (Portugal)  
Dr Carmen Adella SIRBU (Roemenië)  
Dr Magdalena BUDISTEANU (Roemenië)  
Dr Slobodan SEKULIC (Servië)  
Dr Jesus CASTRO-MARRERO (Spanje)

Dr Jose ALEGRE-MARTIN (Spanje)  
Prof Jonas BERGQUIST (Zweden)  
Prof Jonas BLOMBERG (Zweden)  
Dr Eliana LACERDA (Verenigd Koninkrijk)  
Prof Derek PHEBY (Verenigd Koninkrijk)  
Prof Modra Murovska (Latvia) (MC Chair)  
Dr Monika RIEDERER (Oostenrijk)  
Dr Bhupesh PRUSTY (Duitsland)  
Dr Zaiga NORA-KRUKLE (Letland)  
Ms Santa RASA (Letland)  
Prof Angelika KRUMINA (Letland)  
Rado PIŠOT (Slovenië)  
Dr Julià BLANCO (Spanje)  
Prof Elisa OLTRA (Spanje)

## Referenties

2020 Health. (2017) 'Counting the cost: chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis'. London: 2020 Health. Available at: <http://www.theoptimumhealthclinic.com/wp-content/uploads/2017/09/Counting-the-Cost.pdf>

Action for M.E. (2014) 'M.E. Time to deliver: Initial findings of Action for M.E.'s 2014 survey'. Available at: [www.actionforme.org.uk/uploads/pdfs/me-time-to-deliver-survey-report.pdf](http://www.actionforme.org.uk/uploads/pdfs/me-time-to-deliver-survey-report.pdf)

Bakken IJ, Tveito K, Gunnes N, et al. (2014) 'Two age peaks in the incidence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a population-based registry study from Norway 2008-2012', BMC Medicine, 12:167.

Brown A, and Jason LA. (2018) Meta-analysis investigating post-exertional malaise between patients and controls', Journal of Health Psychology, pp. 1-19.

Brurberg KG, Fønhus MS, Larun L, et al. (2014) 'Case definitions for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME): a systematic review', BMJ Open, 4: e003973.

Cairns R, and Hotopf M. (2005) 'A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome', Occupational Medicine (Oxford), 55(1), pp. 20-31.

Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, et al. (2003) 'Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols (Canadian case definition)', Journal of Chronic Fatigue Syndrome, 11(1), pp. 7-115.

Carruthers BM, Van de Sande MI, De Meirleir KL, et al. (2011) 'Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria', Journal of Internal Medicine, 270 (4), pp. 327-338.

Centers for Disease Control and Prevention. (2018) Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Available at: <https://www.cdc.gov/me-cfs/healthcare-providers/presentation-clinical-course/etiology-pathophysiology.html>

Chalder T, Goodman R, Wessely S, et al. (2003) 'Epidemiology of chronic fatigue syndrome and self-reported myalgic encephalomyelitis in 5-15 year olds: Cross sectional study', *British Medical Journal*, 327(7416), pp. 654-655.

Chu L, Valencia IJ, Garvert DW, et al. (2018) 'Deconstructing post-exertional malaise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A patient-centered, cross-sectional survey', *PLoS One*, 13(6): e0197811.

Collin SM, Norris T, Nuevo R, et al. (2016) 'Chronic Fatigue Syndrome at Age 16 Years', *Pediatrics*, 137(2): e2015343.

Crawley EM, Emond AM, Sterne JAC. (2011) 'Unidentified chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) is a major cause of school absence: Surveillance outcomes from school-based clinics', *BMJ Open*, 1(2).

Dimmock ME, Mirin AA, Jason LA. (2016) 'Estimating the disease burden of ME/CFS in the United States and its relation to research funding', *J Med Therap*, 1, doi:10.15761/JMT.1000102.

Dua T. (2017) 'Chronic fatigue syndrome proposal', ICD-11 Beta Proposal Submission Tool. Available at: <https://www.dropbox.com/s/qq2n96hg37kstoc/Dr%20Dua%20MECFS%20ICD-11%20Proposal%20Nov%202017.pdf?dl=0>

Farmer A, Fowler T, Scourfield J, et al. (2004) 'Prevalence of chronic disabling fatigue in children and adolescents', *British Journal of Psychiatry*, 184, pp. 477-481.

Faro M, Sàez-Francá N, Castro-Marrero, et al. (2015) 'Gender differences in chronic fatigue syndrome'. *Reumatol Clic*, 12(2), pp. 7-72.

Fink, P. (2017) 'How to treat Bodily Distress Syndrome/functional somatic syndromes' [PowerPoint presentation]. The Research Clinic for Functional Disorders and Psychosomatics, Aarhus University. Available at: [www.rcpsych.ac.uk/pdf/CALC\\_Liaison2017PerFink1.pdf](http://www.rcpsych.ac.uk/pdf/CALC_Liaison2017PerFink1.pdf)

Geraghty K, Hann M, Kurtev S. (2017) 'Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients' reports of symptom changes following cognitive behavioural therapy, graded exercise therapy and pacing treatments: Analysis of a primary survey compared with secondary surveys', *Journal of Health Psychology*, doi: 10.1177/1359105317726152.

Germain A, Ruppert A, Levine S, et al. (2016) 'Metabolic profiling of a myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome discovery cohort reveals disturbances in fatty acid and lipid metabolism', *Molecular Biosystems*, 13(2), pp. 371–379.

Green C, Cowan P, Elk R, et al. (2015) 'National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop: Advancing the Research on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome', *Annals of Internal Medicine*, 162(12), pp. 860-865.

Hickie I, Davenport T, Wakefield D, et al. (2006) 'Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study', *BMJ*, 333:575.

Hodges LD, Nielsen T, Baken D. (2017) 'Physiological measures in participants with chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis and healthy controls following repeated exercise: a pilot study', *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 38(4), pp. 639–644.

Hornig M, Montoya J, Klimas N, et al. (2015) 'Distinct plasma immune signatures in ME/CFS are present early in the course of illness', *Science Advances*, 1(1): e1400121.

Hvidberg MF, Brinth LS, Olesen AV, et al. (2015) 'The health-related quality of life for patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS)', *PLoS One*, 10(7): e0132421.

Improving Access To Psychological Therapies. (2014) *Medically Unexplained Symptoms/Function Symptoms – Positive Practice Guide*. Available at: <http://uea.ac.uk/documents/246046/11991919/medically-unexplained-symptoms-positive-practice-guide-.pdf/ac806084-4058-4a2f-89f9-17d04eff6a3b>

Jason LA, Richman JA, Rademaker AW, et al. (1999) 'A community-based study of chronic fatigue syndrome', *Archives of Internal Medicine*, 159(18), pp. 2129-2137.

Jason LA, Richman JA. (2008) 'How science can stigmatize: The case of chronic fatigue syndrome', *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, 14(4), pp. 85-103.

Jason LA, Evans M, Brown M, et al. (2011) 'Fatigue scales and chronic fatigue syndrome: Issues of sensitivity and specificity', *Disability Studies Quarterly*, 31(1), p. 1375.

Johnston S, Brenu EW, Staines D, et al. (2013) 'The prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a meta-analysis', *Clinical Epidemiology*, 5, pp. 105-110.

Jordan, KM, Jason LA, Mears CJ. (2006) 'Prevalence of pediatric chronic fatigue syndrome in a community-based sample', *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, 13(2-3), pp. 75-78.

Katz BZ, Shiraishi Y, Mears JM, et al. (2009) 'Chronic Fatigue Syndrome Following Infectious Mononucleosis in Adolescents: A Perspective Cohort Study', *Pediatrics*, 124(1), pp. 189-193.

Keller BA, Pryor JL, Giloteaux L. (2014) 'Inability of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients to reproduce VO<sub>2</sub>peak indicates functional impairment', *Journal of Translational Medicine*, 12:104.

Kingdon C, Bowman E, Curran H, et al. (2018) 'Functional Status and Well-Being in People with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Compared with People with Multiple Sclerosis and Healthy Controls', *Pharmacoeconomics Open*, doi: 10.1007/s41669-018-0071-6



Komaroff AL, Fagioli LR, Doolittle TH, et al. (1996) 'Health status in patients with chronic fatigue syndrome and in general population and disease comparison groups', *Am J Med*, 101, pp. 281–90.

Komaroff AL, Cho TA. (2011) 'Role of infection and neurologic dysfunction in chronic fatigue syndrome', *Semin Neurol*, 31(3), pp. 325–337.

Komaroff AL, Takahashi R, Yamamura T, et al. (2018a) 'Neurologic Abnormalities in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Review', *Brain and Nerve*, 70 (1), pp. 41–54.

Komaroff AL. (2018b) Hot Areas in ME/CFS Research: Solve ME/CFS Initiative Webinar. Available at: <https://www.youtube.com/watch?v=VprqU9knS4Y&feature=youtu.be>

Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J et al. (2017) 'Exercise therapy for chronic fatigue syndrome (Review)', *Cochran Database of Systematic Reviews*, 4. doi: 0.1002/14651858CD003200.pub7.

Lin JMS, Brimmer DJ, Boneva RS, et al. (2009) 'Barriers to healthcare utilization in fatiguing illness: A population-based study in Georgia', *BMC Health Services Research*, 9(13).

Loebel M, Grabowski P, Heidecke H, et al. (2016) 'Antibodies to beta adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with Chronic Fatigue Syndrome', *Brain, behavior, and immunity*, 52:32–9.

Maes M, Twisk FN, Johnson C. (2012) 'Myalgic Encephalomyelitis (ME), Chronic Fatigue Syndrome (CFS) and Chronic Fatigue (CF) are distinguished accurately: results of supervised learning techniques applied on clinical and inflammatory data.', *Psychiatry Res*, 200(2-3), pp. 754-760.

Marshall, R, Paul L, Wood L. (2011) 'The search for pain relief in people with chronic fatigue syndrome: A descriptive study', *Physiotherapy Theory & Practice*, 27(5), pp. 373-383.

Nacul LC, Lacerda EM, Campion P, et al. (2011) 'The functional status and well being of people with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and their carers', *BMC Public Health*, 11(1).

Nacul LC, Lacerda EM, Pheby D, et al. (2011) 'Prevalence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) in three regions of England: a repeated cross-sectional study in primary care', *BMC Medicine*, 9(91).

National Academy of Medicine (formally Institute of Medicine). (2015) *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness*. Washington, DC: The National Academies Press.

National Institute for Health and Care Excellence. (2017) NICE to begin review of its guidance on the diagnosis and treatment of CFS/ME. Available at: [www.nice.org.uk/news/article/nice-to-begin-review-of-its-guidance-on-the-diagnosis-and-treatment-of-cfs-me](http://www.nice.org.uk/news/article/nice-to-begin-review-of-its-guidance-on-the-diagnosis-and-treatment-of-cfs-me)

National Institutes of Health (NIH). (2011) State of the knowledge workshop. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) research: Workshop report. Available at: [www.meassociation.org.uk/wp-content/uploads/2011/08/SoK-Workshop-Report-508-compliant-8-5-11.pdf](http://www.meassociation.org.uk/wp-content/uploads/2011/08/SoK-Workshop-Report-508-compliant-8-5-11.pdf)

National Institutes of Health (NIH). (2014) Pathways to prevention workshop: advancing research on myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Available at: <https://prevention.nih.gov/docs/programs/mecfs/ODP-P2P-MECFS-FinalReport.pdf>

Naviaux R, Naviaux J, Li K, et al. (2016) 'Metabolic features of chronic fatigue syndrome. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America', 113(37):E5472-80.

Newton J, Mallibard H, Hoad A, et al. (2010) 'The Newcastle NHS Chronic Fatigue Syndrome Service: not all fatigue is the same', J R Coll Physicians Edinb. 40(4), pp. 304–7

Nijhof SL, Maijer K, Bleijenberg G, et al. (2011) 'Adolescent chronic fatigue syndrome: Prevalence, incidence, and morbidity', Pediatrics, 127(5), pp. 1169-1175.

Pendergrast T, Brown A, Sunnquist M, et al. (2016) 'Housebound versus nonhousebound patients with myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome', Chronic Illn, 12(4), pp. 292-307.

Radford G, Chowdhury S. (2016) 'ME/CFS research funding: an overview of activity by major institutional funders included on the Dimensions Database'. Available at: [www.actionforme.org.uk/uploads/pdfs/mecfs-research-funding-report-2016.pdf](http://www.actionforme.org.uk/uploads/pdfs/mecfs-research-funding-report-2016.pdf)

Rehmeyer J, Tuller D. (2017) 'Why did it take the CDC so long to reverse course on debunked treatments for chronic fatigue syndrome?' STAT, Available at: [www.statnews.com/2017/09/25/chronic-fatigue-syndrome-cdc](http://www.statnews.com/2017/09/25/chronic-fatigue-syndrome-cdc)

Sacristán JA, Aguarón A, Avendaño-Solá C, et al. (2016) 'Patient involvement in clinical research: why, when, and how', Patient Prefer Adherence, 10:631, p 640.

Shepherd C, Chaudhuri A. (2001) ME/CFS/PVFS: An exploration of the key clinical issues. Buckingham: The ME Association.

Shi J, Shen J, Xie J et al. (2018) 'Chronic fatigue syndrome in Chinese middle-school students' Medicine (Baltimore), 97(4): e9716.

Shinohara, M. (2015) ME/CFS patient survey report: Ministry of Health survey reveals harsh reality of ME/CFS patients in Japan. Bethesda: International Association for CFS/ME.

Smith M, Nelson HD, Haney E, et al. (2014) 'Diagnosis and treatment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome' Agency for Healthcare Research and Quality, Evidence Reports/Technology Assessments, 219.

Smith M, Nelson HD, Haney E, et al. (2016) 'Diagnosis and treatment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: July 2016 Addendum. Agency for Healthcare Research and Quality', Evidence Reports/Technology Assessments, 219.

Snell, CR, Stevens, SR, Davenport, TE, et al. (2013) 'Discriminative validity of metabolic and workload measurements for identifying people with chronic fatigue syndrome', Physical Therapy, 93(11), pp. 1484–1492.

Rimes, KA, Goodman R, Hotopf M, et al. (2007) 'Incidence, prognosis, and risk factors for fatigue and chronic fatigue syndrome in adolescents: A prospective community study', Pediatrics, 119(3), pp. 603-609.

Scheibenbogen C, Loebel M, Freitag H, et al. (2018) 'Immunoabsorption to remove  $\beta$ 2 adrenergic receptor antibodies in Chronic Fatigue Syndrome CFS/ME', PLoS One, 13(3): e0193672.

Solomon L, Nisenbaum, R, Reyes M, et al. (2003) 'Functional status of persons with chronic fatigue syndrome in the Wichita, Kansas, population', Health Qual Life Outcomes, 1:48.

Taylor RR, O'Brien J, Kielhofner G, et al. (2010) 'The occupational and quality of life consequences of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis in young people', Br J Occup Ther, 73(11), pp. 524–530.

Twemlow SW, Bradshaw SL, Coyne L, et al. (1997) 'Patterns of utilization of medical care and perceptions of the relationship between doctor and patient with chronic illness including chronic fatigue syndrome', Psychological Reports, 80(2), pp. 643-658.

Twisk, FN. (2014) 'The status of and future research into myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome: The need of accurate diagnosis, objective assessment, and acknowledging biological and clinical subgroups', Frontiers in Physiology, 5:109.

United Nations (2017), 'World Population Prospects: The 2017 Revision'. Available at: <https://www.un.org/development/desa/publications/world-population-prospects-the-2017-revision.html>

Unger E, Brimmer D, Boneva R, et al. (2011). CFS Knowledge and Illness Management Behavior Among U.S. Healthcare Providers and the Public. IACFS/ME Biennial International Conference, Ottawa, 23 September.

Unger ER, Lin JS, Brimmer DJ, et al. (2016) 'CDC Grand Rounds: Chronic Fatigue Syndrome - Advancing Research and Clinical Education', MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 65 (5051), pp. 1434–1438.

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, pp. 823–836.

White PD, Goldsmith K, Johnson AL, et al. (2013) 'Recovery from chronic fatigue syndrome after treatments given in the PACE trial', *Psychological Medicine*, 43, pp. 2227–2235.

Wilshire C, Kindlon T, Courtney R, et al. (2018) 'Rethinking the treatment of chronic fatigue syndrome—a reanalysis and evaluation of findings from a recent major trial of graded exercise and CBT', *BMC Psychology*, 6:6.

SolveCFS. (2017) ME/CFS conversation at the highest levels of the NIH. [online video] <https://youtu.be/oXiHMstkTNY>

Thanawala S, Taylor RR. (2007) 'Service utilization, barriers to service access, and coping in adults with chronic fatigue syndrome', *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, 14(1), pp. 5–21.

Tuller D, Racaniello V, et al. (2018) Trial By Error: An Open Letter To The Lancet, Two Years On. Available at: <http://www.virology.ws/2018/08/13/trial-by-error-open-letter-to-the-lancet-version-3-0>

<https://www.actionforme.org.uk/uploads/images/2018/12/IAFME-recognition-research-respect-041218.pdf>

*Vertaling Meintje, redactie Zuiderzon en Abby, ME-gids*