Het chronische-vermoeidheidssyndroom

Gezondheidsraad **Voorzitter**
Health Council of the Netherlands

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Onderwerp : Aanbieding advies *Het chronische-vermoeidheidssyndroom*
Uw kenmerk : POG/ZP 2.294.354
Ons kenmerk : I-707/YvD/sl/708-T
Bijlagen : 1
Datum : 25 januari 2005

Mijnheer de minister,

Op 7 juni 2002 vroeg uw ambtsvoorganger de Gezondheidsraad om advies over het chronische-vermoeidheidssyndroom (CVS). In antwoord op deze vraag bied ik u hierbij aan het advies *Het chronische-vermoeidheidssyndroom*, dat een commissie van de Gezondheidsraad op mijn verzoek heeft opgesteld en dat is beoordeeld door de Beraadsgroep Geneeskunde van de Raad. Ik kan de conclusies en de aanbevelingen van de commissie geheel onderschrijven. Voor enkele punten vraag ik uw bijzondere aandacht.

De kennis over vermoeidheid en in het bijzonder het chronische-vermoeidheidssyndroom is schaars. Toch is er zo langzamerhand voldoende bekend om de beroepsverenigingen te verzoeken richtlijnen voor de behandeling en de begeleiding van patiënten met CVS op te stellen, zoals de commissie aanbeveelt. Het is uiterst waardevol dat daarin ook de uitkomsten betrokken kunnen worden van het door u gefinancierde onderzoek dat NIVEL in opdracht van de Gezondheidsraad heeft uitgevoerd.

De oorsprong van de adviesaanvraag is gelegen in het voornemen van uw ambtsvoorganger om via ZonMW wetenschappelijk onderzoek te entameren naar CVS. In het advies komen tal van lacunes in kennis over CVS naar voren die om nader onderzoek vragen. Ik onderschrijf de visie van de commissie dat het chronische-vermoeidheidssyndroom gerekend moet worden tot de lichamelijk onverklaarde aandoeningen, waartoe bijvoorbeeld ook fibromyalgie en het prikkelbaredarmsyndroom behoren. De commissie schetst met gebruikmaking van de recente inzichten uit de neurowetenschappen een model dat een meerdimensionale, procesmatige kijk geeft op oorzaken en ontstaan van lichamelijk onverklaarde aandoeningen, met inbegrip van CVS. In dat concept wordt recht gedaan aan biologische en psychosociale factoren.

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 6111
E-mail: ya.van.duivenboden@gr.nl

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
Telefax (070) 340 75 23
www.gr.nl

Gezondheidsraad
Health Council of the Netherlands

Ik hecht eraan te onderstrepen dat een zoektocht naar één specifieke oorzaak van CVS weinig kans van slagen heeft en dat een daadwerkelijke vergroting van het inzicht in de oorzaken en de behandeling van CVS een multidisciplinaire aanpak vergt waarin de diverse factoren in samenhang bestudeerd worden.

Ik heb het advies ook onder de aandacht gebracht van uw ambtsgenoot van Sociale Zaken en Werkgelegenheid.

Hoogachtend,

prof. dr JA Knottnerus

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 6111
email: ya.van.duivenboden@gr.nl

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
Telefax (070) 340 75 23

Het chronische-vermoeidheidssyndroom

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr 2005/02, Den Haag, 25 januari 2005 (Gecorrigeerde versie 21 maart 2005)

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement 'voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid' (art. 21 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit. De raad kan ook eigener beweging adviezen uitbrengen. Het gaat dan als regel om het signaleren van ontwikkelingen of trends die van belang kunnen zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden in bijna alle gevallen opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). INAHTA bevordert de uitwisseling en samenwerking tussen de leden van het netwerk.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Het chronische-vermoeidheidssyndroom. Den Haag: Gezondheidsraad, 2005; publicatie nr 2005/02.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. Chronic fatigue syndrome. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2005; publication no. 2005/02.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 90-5549-554-9

Inhoud

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen *13*

Executive summary *21*

1 Inleiding *29*
1.1 Over CVS *29*
1.2 Over het advies *30*

2 De context *33*
2.1 Het dagelijks leven van de CVS-patiënt *33*
2.2 Erkenning *34*
2.3 De deskundige patiënt *35*
2.4 In de spreekkamer *35*
2.5 Uitdagingen *37*

3 Definitie en plaatsbepaling *39*
3.1 Casusdefinitie CVS *39*
3.2 De definitie in de praktijk *40*
3.3 Overlap met andere ziektebeelden en comorbiditeit *41*
3.4 Classificatieperikelen *43*

4 Cijfers *47*
4.1 Internationale gegevens *47*
4.2 Nederlandse cijfers *49*
4.3 Ontbrekende gegevens *52*
4.4 Wetenschappelijke onderbouwing van de epidemiologische gegevens *52*

5 Gedachten over oorzaken en ontstaan *55*
5.1 Benadering *55*
5.2 Lichaam en geest *56*
5.3 Waardoor en hoe *56*
5.4 Etiologie *57*
5.5 Pathofysiologie *60*
5.6 Perspectieven *64*

6 Diagnostiek, begeleiding, behandeling *67*
6.1 Over moeheid *67*
6.2 Moeheid in de huisartsenpraktijk: enkele cijfers *68*
6.3 Hoofdpunten van het beleid bij moeheidsklachten *68*
6.4 Moeheidsklachten en CVS in relatie tot arbeid *71*
6.5 Behandelingsmogelijkheden *73*
6.6 De zorg voor CVS-patiënten *77*

7 Jongeren en CVS *79*
7.1 De context *79*
7.2 Prevalentie van CVS bij jongeren *79*
7.3 Incidentie van CVS bij jongeren *80*
7.4 Prognose *80*
7.5 Symptomen *81*
7.6 De prechronische fase *81*
7.7 De rol van de ouders *82*
7.8 Behandeling *82*
7.9 De school *83*

8 Wetenschappelijk onderzoek *85*

Literatuur *87*

Bijlagen *107*
A De adviesaanvraag *109*
B De commissie *117*
C Hoofdlijnen van de ICF
(International Classification of Functioning, Disability and Health) *119*
D Verklarende woordenlijst *121*

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen

Bijna ieder mens voelt zich wel eens moe of zelfs uitgeput. Meestal weet men hoe dat komt en gaat het vanzelf of na wat extra rust over. Bij het chronische-vermoeidheids-syndroom (CVS) is dat niet zo. Patiënten met CVS voelen zich voortdurend moe en uitgeput en hebben daarbij ook allerlei andere lichamelijke klachten. CVS is ook bekend als 'ME' (*myalgische encephalomyelitis*), een term die de commissie niet gebruikt omdat die ten onrechte suggereert dat er een ontsteking is van hersenen en ruggenmerg.

CVS is een controversiële aandoening. Zowel binnen als buiten de medische wereld zijn er mensen die wel en mensen die niet in het bestaan ervan geloven. Dat heeft onder meer tot grote meningsverschillen geleid over het vermogen van CVS-patiënten om arbeid te verrichten en daarmee over het recht op een uitkering.

CVS is een reële, ernstig invaliderende aandoening. Het staat vast dat CVS beperkingen oplegt aan het persoonlijk, beroepsmatig en sociaal functioneren. De levenskwaliteit van CVS-patiënten is lager dan die van gezonde mensen. De symptomen fluctueren en dat maakt hen onzeker. Zij zijn gedwongen hun activiteiten te wijzigen, hebben geen fut meer voor sociale activiteiten, werken is er vaak niet meer bij, contacten met collega's verdwijnen en hun financiële situatie verslechtert. Niet zelden raken zij in een sociaal isolement.

Voor het dagelijks functioneren zijn patiënten op hulp van anderen aangewezen. Omstanders nemen hun toestand niet altijd serieus en doen die af met de reactie 'dat het wel psychisch zal zijn'. Patiënten verwachten van hun arts dat hij verbetering in hun toestand brengt, maar krijgen vaak te horen dat de oorzaak van deze klachten onbekend is

en dat behandeling ontbreekt. Via internet, patiëntenvereniging of mensen in hun omgeving horen zij verhalen over mensen die al jaren CVS hebben. Zij komen gemakkelijk terecht in een situatie zonder toekomstperspectief, die vele jaren aanhoudt. Spontaan herstel is mogelijk, maar is eerder uitzondering dan regel. Voor zover onderzocht, herstelt op de lange duur tien procent of minder van de volwassenen met CVS spontaan. Voor jonge patiënten is de prognose aanzienlijk beter: de meerderheid herstelt spontaan na enige maanden tot jaren.

De internationaal erkende casusdefinitie (CDC-94-criteria) is de standaard. De kennis over het ontstaan en de oorzaken van CVS is gebrekkig, de klachten zijn variabel en weinig specifiek, en eenvoudige diagnostische tests zijn er niet. In dit soort gevallen kan een casusdefinitie – een op consensus gebaseerde omschrijving van de aandoening – uitkomst bieden. De internationaal erkende casusdefinitie van CVS is die van de Amerikaanse Centres for Disease Control (CDC) uit 1994 (kader).

Casusdefinitie Chronische-vermoeidheidssyndroom van de Amerikaanse Centres for Disease Control, 1994

Diagnostische criteria: Minstens 6 maanden aanhoudende of steeds terugkerende vermoeidheid waarvoor geen lichamelijke verklaring is gevonden en die

- nieuw is, dat wil zeggen niet levenslang aanwezig
- niet het gevolg is van voortdurende inspanning
- nauwelijks verbetert met rust
- het functioneren ernstig beperkt

In combinatie met vier of meer van de volgende symptomen, gedurende zes maanden aanhoudend of regelmatig terugkerend en die er niet waren vóór de vermoeidheid begon:

- zelfgerapporteerde verslechtering van geheugen of concentratievermogen
- keelpijn
- gevoelige hals- of okselklieren
- spierpijn
- gewrichtspijnen
- hoofdpijn
- niet-verfrissende slaap
- na inspanning gevoel van uitputting (malaise) gedurende 24 uur of langer

Exclusiecriteria

- een andere aandoening of ziekte die de vermoeidheid (vermoedelijk) verklaart
- een psychotische, ernstige of bipolaire depressie (maar niet een ongecompliceerde depressie)
- dementie
- anorexia of bulimia nervosa
- alcoholmisbruik of het gebruik van drugs
- ernstig overgewicht

Elke casusdefinitie is een constructie voor de praktijk met arbitraire elementen en met beperkingen. Het bestaan van criteria betekent bijvoorbeeld nog niet dat er een ziekte is – in de zin van een specifiek, welomschreven ziekteproces – waarmee die criteria corresponderen. Dat zal nog moeten blijken. Beperkingen van de CDC-definitie zijn dat de symptoomcriteria niet zijn gevalideerd en dat de definitie in de eerste plaats is gemaakt voor wetenschappelijk onderzoek. Om het inzicht in aard en verloop van de aandoening te vergroten, is op dit moment de toepassing van de CDC-94-definitie aan te bevelen in onderzoek en praktijk. Daarmee is overigens niet gezegd dat onderzoek en behandeling van chronische vermoeidheid beperkt moet blijven tot patiënten die aan de CDC-94-criteria voldoen.

Vermoedelijk zijn er in Nederland tussen de 30.000 en de 40.000 CVS-patiënten. De commissie onderstreept dat dit cijfer niet meer is dan een ruwe schatting. Betrouwbare epidemiologische gegevens over CVS zijn schaars. Variaties in de toegepaste casusdefinities en het feit dat niet alle patiënten een huisarts consulteren, zijn daar debet aan. Het merendeel van de patiënten is volwassen, maar de aandoening komt ook bij jongeren voor. Ruim driekwart is vrouw.

Prevalentiecijfers van België, Frankrijk en Duitsland zijn er niet. Nederlandse gegevens over CVS bij mensen van verschillende etnische herkomst ontbreken eveneens. Onderzoek naar een mogelijk verband tussen CVS en beroep is niet gedaan.

De arts-patiëntrelatie is van invloed op het verloop van moeheidsklachten. Niet alleen het instrumentele handelen van de arts bepaalt de uitkomst bij klachten als chronische vermoeidheid, maar ook het affectieve handelen. Het is belangrijk dat artsen de klachten en de patiënt serieus nemen, investeren in een goede relatie met de patiënt, ruimte bieden voor emoties en uitleg geven over de diverse kanten van vermoeidheid.

Strikte opvattingen over lichamelijke en psychische oorzaken zetten de relatie tussen arts en patiënt onder druk en houden voortgang in het onderzoek tegen. Lichamelijke en psychische oorzaken van CVS worden vaak tegenover elkaar geplaatst. Een steeds terugkerende kwestie die bij patiëntenorganisaties leeft, is of CVS een neurologische of psychiatrische aandoening is. De commissie vindt dat geen vruchtbare discussie als het om de behandeling van patiënten gaat. Het neurowetenschappelijk onderzoek van de afgelopen decennia heeft laten zien dat psychologie (bijvoorbeeld gedrag) en biologie (bijvoorbeeld biochemische processen) twee aspecten zijn van hetzelfde. Het is niet het een óf het ander maar het een én het ander. Acceptatie van deze inzichten bevordert het noodzakelijke gezamenlijke perspectief van arts en patiënt en biedt nieuwe ingangen voor het onderzoek naar de oorzaken van CVS.

Het maken van onderscheid tussen etiologie en pathofysiologie schept helderheid in discussies over de oorzaken van CVS. Etiologie gaat over het 'waardoor': welke omstandigheden maken dat iemand CVS krijgt? Pathofysiologie gaat over het 'hoe': welke biologische ontregelingen zijn er? Dit onderscheid is cruciaal bij het ordenen van de grote hoeveelheid gegevens die variëren in abstractieniveau en afkomstig zijn uit diverse domeinen, en bij het vertalen van bevindingen in nieuwe hypotheses voor onderzoek. Ook biedt het een goed aanknopingspunt voor het gesprek met patiënten.

De etiologie van CVS staat onder invloed van een scala van factoren. Een gangbare indeling van etiologische factoren is die in:

- *Predisponerende factoren*. Factoren waardoor de ene mens eerder CVS krijgt dan de andere: familiaire (wellicht genetische) factoren, geslacht, leergeschiedenis (ervaringen in de vroege jeugd), persoonlijkheid, levensstijl en lichamelijke activiteit.
- *Uitlokkende factoren*. Factoren die bij daarvoor gevoelige personen CVS op gang kunnen brengen: acute stress, zowel fysieke stress (een ernstige verwonding, langdurige slaapstoornissen, een zware operatieve ingreep of een infectie), als acute psychologische stresssituaties.
- *Instandhoudende factoren*. Factoren die het herstel in de weg staan: fysieke inactiviteit, periodieke overactiviteit, foutieve of niet-helpende opvattingen over de aandoening, verhoogde aandacht voor lichamelijke sensaties, inadequaat gedrag van hulpverleners en sociale factoren. Hoewel het tegendeel vaak wordt beweerd, zijn chronische infecties geen instandhoudende factor.

Modellen uit de moderne neurowetenschappen vormen een goede basis voor het pathofysiologisch onderzoek naar CVS. CVS is een van de vele syndromen met lichamelijk onverklaarde klachten, waartoe bijvoorbeeld ook fibromyalgie en het prikkelbaredarmsyndroom behoren. Het pathofysiologisch onderzoek heeft zich tot nu toe vooral gericht op de aspecten waarin een syndroom zich van andere syndromen onderscheidt, zonder dat dit veel heeft opgeleverd. De syndromen komen vaak in combinatie voor en vertonen opvallende overeenkomsten. Het klachtenpatroon bij deze aandoeningen duidt op een ontregeling van regelsystemen of van de communicatie tussen regelsystemen. Duidelijke afwijkingen van afzonderlijke parameters zijn er zelden. De ontregeling lijkt terug te voeren op eenzelfde grondpatroon: een langdurige en ernstige verstoring van het evenwicht tussen draagkracht en belasting. Door een situatie van chronische stress raken homeostatische mechanismen, zoals energiehuishouding en herstelprocessen uit balans, en veranderen pijngevoeligheid en perceptie. Goed onderbouwde verklaringsmodellen uit de moderne neurowetenschappen ondersteunen deze gedachtegang. Deze modellen bieden de mogelijkheid de kloof te overbruggen tussen somatisch en psychisch en vormen een goede basis voor de ontwikkeling van nieuwe onderzoekshypotheses.

'Rust roest' is de rode draad in het beleid bij moeheidsklachten. Moeheid is in het algemeen een signaal om het kalmer aan te doen, maar totale rust doet de conditie geen goed en houdt de klachten uiteindelijk in stand. De patiënt met moeheidsklachten moet het advies krijgen te doen wat hij nog kan, zo nodig na aanpassing van werk(tijden) in overleg met de bedrijfsarts of met huisgenoten als de patiënt geen baan heeft. Moeheid heeft vaak een 'gewone' oorzaak: overbelasting of stress. Voorwaarde voor herstel is dat de patiënt die oorzaken onder ogen ziet en er actief mee aan de slag gaat. Rust zonder meer kan vermijdingstendensen versterken, ziekteverzuim verlengen en een proces van maatschappelijke marginalisatie in gang zetten.

Openheid over de beoordeling van de mogelijkheid om te werken is beslist noodzakelijk. Bedrijfs- en verzekeringsartsen zullen patiënten moeten uitleggen dat niet, zoals zij vaak denken, de diagnose en de oorzaak van een aandoening bepalend zijn voor hun recht op arbeidsverzuim of op een uitkering, maar dat het gaat om uitingen en gevolgen van ziekte. Die worden in de praktijk beoordeeld aan de hand van drie zaken:

- *Algemeen functioneren*: iemand die door ziekte of gebrek in het algemeen niet kan functioneren, kan ook niet werken; wanneer hij op enigerlei wijze wel kan functioneren, zijn ook al snel bepaalde vormen van arbeid mogelijk.
- *Consistentie*: ziekte, beperkingen en dalende arbeidsparticipatie moeten logisch samenhangen en consistent zijn. Als dat niet zo is, kan onvermogen om te werken niet aan ziekte worden toegeschreven.
- *Probleemanalyse*: arbeidsomstandigheden bepalen slechts een deel van de draaglast van mensen. Inzicht in de psychosociale context is essentieel voor het oordeel over arbeidsgeschiktheid.

Bedrijfs- en verzekeringsartsen zullen open moeten zijn over deze beoordelingsprincipes. Dit kan het aantal misverstanden en meningsverschillen rond mogelijkheden van CVS-patiënten om te werken verkleinen.

Adequate patiëntenzorg vereist richtlijnen voor de diagnostiek en begeleiding van patiënten met moeheidsklachten. Er is een grote variatie in de diagnostiek en de begeleiding van patiënten met moeheidsklachten in het algemeen en met CVS in het bijzonder. Dit betreft zowel de gang van zaken bij huisartsen als die bij bedrijfs- en verzekeringsartsen. Patiënten hebben het recht op een uniforme benadering en werkwijze. De commissie zet de hoofdlijnen uiteen van het beleid bij moeheidsklachten, in het bijzonder CVS. De vertaling daarvan in richtlijnen voor het beleid is een zaak van het Nederlands Huisartsengenootschap, het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, de Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde, en de Nederlandse Vereniging voor Verzekerings-geneeskunde. Het is dringend gewenst dat

zij eerst om de tafel gaan zitten om afspraken te maken over gezamenlijke uitgangspunten en over samenwerking op dit vlak.

Er is extra aandacht nodig voor CVS bij jonge mensen. Jongeren met CVS kunnen vaak niet meer een gewoon schoolprogramma volgen, huiswerk maken, normale afstanden fietsen of lopen, sporten en aan andere sociale activiteiten deelnemen. CVS bedreigt de normale, leeftijdsadequate ontwikkeling, zoals het streven naar autonomie en identiteit, en het zich losmaken van de ouders.

Artsen wordt afgeraden de diagnose CVS vóór het tiende jaar te stellen, omdat de klachtenpresentatie op die leeftijd in hoge mate afhankelijk is van de interpretatie van de ouders. Niet-functionele attributies van de ouders kunnen het herstel van de jongere in de weg staan. Daarom is het raadzaam de patiënt en de ouders afzonderlijk te spreken. Dat bevordert bovendien het gevoel van autonomie van de jongere.

Cognitieve gedragstherapie (CGT) is een effectieve behandeling. Behandelingen voor CVS zijn er te kust en te keur, vooral te vinden op het internet. Slechts weinige zijn op werkzaamheid getoetst. In *systematic reviews* van de interventies voor CVS komt CGT naar voren als een effectieve behandeling.

Het behandeleffect van CGT is duurzaam gebleken en verslechtering van de toestand door CGT is niet aangetoond. CGT is echter geen panacee. De behandeling is intensief, vraagt veel van de patiënt en heeft bij circa 70 procent van de patiënten succes. Succes betekent dat de patiënt weer op een min of meer normaal niveau kan functioneren. Veel succesvol behandelde patiënten zullen echter niet meer op hun oude niveau van functioneren terugkomen, maar hebben zich leren aanpassen aan hun eigen, begrensde mogelijkheden. Sommigen ervaren dat als een verlies dat zij moeten verwerken. Zelfwerkzaamheid is een essentieel onderdeel van CGT. Patiënten motiveren om de therapie te ondernemen is erg belangrijk. CGT is onlosmakelijk verbonden met een geleidelijke opbouw van lichamelijke activiteit (*graded exercise training,* GET). Of GET zonder enige vorm van CGT effectief is, wordt op dit ogenblik in Engeland onderzocht.

De patiëntenpopulatie is divers en niet iedereen is gebaat bij CGT volgens het huidige protocol. Door meer en minder intensieve varianten van CGT te ontwikkelen kan men het aanbod en de behoefte beter op elkaar afstemmen.

Uitbreiding van de behandelingscapaciteit is nodig. CGT voor CVS-patiënten is alleen structureel beschikbaar in Nijmegen. Er staan ruim 300 patiënten op de wachtlijst. Voor een adequate zorgverlening is uitbreiding nodig van de behandelcapaciteit, bijvoorbeeld door de vorming van specifiek op chronische vermoeidheid gerichte centra zoals in Nijmegen of van centra die zich meer in den brede toeleggen op onderzoek en

behandeling van stressgebonden aandoeningen. Een knelpunt bij schaalvergroting is dat maar weinig psychologen over de benodigde expertise beschikken. Meer aandacht in de opleiding van psychologen voor de gedragstherapeutische aanpak van lichamelijke klachten is noodzakelijk, niet alleen voor de behandeling van patiënten met CVS, maar voor alle patiënten met lichamelijk onverklaarde klachten.

Een multidisciplinaire benadering is een voorwaarde voor goed wetenschappelijk onderzoek naar CVS. De kennis over CVS vertoont grote hiaten. Tal van onopgeloste kwesties vragen om nieuw wetenschappelijk onderzoek. Een zoektocht naar één specifieke oorzaak van CVS is niet vruchtbaar gebleken en zal vermoedelijk niet leiden tot een verklaring van het scala van symptomen en verschijnselen. Een daadwerkelijke vergroting van het inzicht in de oorzaken en de behandeling van CVS vergt een multidisciplinaire aanpak waarin de diverse factoren in samenhang bestudeerd worden.

Executive summary

Virtually everyone feels tired, or even exhausted, every now and again. We usually know why this has come about and the feeling wears off, either spontaneously or after a little extra rest. This is not the case with chronic fatigue syndrome (CFS). CFS patients feel perpetually tired and exhausted and also have a host of other physical complaints. CFS is also known as 'ME' (myalgic encephalomyelitis), a term that the Committee does not use since it erroneously implies the presence of an inflammation of the brain and spinal cord.

CFS is a controversial disorder. There are people both within and outside the world of medicine who believe that it does exist, and others who believe that it does not. This situation has given rise to major differences of opinion concerning the ability of CFS patients to work, and thus to their entitlement to social security benefit.

CFS is a genuine, severely incapacitating disorder. It is an established fact that CFS imposes limitations on an individual's personal, occupational and social functioning. The quality of life of CFS patients is lower than that of healthy people. The symptoms fluctuate, and this is unsettling for patients. They are forced to modify their activities, they no longer have the energy for social activities, working is often out of the question, contacts with colleagues gradually fall away, and their financial situation worsens. Not infrequently, they end up in social isolation.

Patients are reliant on help from others for their daily functioning. Onlookers do not always take their disorder seriously and dismissively suggest that 'it's probably psychological'. Patients expect their doctor to bring about an improvement in their condition,

but they are often told that the cause of these complaints is unknown and that there is no treatment. They hear stories (via the internet, a patients' organisation or those around them) about people who have had CFS for many years. They can easily get into a situation devoid of future prospects, which persists for many years. Spontaneous recovery is possible, but it is the exception rather than the rule. Such research as there is suggests that ten percent or less of adults with CFS recover spontaneously in the long term. For young patients, the prognosis is substantially better: the majority recover after a few months or a few years.

The internationally recognised case definition (CDC '94 criteria) is the standard. Knowledge concerning the development and causes of CFS is inadequate, the symptoms are variable and not very specific, and there also are no straightforward diagnostic tests. One solution in instances of this type is a case definition (i.e. a consensus-based description of the disorder). The internationally recognised case definition of CFS is the one formulated by the US Centres for Disease Control (CDC) in 1994 (see panel). In order to

US Centres for Disease Control Case Definition of Chronic Fatigue Syndrome, 1994

Diagnostic criteria: At least 6 months of persistent or recurring fatigue for which no physical explanation has been found and which

- is of new onset, that is to say it has not been lifelong
- is not the result of ongoing exertion
- is not substantially alleviated by rest
- severely limits functioning

in combination with four or more of the following symptoms, persistent or regularly recurring over a period of six months and which must not have predated the fatigue:

- self-reported impairment in memory or concentration
- sore throat
- tender cervical lymph nodes
- muscle pain
- multijoint pains
- headache
- unrefreshing sleep
- post-exertional malaise lasting 24 hours or longer

Exclusionary criteria

- any medical condition that may explain the presence of chronic fatigue
- a psychotic, major or bipolar depressive disorder (but not an uncomplicated depression)
- dementia
- anorexia or bulimia nervosa
- alcohol abuse or the use of drugs
- severe obesity

broaden our understanding of the nature and course of the disorder, we recommend that the CDC-94 definition be applied by researchers and practitioners alike – which is not to say, however, that the research and treatment of chronic fatigue should be confined to those patients who satisfy the CDC-94 criteria.

Any case definition is a construct for the benefit of practitioners, with arbitrary elements and limitations. For example, the existence of criteria does not necessarily connote a disease (in the sense of a specific, well-defined pathological process) that corresponds to these criteria. That remains to be established. Limitations of the CDC definition lie in the fact that the symptom criteria have not been validated and that the definition was primarily formulated for scientific research purposes.

There are probably between 30,000 and 40,000 CFS patients in the Netherlands. The Committee emphasises that this is no more than a rough estimate. Reliable epidemiological data concerning CFS are scarce. Variations in the applied case definitions and the fact that not all patients consult a general practitioner are to blame for this. The majority of the patients are adults, but the disorder also occurs in the young. Around three quarters of sufferers are women.

No prevalence figures are available for Belgium, France and Germany. Dutch data concerning CFS in people of different ethnic origin are likewise unavailable, nor is there any research into the question of whether CFS is more prevalent in certain occupations than in others.

The doctor-patient relationship influences the course of fatigue complaints. The outcome of such complaints as chronic fatigue is determined not only by doctors' instrumental actions, but also by their affective actions. It is important that doctors should take both the complaints and the patients seriously, invest in establishing a good relationship with them, allow them to express their emotions and explain the different aspects of fatigue.

Rigid preconceptions concerning physical and psychological causes put pressure on the doctor-patient relationship and obstruct research progress. Physical and psychological causes of CFS are frequently considered as polar opposites. A question that patient organisations are again and again confronted with is whether CFS is a neurological or a psychiatric disorder. This is, in fact, a spurious question. The neuroscientific research conducted in recent decades has revealed that psychology (e.g. behaviour) and biology (e.g. biochemical processes) are, as it were, two sides of the same coin. It is not a question of either one or the other, but of both together. Acceptance of this idea fosters the necessary common perspective on the part of the doctor and the patient, and offers researchers fresh insights into the causes of CFS.

Drawing a distinction between aetiology and pathophysiology lends clarity to discussions over the causes of CFS. Whereas aetiology is concerned with the cause of a disorder (i.e. what circumstances make a person develop CFS?), pathophysiology is concerned with the manner in which it arises (i.e. what biological disturbances are involved?). This distinction is crucial, however, when it comes to sorting out the large body of data, which vary in their level of abstraction and are derived from different fields of research, and translating findings into new hypotheses for research. It also provides a good starting point for discussions with patients.

The aetiology of CFS is influenced by a range of factors. Aetiological factors are commonly broken down into the following categories:

- *Predisposing factors*. Factors that make one individual more likely to develop CFS than another: familial (possibly genetic) factors, sex, learning history (experiences in early youth), personality, lifestyle and physical activity.
- *Precipitating factors*. Factors that can provoke CFS in susceptible individuals: acute stress, both physical stress (a serious injury, chronic sleep disturbances, an invasive surgical procedure or an infection) and situations of acute psychological stress.
- *Perpetuating factors*. Factors that impede recovery: physical inactivity, periodic over-activity, incorrect or unhelpful notions about the disorder, increased attention to physical sensations, inappropriate behaviour on the part of care providers, and social factors. Despite frequent claims to the contrary, chronic infections are not a perpetuating factor.

Models derived from the modern neurosciences form a good basis for pathophysiological research into CFS. CFS is one of the many syndromes with physically unexplained symptoms (other examples being fibromyalgia and irritable bowel syndrome). Pathophysiological research has hitherto focused mainly on those aspects that distinguish a given syndrome from other syndromes, though this approach has proved rather unproductive. The syndromes frequently occur in combination and display striking similarities. The pattern of symptoms associated with these conditions points to a disruption of control systems or of communication between control systems. Marked deviations in individual parameters are rare. The disruption appears to have its origins in the same basic pattern: a long-term and serious disturbance of the balance between emotional endurance and stress. Situations of chronic stress cause an imbalance of homeostatic mechanisms (e.g. energy balance and recovery processes) and alter sensitivity to pain and perception. Well-substantiated explanatory models derived from the modern neurosciences support this line of argument. These models afford an opportunity to bridge the gulf between somatic and psychological factors and form a sound basis for the development of new research hypotheses.

'To stand still is to move back' is the starting point in the management of fatigue complaints. Fatigue is, generally speaking, a signal to take things easier, but absolute rest is not beneficial and ultimately perpetuates the complaints. Patients with fatigue complaints should be advised to do whatever they still can, if necessary after having adjusted their work and/or working hours in consultation with either the occupational physician or – if the patient is unemployed – with other members of the household. Although a patient may well be (temporarily) unfit to perform his job, this need not mean that he is totally unfit for work. Fatigue frequently has an 'everyday' cause such as overwork or stress. Recovery is dependent on the patient facing up to these causes and actively addressing them. Rest by itself can reinforce avoidance tendencies, prolong sick leave and set in motion a process of social marginalisation.

Openness is essential when assessing fitness for work. This is important in order to avoid (where possible) the many misconceptions and differences of opinion that surround CFS patients' fitness for work. One such misconception is the belief that the diagnosis and the cause of a disorder are what determine a person's entitlement to absence from work or to receive social security benefit. It is the responsibility of occupational physicians and insurance physicians to explain that manifestations and consequences of illness are what matters, and that the assessment of fitness for work hinges on three issues:

- *General functioning*: Someone who, as a result of disease or infirmity, generally speaking cannot function is also unable to work. If he is, in fact, able to function to some extent, then certain forms of work will also soon be possible.
- *Consistency*: of reduced fitness for work can only be said to apply where there is a logical and consistent relationship between illness, limitations and a decline in work participation. If that is not the case, then there is no incapacity due to illness.
- *Problem analysis*: People's stress load is only partly determined by working conditions. In addition to the medical aspects, an insight into the psychosocial context plays an essential role when forming an opinion on an individual's fitness for work.

Proper patient care requires guidelines for the diagnosis and support of patients with fatigue complaints. There is great variation in the diagnosis and support of patients with fatigue complaints (and especially those with CFS). This applies both to the procedures followed by general practitioners as well as to those adopted by occupational and insurance physicians. Patients have a right to uniform treatment and procedures. The Committee explains the broad principles to be applied with fatigue complaints (and especially CFS). Translating these into policy guidelines is a matter for the Netherlands Society of General Medical Practitioners (NHG), the Institute for Healthcare (CBO), the Association for Medical Services in Industry (NVvAB), and the Association

for Insurance Medicine (NVVG). First of all, however, it is imperative that they should come together to agree on a common set of basic principles and on collaboration in this area.

Special attention is required for CFS in young people. Youngsters with CFS are frequently no longer able to follow a standard school curriculum, do homework, cycle or walk normal distances, or take part in sports and other social activities. CFS threatens normal, age-appropriate development, such as the pursuit of autonomy and identity, and separation from one's parents.

Doctors are advised against making the diagnosis of CFS before a child reaches the age of 10, since the presentation of symptoms at that age is, to a great extent, dependent on the way in which they are interpreted by the parents. Non-functional attributions by the parents can stand in the way of the youngster's recovery. It is therefore advisable to separately speak with the patient and the parents. This also fosters a feeling of autonomy in the youngster.

Cognitive behavioural therapy (CBT) is an effective treatment. There is no shortage of treatments for CFS – especially on the internet – but few have been tested for efficacy. The systematic reviews that have been conducted of interventions for CFS reveal CBT to be an effective treatment.

CBT has been successfully applied in several places to patients with CFS. The therapeutic effect has proved to be long-lasting and no deterioration has been shown to occur as a result of this therapy. However, CBT is not a panacea. The therapy is intensive, makes great demands on the patient and has a success rate of around 70%. Success means that the patient is restored to a more or less normal level of functioning. However, many successfully treated patients will no longer return to their former level of functioning, but have learned to adapt to the constraints imposed by their illness. Some people experience this as a loss that they must accept. Self-efficacy is an essential element in CBT. It is extremely important to motivate patients to undergo the therapy. CBT is inextricably bound up with a gradual stepping-up of physical activity ('graded exercise training', GET). Whether GET is effective without any form of CBT is being investigated at this moment in the UK.

The patient population is diverse and not everyone benefits from CBT according to the current protocol. The development of additional, less intensive variants of CBT will make it possible to bring supply more into line with demand.

Treatment capacity needs to be expanded. CBT for CFS patients is only available on a formal basis in Nijmegen, and there are around 300 patients on the waiting list. In order to provide proper patient care, treatment capacity needs to be expanded, for

example by establishing centres along the lines of the Nijmegen model or centres for the research and treatment of stress-related conditions. One problem hampering efforts to scale up this capacity is the fact that very few psychologists possess the requisite expertise. More attention needs to be given in the training of psychologists to the use of behavioural therapy to treat physical complaints (not only for the treatment of patients with CFS but for all patients with physically unexplained complaints).

Sound scientific research into CFS requires a multidisciplinary approach. Large gaps exist in our knowledge of CFS. Countless unresolved questions require new scientific research. The search for a single, specific cause of CFS has proved fruitless and will probably not lead to an explanation of the range of symptoms and associated phenomena. If we are to succeed in actually expanding our understanding of the causes and the treatment of CFS, then a multidisciplinary approach will be required in which the interrelationships between the various factors are studied.

Hoofdstuk 1

Inleiding

In juli 2002 verzocht de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de Gezondheidsraad te adviseren over de stand van wetenschap van het chronische-vermoeidheidssyndroom (CVS) en de betekenis daarvan voor de behandeling en zorg van patiënten met deze aandoening (bijlage A). Op 16 december 2002 stelde de voorzitter van de Gezondheidsraad een commissie in voor de beantwoording van de vragen (bijlage B).

1.1 Over CVS

Bijna ieder mens voelt zich wel eens moe of zelfs uitgeput. Meestal weet men hoe dat komt en doorgaans verdwijnt de moeheid vanzelf of na wat extra rust. Bij CVS is er sprake van langdurige vermoeidheid en uitputting in combinatie met andere klachten, waaronder spierpijn, hoofdpijn, niet-verfrissende slaap, keelpijn en malaisegevoel na inspanning. Het exacte aantal CVS-patiënten in ons land is niet bekend. Het ligt vermoedelijk tussen de 30.000 en de 40.000. Het merendeel van de patiënten is volwassen, maar de aandoening komt ook bij jongeren voor. Ruim driekwart is vrouw.

CVS beperkt mensen aanzienlijk in hun functioneren. Aard en herkomst van de aandoening zijn omgeven met onduidelijkheid en onzekerheid. Dat is frustrerend voor de patiënten en hun naasten, en ook voor artsen en andere hulpverleners. CVS is de afgelopen vijftien jaar uitvoerig onderwerp van studie geweest[128]. Onder wetenschappers heeft dat geresulteerd in een breed draagvlak voor de opvatting dat een strikt medisch-biologisch perspectief niet volstaat en dat alleen integratie met een sociale en psychologische invalshoek vrucht kan dragen, een zogeheten biopsychosociale

benadering[6,233,334]. Als het echter op concretisering aankomt, blijkt er een hardnekkig gebrek aan consensus te bestaan.

CVS is bij het publiek beter bekend als 'ME', een afkorting die staat voor *myalgische encephalomyelitis*. Deze diagnose werd in 1955 geïntroduceerd voor een ziektebeeld van spierpijn en vermoeidheid onder de medewerkers, maar niet onder de patiënten, van het Royal Free Hospital in Londen. *Myalgische encephalomyelitis* is een misleidende naam, want die suggereert dat het gaat om spierpijnen door een ontsteking van hersenen en ruggenmerg, terwijl daarvoor geen aanwijzingen zijn. In de internationale wetenschappelijke literatuur is de term ME inmiddels vrijwel geheel vervangen door CFS (*chronic fatigue syndrome*)[3,233], een begrip dat stamt uit 1988 toen Holmes een casusdefinitie introduceerde voor een samenstel van symptomen en verschijnselen dat al meer dan twee eeuwen bekend was onder diverse namen en dat in de loop der tijd is toegeschreven aan uiteenlopende oorzaken[139].

Buiten wetenschappelijke kring is de term 'ME' nog steeds in zwang, met de impliciete noties van geheimzinnigheid en ongeneeslijkheid. De Nederlandse patiëntenorganisaties* blijven ME in hun naam voeren omdat zij menen dat naamsverandering de herkenbaarheid niet ten goede komt. In hun publicaties gebruiken zij doorgaans 'ME' of 'ME/CVS'. In de Verenigde Staten zijn de hier minder gangbare termen CFIDS (*chronic fatigue and immune dysfunction syndrome*) en CNDS (*chronic neuroendocrine-immune dysfunction*) ook wel in gebruik. De naam is een aanhoudend punt van discussie. De belangrijkste kritiek is dat de term CVS eufemistisch zou zijn en te weinig recht zou doen aan de overige klachten van de patiënten[147,148,327].

1.2 Over het advies

Achter geharrewar over de naamgeving gaan controverses schuil van meer fundamentele aard. De commissie zal die niet omzeilen. Zij heeft echter niet de pretentie alle kwesties definitief uit de wereld te helpen. Zij brengt de stand van wetenschap in kaart, signaleert lacunes in kennis en doet suggesties voor veelbelovende richtingen van onderzoek.

CVS is een beladen onderwerp. In hoofdstuk 2 geeft de commissie een schets van de achtergronden van die beladenheid. De definitie en classificatie van CVS staan centraal in het derde hoofdstuk. In hoofdstuk 4 komen de epidemiologische gegevens aan bod. In het vijfde hoofdstuk formuleert de commissie op basis van de beschikbare wetenschappelijke gegevens hypotheses over de etiologie en de pathogenese die het onderzoek naar CVS richting kunnen geven. De volgende twee hoofdstukken zijn gewijd aan de diag-

* ME/CVS-Stichting; Steungroep ME en Arbeidsongeschiktheid; ME-Fonds (opgeheven per 1 januari 2004);MEDIVERA, CVS/ME-patiëntenbelangenfonds (vanaf 6 mei 2003, voorheen: ME/CVS-huis)

nostiek, de begeleiding en de behandeling van CVS-patiënten. Hoofdstuk 6 heeft de algemene gang van zaken tot onderwerp en hoofdstuk 7 de jonge CVS-patiënt. In het achtste en laatste hoofdstuk staat de commissie stil bij het wetenschappelijk onderzoek naar CVS.

De commissie conformeert zich aan de gewoonte om in de mannelijke vorm te schrijven, ondanks het feit dat CVS-patiënten voor het overgrote deel vrouw zijn. Waar hij en hem staan, kan ook nadrukkelijk zij en haar gelezen worden.

Hoofdstuk **2**

De context

CVS staat te boek als een controversiële aandoening. Dat de patiënten lijden staat niet ter discussie, de twistpunten liggen op een ander vlak. Ze gaan over de mate waarin en de wijze waarop fysiologische, sociale en psychologische factoren bijdragen aan de aandoening en over de vraag of het een homogeen, specifiek ziektebeeld is met een eigen pathogenese of een conditie die ontstaat in reactie op uiteenlopende omstandigheden. Zowel binnen als buiten de medische wereld zijn CVS *believers* en CVS *non-believers* te vinden[22,307,338]. Dat heeft zijn weerslag op de communicatie tussen artsen en patiënten en het heeft geleid tot grote meningsverschillen over het vermogen van CVS-patiënten om arbeid te verrichten en over het recht op een uitkering.

2.1 Het dagelijks leven van de CVS-patiënt

CVS heeft grote invloed op het dagelijks leven van de patiënt. Patiënten voelen zich vaak bij het opstaan al moe, ondanks een lange nachtrust. Pijn in spieren en gewrichten en griepachtige verschijnselen dragen bij aan het gevoel van malaise en uitputting. Daarbij hebben zij soms ook last van vergeetachtigheid, concentratieproblemen, duizeligheid en slaapklachten. De moeheid en de bijkomende klachten leggen zware beperkingen op aan het persoonlijk, beroepsmatig en sociaal functioneren[6,34,118,136,262,316].

De symptomen fluctueren, de patiënten hebben goede en slechte dagen en juist die onvoorspelbaarheid maakt hen onzeker. Weliswaar is niet iedereen in dezelfde mate aangedaan, maar alle patiënten moeten hun activiteitenpatroon wijzigen. De manier waarop ze dat doen, verschilt. Sommigen blijven zo lang mogelijk aan het werk ten koste van

huiselijke en sociale activiteiten, anderen stoppen met werken om hun beperkte energie te besteden aan huishouding en verzorging. Er zijn ook patiënten die al hun taken aan anderen overdragen en een groot deel van de dag in bed doorbrengen in de hoop dat rust zal helpen[26,106,129,260,299,329].

Niet zelden raken patiënten in een sociaal isolement[14,95,236,260,329]. De fut om aan activiteiten in club- of verenigingsverband deel te nemen ontbreekt en de bijbehorende sociale contacten lopen snel terug. Bezoek ontvangen of op bezoek gaan is voor velen bezwaarlijk. Sommigen vinden zelfs een telefoongesprek al te belastend. Volledige of gedeeltelijke arbeidsongeschiktheid komt vaak voor met als gevolg het verdwijnen van contacten met collega's en verslechtering van de financiële situatie[34,118,192,298,329].

Voor hulp bij het dagelijks functioneren zijn patiënten voornamelijk aangewezen op huisgenoten. Soms zijn er vrienden die bijspringen of krijgt men thuiszorg, vaak minder dan men zou willen. Alleenstaanden hebben het doorgaans moeilijker dan mensen met een partner, al kan de relatie bij laatstgenoemden zwaar onder druk komen te staan door de grotere afhankelijkheid van de ander. Dat er geen lichamelijke verklaring voor de klachten is gevonden en men niets aan de patiënt kan zien, maakt dat familie en vrienden diens toestand niet altijd serieus nemen en afdoen met de reactie 'dat het wel psychisch zal zijn', iets waartegen patiënten zich fel verzetten[12,14,16,34,95,118].

De kwaliteit van leven van CVS-patiënten is beduidend lager dan die van gezonde mensen[129,304]. Patiënten raken in een situatie met weinig toekomstperspectief. Ze gaan naar hun arts in de verwachting dat die verbetering in hun toestand kan brengen, maar krijgen vaak te horen dat hij geen oorzaak van hun klachten kan vinden en dat er geen behandeling is. Via internet, patiëntenvereniging of mensen in hun directe omgeving horen patiënten verhalen over mensen die al jaren lang CVS hebben. Zij geven dan gemakkelijk de hoop op verbetering op en passen zich aan hun situatie aan of ze vervallen in lusteloosheid, somberheid en machteloosheid.

2.2 Erkenning

Voor ieder die een ernstig probleem heeft, is erkenning daarvan door anderen enorm belangrijk. Om die reden hechten patiënten zeer aan het krijgen van een diagnose, wat zij zien als een teken van serieus genomen worden. Het geeft ook opluchting en biedt een opening om het leven ernaar in te richten. Een diagnose geeft een basis aan onderhandelingen over het beroep dat men op de patiënt kan doen, is een bonafide reden voor de ziekenrol en opent de weg naar praktische hulp en voorzieningen. Een diagnose helpt patiënten bovendien betekenis te geven aan de verwarrende veranderingen die zij in hun lichaam en hun functioneren ervaren[242,269,317].

Op het internet en in de patiëntenliteratuur zijn talrijke levendige verslagen te vinden over de moeilijkheden die patiënten ondervinden bij het krijgen van een diagnose

(zie ook Knelpuntennota bij bijlage A). Artsen zouden hun klachten niet serieus nemen en hen afschepen met de mededeling dat er niets aan de hand is[90,174,329]. Gebrek aan erkenning is een belangrijke bron van ongenoegen en kan leiden tot spanningen in de spreekkamer (2.4, 2.5) en tot conflicten met werkgevers, bedrijfsartsen en uitkerende instanties die soms resulteren in jarenlange gevechten en beroepsprocedures over de mate van arbeidsgeschiktheid.

2.3 De deskundige patiënt

Culturele, politieke en sociale invloeden bepalen mede de manier waarop mensen denken over hun ziekten, klachten en aandoeningen en wellicht ook de manier waarop zij hun symptomen presenteren[238,310]. Een grote fascinatie met ziekte en gezondheid is een kenmerk van de tijd waarin wij leven[265,344]. Kranten, tijdschriften, radio en tv zijn voor de burger een belangrijke bron van – niet altijd even juiste – medische informatie en sinds kort gebruiken mensen vooral ook het internet om informatie over hun klachten en aandoeningen te vergaren. Op het internet is een overvloed aan informatie te vinden over CVS (ME) en mogelijke interventies, vooral op de sites van patiëntenorganisaties en actiegroepen. Landsgrenzen tellen op het internet nauwelijks. Op veel sites wordt aan onbewezen, alternatieve of commercieel gekleurde behandelingen gelijk gewicht toegekend als aan interventies waarvan de effectiviteit vaststaat[19,113,162]. Vaak ook wordt CVS neergezet als een strikt lichamelijke aandoening. Op sommige sites, ook Nederlandstalige*, worden bewezen effectieve behandelingen (gedragstherapie, hoofdstuk 6) met grote emotionele intensiteit aangevochten.

De patiënt is partij geworden in de discussie over wat een ziekte is en wat een goede dokter, en hoe klachten behandeld moeten worden. Sommige patiënten met CVS beschouwen zichzelf als de deskundigen die de dokter moeten onderwijzen en informeren over de ontwikkelingen[13,64]. Niet elke arts kan daar even goed mee omgaan.

2.4 In de spreekkamer

Het symptoom moeheid is ongrijpbaar. Het is een zeer algemene klacht en een frequente reden voor bezoek aan de huisarts. Er is vrijwel geen aandoening of ziekte waarbij moeheid niet optreedt als begeleidend symptoom. Van alle aan de huisarts gepresenteerde klachten betreft 25,4 procent moeheid, al dan niet in combinatie met andere klachten. Moeheid staat daarmee op de veertiende plaats van de gepresenteerde klachten en aandoeningen bij huisartsen in ons land[293]. Dat een huisarts bij de hoofdklacht moeheid niet

* Cognitieve gedragstherapie bij ME/CVS; Standpunt Steungroep ME en Arbeidsongeschiktheid. http://www.steungroep.nl/cgt/cgtstandpunt.htm geraadpleegd: 20 december 2004.

onmiddellijk aan CVS denkt, is op zich niet verwonderlijk. Moeheid is niet specifiek, is alleen te meten door patiënten te bevragen en is bij de meeste mensen beperkt van duur (6.2).

Een veelgehoorde klacht van patiënten en patiëntenorganisaties is dat (huis)artsen hen niet serieus nemen. Artsen wordt verweten niet de tijd te nemen, niet open te staan voor hun verhaal, hun problemen niet te erkennen, hun een schuldgevoel aan te praten en zich paternalistisch op te stellen[75,95,217,238,260]. Ook onder Nederlandse huisartsen bestaat weerstand tegen het stellen van de diagnose CVS[27,217,*]. In het laatste onderzoek bleek dat de helft van de onderzochte groep Nederlandse huisartsen de diagnose CVS niet stelt wanneer dat wel passend zou zijn en ook dat zij die diagnose maar bij een kwart van de patiënten bevestigen die met de zelfgestelde diagnose CVS komen, wat bij tweederde het geval is[32]. Patiëntenorganisaties (Knelpuntennota, bijlage A) stellen dat artsen de diagnose CVS/ME niet accepteren, omdat er nog geen laboratoriumtest is waarmee de ziekte kan worden aangetoond. In werkelijkheid ligt het iets genuanceerder.

Het niet stellen van de diagnose CVS, terwijl dat wel passend zou zijn, berust dikwijls op onbekendheid met het ziektebeeld, soms ook op machteloosheid: het gevoel van de arts dat hij deze patiënten in therapeutisch opzicht niets te bieden heeft[217,220,303,c]. Een ander aspect is wellicht de vrees dat de diagnose CVS een *self-fulfilling prophecy* wordt en de patiënt zich gaat gedragen naar dat ziektebeeld. Daarbij staan CVS-patiënten onder artsen bekend als moeilijk in de omgang en tijdrovend. De diagnose CVS zou dat kunnen versterken[95,236]. Ook een reden om de diagnose CVS niet te stellen is twijfel aan de validiteit ervan[31,64,211,217,220,235,268]. De commissie wijst erop dat de diagnose CVS juist ook duidelijkheid verschaft en een handvat biedt voor het te volgen beleid. Zij heeft overigens aanwijzingen dat de Nederlandse arts geleidelijk aan meer openstaat voor de diagnose CVS.

CVS-patiënten zijn er vaak van overtuigd dat zij een louter somatische aandoening hebben. In de ogen van de patiënt is zijn lichaam de plek van de pijn en de narigheid en is het zijn lichaam dat hem bij de arts doet belanden[311]. Fricties ontstaan gemakkelijk als de patiënt een andere betekenis hecht aan zijn klachten dan zijn arts[19,32,95]. Patiënten die zich met een zelfgestelde diagnose ME of CVS presenteren, wekken dikwijls wrevel bij hun arts. Zij zijn gepreoccupeerd met het krijgen van een biomedische diagnose en kunnen de boodschap dat er geen lichamelijke aanknopingspunten zijn, moeilijk accepteren. Ook artsen die de diagnose CVS wel stellen, maar daarbij wijzen op de psychosociale aspecten van de aandoening of artsen die voorstellen de patiënt in contact te brengen met een psycholoog, ondervinden dikwijls weerstand[12,19,90,220,235,242,269].

---

* Klein Rouweler E., Bleijenberg G, Severens H. Onderzoek naar prevalentie van het chronisch vermoeidheidssyndroom zoals herkend door huisartsen in Nederland en de attitude van huisartsen ten opzichte van het chronisch vermoeidheidssyndroom. Intern verslag Academisch ziekenhuis Nijmegen oktober 1999.

In pogingen erkenning van een somatische basis voor hun klachten te krijgen, wenden veel CVS-patiënten zich tot een specialist of een alternatieve genezer, bij voorkeur iemand die bekend staat om zijn geloof in de aandoening[19,34,64,211,298,329,335].

2.5 Uitdagingen

Een gedeeld, gezamenlijk perspectief is een voorwaarde voor effectieve samenwerking tussen arts en patiënt en heeft op zich therapeutische waarde. Tekortschietende communicatievaardigheden van artsen en stellige opvattingen van patiënten en hun organisaties over de etiologie en de behandeling staan dat gezamenlijke perspectief in de weg[11,15,21,127,220,242,266].

Als je moet bewijzen dat je ziek bent, kun je niet beter worden. Artsen zouden zich meer bewust moeten zijn van het belang van respect voor de opvattingen van de patiënt en de betekenis van het erkennen van diens lijden. Dat betekent het verhaal van de patiënt centraal stellen en actief luisteren[116,127,143,309].

De commissie bestond uit twee huisartsen, twee internisten, een psycholoog, twee psychiaters, twee deskundigen arbeid en gezondheid, de directeur van NIVEL en een psychoneuroimmunoloog, en had een onafhankelijke voorzitter (bijlage B). Desondanks hebben de vier patiëntenorganisaties en enkele individuen de Gezondheidsraad bekritiseerd om de, naar hun zeggen, eenzijdig psychologisch gerichte samenstelling van de commissie. Patiëntenverenigingen beschouwen CVS als een louter lichamelijke aandoening. In hun visie is weinig ruimte voor de psychosociale aspecten ervan. Hun drijfveer is vermoedelijk dat patiënten op die manier eerder het statuut krijgen van 'echte' zieken, gevrijwaard blijven van het gevreesde psychiatrische stigma en minder het risico lopen te lijden aan een *'non-disease'* die geen behandeling behoeft en waarvoor de aanspraak op een WAO-uitkering moeilijker is[259,308,335]. In de angst voor psychologische en psychiatrische verklaringen speelt mee de wijdverbreide opvatting dat iets 'lichamelijks' je overkomt en iets 'psychisch' min of meer je eigen schuld is. Met andere woorden over lichamelijke aandoeningen heb je geen zeggenschap, ze zijn moreel neutraal, terwijl je voor psychische aandoeningen zelf verantwoordelijkheid draagt[73,242]. Dergelijke noties, vooroordelen en stigma's komen voort uit het eeuwenoude mensbeeld waarin lichaam en geest strikt gescheiden zijn. Op grond van de huidige stand van de wetenschap is deze tweedeling niet te handhaven.

Het idee dat behalve biomedische factoren ook psychologische en sociale factoren van invloed kunnen zijn op ziekte en ziektebeleving is niet nieuw. Langzaam maar zeker komt er nu echter ook zicht op mogelijke mechanismen van wederzijdse beïnvloeding van die factoren (hoofdstuk 5). Deze inzichten moeten de leidraad vormen voor het zo noodzakelijke gezamenlijke perspectief van arts en patiënt. Het is aan artsen, patiënten en patiëntenorganisaties om deze zienswijze te aanvaarden en uit te dragen.

Hoofdstuk **3**

Definitie en plaatsbepaling

Chronische aandoeningen zijn vaak moeilijk te definiëren. Dat is vooral het geval als de kennis over het ontstaan (de etiologie) en de ziektemechanismen (de pathofysiologie) gebrekkig zijn, de klachten variabel en weinig specifiek, en diagnostische tests niet voorhanden. In dit soort gevallen neemt de medische wetenschap zijn toevlucht tot het formuleren van 'casusdefinities': op consensus gebaseerde omschrijvingen van aandoeningen[10,145]. Voorbeelden zijn het carpale-tunnelsyndroom, reumatoïde artritis, de chronische variant van de ziekte van Lyme, dementie en diverse psychiatrische aandoeningen. CVS is ook zo'n slecht begrepen en moeilijk te definiëren aandoening.

3.1 Casusdefinitie CVS

CVS wordt in de media wel afgeschilderd als een 'moderne' ziekte. Het samenstel van symptomen en verschijnselen van deze aandoening is echter al enkele eeuwen onder verschillende namen bekend. In 1988 publiceerden de Amerikaanse CDC een casusdefinitie voor wat zij het *chronic fatigue syndrome* noemden[139]. Diverse andere definities volgden, waaronder de veelgebruikte Australische (1990)[179] en Britse (1991)[249] en een herziene versie van de CDC-definitie (1994)[109]. Deze definitie (CDC-94) heeft een groot draagvlak in wetenschappelijke kring en kan beschouwd worden als de standaard van het moment[3,224,233]. Tenslotte is er recent een voorstel gedaan voor een nieuwe definitie door een groep wetenschappers die ervan overtuigd is dat CVS berust op ontregeling door een virusinfectie[50]. Deze definitie selecteert slechts een zeer kleine groep

patiënten met chronische vermoeidheidsklachten. De commissie vreest dat deze eenzijdige voorstelling van zaken het onderzoek niet verder zal helpen (5.4.4).

Een syndroom is een combinatie of aaneenschakeling van samenhangende klachten en symptomen. Bij CVS is de hoofdklacht ernstige vermoeidheid die men vroeger niet had en die bij inspanning aanzienlijk in hevigheid toeneemt. Bijkomende klachten zijn onder andere hoofd-, spier- en gewrichtspijnen, cognitieve problemen (geheugen, concentratie) en slaapproblemen. De klachten moeten zes maanden of langer bestaan en het dagelijks functioneren aanzienlijk beperken (kader).

De definitie en classificatie van ziekten berusten idealiter op de kennis van oorzakelijke ziektemechanismen. Een specifiek ziektemechanisme is bij CVS niet vastgesteld. Er zijn alleen hypotheses over (hoofdstuk 5). CVS is in die zin geen ziekte, maar een aandoening*: een beschrijving van een bepaald klachtenpatroon[10]. Onduidelijkheid over het ziekteproces doet overigens niets af aan de realiteit en de ernst van het lijden en de beperkingen die patiënten met CVS ervaren.

3.2 De definitie in de praktijk

Diagnostische criteria zijn van belang voor communicatie en besluitvorming en zijn een noodzakelijke voorwaarde om de uitkomsten van wetenschappelijk onderzoek te kunnen vergelijken. De diverse definities die in omloop zijn (3.1) selecteren verschillende patiëntenpopulaties[41,149]. Om het inzicht in de aandoening te vergroten, is toepassing van de internationaal erkende definitie aan te bevelen in onderzoek en praktijk. Daarmee is overigens niet gezegd dat onderzoek en behandeling van chronische vermoeidheid beperkt zouden moeten blijven tot patiënten die aan de CDC-94-criteria voldoen.

De CDC-94-criteria hebben hun beperkingen. Ze zijn opgesteld voor wetenschappelijk onderzoek, niet voor de klinische praktijk. Dat houdt in dat men met de definitie homogeniteit van de te onderzoeken patiëntengroep nastreeft. Daar komt bij dat de onderbouwing van de criteria, in het bijzonder die van de reeks bijkomende symptomen, zwak is. Het zijn op consensus gebaseerde operationele criteria die berusten op de anekdotische ervaring van de opstellers en die niet empirisch gevalideerd zijn. Bovendien heeft het vaststellen of een symptoom al of niet aanwezig is, arbitraire kanten omdat een buitenstaander de symptomen in kwestie niet kan meten, maar alleen vernemen via het verhaal van de patiënt. Als beperking wordt ook wel genoemd dat de criteria ontwikkeld zijn met een infectieuze oorzaak in gedachten[107,177,227,250,278]. Anderen menen overigens dat er juist niet genoeg rekening is gehouden met het infectieuze karakter van het syndroom[50,177].

* Vergelijk het onderscheid tussen *disease* en *illness*[191], waarvoor het Nederlands geen equivalenten heeft.

Casusdefinitie Chronische-vermoeidheidssyndroom van de Amerikaanse Centres for Disease Control, 1994[109]

Diagnostische criteria: Minstens 6 maanden aanhoudende of steeds terugkerende vermoeidheid waarvoor geen lichamelijke verklaring is gevonden en die

- nieuw is, dat wil zeggen niet levenslang aanwezig
- niet het gevolg is van voortdurende inspanning
- nauwelijks verbetert met rust
- het functioneren ernstig beperkt

In combinatie met vier of meer van de volgende symptomen, gedurende zes maanden aanhoudend of regelmatig terugkerend en die er niet waren vóór de vermoeidheid begon:

- zelfgerapporteerde verslechtering van geheugen of concentratievermogen
- keelpijn
- gevoelige hals- of okselklieren
- spierpijn
- gewrichtspijnen
- hoofdpijn
- niet-verfrissende slaap
- na inspanning gevoel van uitputting (malaise) gedurende 24 uur of langer

Exclusiecriteria

- een andere aandoening of ziekte die de vermoeidheid (vermoedelijk) verklaart
- een psychotische, ernstige of bipolaire depressie (maar niet een ongecompliceerde depressie)
- dementie
- anorexia of bulimia nervosa
- alcoholmisbruik of het gebruik van drugs
- ernstig overgewicht

De CDC-94-casusdefinitie snijdt als het ware een bepaalde groep patiënten uit een veel grotere groep patiënten met chronische vermoeidheid, zonder dat er hard bewijs voorhanden is dat daarmee een apart ziektebeeld wordt geïdentificeerd of dat patiënten die (net) niet aan de criteria voldoen een heel ander soort aandoening hebben. Wanneer een patiënt met CVS-achtige verschijnselen niet volledig voldoet aan alle criteria, spreekt men van ‘idiopathische chronische vermoeidheid’ (ICV). Het onderscheid CVS-ICV heeft voor de behandeling tot nu toe geen consequenties (6.5).

3.3 Overlap met andere ziektebeelden en comorbiditeit

3.3.1 Lichamelijk onverklaarde aandoeningen

Grote overlap is er met andere lichamelijk onverklaarde aandoeningen, zoals fibromyalgie (FM), prikkelbaredarmsyndroom (IBS), meervoudige chemische overgevoeligheid (MCS) en bepaalde oorlogssyndromen[4,5,20,37,46,61,91,233,272,285,308,344]. Vooral de overlap

met FM is aanzienlijk. De symptomen van CVS en FM zijn vergelijkbaar, maar bij CVS staat vermoeidheid op de voorgrond en bij FM de pijn.

3.3.2 *Depressieve stoornissen*

Het aantal niet-specifieke lichamelijke klachten dat CVS-patiënten rapporteren en de aanwezigheid van psychische symptomen is sterk gecorreleerd. Vooral de combinatie depressiviteit en CVS wordt vaak genoemd[89,146,173,232,253,254,286,288]. De gerapporteerde percentages lopen echter sterk uiteen: van circa 35 tot 65 procent. Dit komt door variaties in de betekenis van de begrippen 'depressiviteit' en 'combinatie'. Wat men onder depressiviteit verstaat in de diverse onderzoeken, loopt uiteen van depressieve gevoelens tot en met een ernstige depressie. En met combinatie bedoelt men in het ene onderzoek dat er ooit sprake is geweest van depressiviteit en in het andere het gelijktijdig optreden van CVS en depressiviteit. Depressieve gevoelens treden bij tal van chronische lichamelijke aandoeningen op[92,205,209]. Het is duidelijk dat CVS-patiënten hierop geen uitzondering vormen. Ook is het duidelijk dat CVS gelijktijdig kan optreden met een depressieve stoornis. Dat is bij 10 tot 30 procent van de CVS-patiënten het geval[216]. Dat cijfer is hoger dan op grond van de prevalentie in de algemene bevolking te verwachten is (15-25 procent van de mensen krijgt ooit een depressie[9,349]), maar waarschijnlijk niet veel hoger dan bij andere chronische lichamelijke aandoeningen. Op grond van de symptomen wordt CVS onderscheiden van de depressieve stoornis. Wanneer CVS en depressie gelijktijdig voorkomen, neemt men aan dat het gaat om comorbiditeit.

3.3.3 *Somatoforme stoornissen*

Het verband tussen CVS en somatoforme stoornissen is verwarrend. Volgens het psychiatrische classificatiesysteem DSM-IV kenmerken somatoforme stoornissen zich door lichamelijke klachten die niet voldoende worden verklaard door een bekende lichamelijke ziekte[9]. In die zin is CVS onder de somatoforme stoornissen te rangschikken. In de internationale classificatie van ziekten, ICD-10 wordt CVS geclassificeerd als neurasthenie[349]. De DSM-IV en de ICD-10 zijn slechts beschrijvende classificatiesystemen. Het enkele feit dat een aandoening, zoals CVS, voldoet aan de criteria van een in de DSM-IV of ICD-10 omschreven stoornis, wil nog niet zeggen dat het dan ook om een welomschreven psychiatrisch ziektebeeld gaat of louter door psychische factoren wordt veroorzaakt (zie ook 3.4.3). Vanwege achterhaalde noties over 'psychogenese' en connotaties van ingebeelde ziekte en onbewuste simulatie die aan genoemde psychiatrische labels kleven, acht de commissie het gebruik van deze psychiatrische terminologie in het kader van CVS weinig behulpzaam[46,247,305,349].

3.3.4 *Overspanning en burnout*

Overspanning wordt gekenmerkt door uitputting en gespannenheid. De klachten verergeren onder invloed van belasting en reageren niet of nauwelijks op rust. In de beleving van patiënt en behandelaar is overspanning het gevolg van stress. De periode tussen aanvang van de herkenbare, stressveroorzakende situatie en de ontstane functioneringsproblemen is relatief kort (tot circa 12 weken). Men kan overspannen worden van uiteenlopende stressoren, zoals overbelasting, levensgebeurtenissen en problemen. Er is sprake van een wanverhouding tussen draaglast en draagkracht. De pathofysiologie is niet bekend. Een korte periode van 'pas op de plaats' waarin de betrokkene zich oriënteert op andere manieren om met de overbelasting om te gaan, leidt doorgaans in korte tijd (3 tot 6 maanden) tot het verdwijnen van de klachten en herstel van functioneren[283].

Een hoofdkenmerk van burnout is emotionele uitputting die doorgaans ook lichamelijk wordt ervaren, die verergert onder invloed van (geringe) inspanning en die niet of nauwelijks reageert op rusten. Een algemeen geaccepteerde definitie van burnout is er niet. Er zijn diverse omschrijvingen in omloop[45,219,300]. Burnout gaat gepaard met een afgenomen betrokkenheid bij het werk of verminderde competentie in het werk of beide[187]. De oorzaak ligt per definitie in chronische werkstress. Er is een relatief lange voorgeschiedenis van overbelasting (1 jaar of langer). De klachten zijn chronisch. Wat de pathofysiologie betreft wordt verondersteld dat er door langdurige stress veroorzaakte verstoringen zijn van neuropsychologische, neuroendocriene en immunologische processen, maar dat is niet overtuigend bewezen[240,301]. Men neemt aan dat deze verstoring door een juiste combinatie van lichamelijke activiteit en rust op den duur te genezen is.

Verschillen tussen overspanning, burnout en CVS zitten nauwelijks in de symptomen of het sociaal disfunctioneren. In het klinische beeld worden hooguit (semantische) accentverschillen gelegd: moeheid bij CVS en emotionele uitputting bij burnout. CVS verschilt van burnout en overspanning door een uitgesproken somatische attributie, dat wil zeggen dat CVS-patiënten de neiging hebben om hun klachten toe te schrijven aan een lichamelijke ziekte. Bij burnout en overspanning worden de klachten in eerste instantie psychologisch geduid (stress). Dat kan bij burnout overigens wel opschuiven in de richting van een meer somatisch getinte attributie (verstoring van neuroendocriene en immunologische processen). Recent onderzoek in ons land bevestigt deze visie[144].

3.4 Classificatieperikelen

Een onverklaard syndroom is niet een ziektebeeld met natuurlijke grenzen die men op ondubbelzinnige wijze kan vaststellen. De casusdefinitie van een onverklaard syndroom

is een constructie voor de praktijk. In andere woorden: het bestaan van criteria betekent nog niet dat er een ziekte is – in de zin van een specifiek, welomschreven pathologisch proces – waarmee die criteria corresponderen. De casusdefinitie van CVS is dus onvermijdelijk arbitrair en tegelijkertijd bepalend voor de omvang en de aard van de patiëntenpopulatie. Vanwege het onverklaarde karakter van het syndroom ontbreekt de mogelijkheid om de validiteit van de criteria te toetsen aan een algemener principe, een beperking die overigens voor alle lichamelijk onverklaarde syndromen geldt[80,177,227]. Het gevolg is dat er steeds weer vragen opduiken waarop met de huidige kennis geen sluitend antwoord te geven valt en dat er van tijd tot tijd voorstellen zijn voor aanpassing van de casusdefinitie[224].

3.4.1 *Een zelfstandig ziektebeeld?*

Eén van die kwesties is de vraag of CVS als een zelfstandig ziektebeeld met een nog onbekende etiologie moet worden beschouwd of dat men het moet opvatten als het uiterste van een continuüm van onverklaarde vermoeidheid[79,146]. De stand van wetenschap geeft hierover geen uitsluitsel. De grens tussen gewone moeheid en de abnormale moeheid bij CVS is niet scherp. In de klinische praktijk worden echter duidelijke, kwalitatieve verschillen tussen beide toestanden gezien en dat is ook wat patiënten ervaren. De commissie acht het voor de praktijk nuttig om CVS als een eigenstandige aandoening te beschouwen.

3.4.2 *'Lumpers' versus 'splitters'*

Er is een groep klinische onderzoekers die CVS opvat als een bepaald segment uit het scala van lichamelijk onverklaarde aandoeningen, waartoe bijvoorbeeld ook FM, MCS, bepaalde oorlogssyndromen en het sickbuildingsyndroom behoren. Zij menen dat het de moeite waard is om de overeenkomsten tussen deze aandoeningen als uitgangspunt voor nader onderzoek te nemen[4,22,46,91,203,243,265,266,338]. Mensen die deze visie aanhangen worden wel *lumpers* genoemd.

Er zijn ook onderzoekers die juist voor het omgekeerde pleiten. Zij zouden CVS-patiënten in subgroepen willen opdelen om de heterogeniteit, die zij toeschrijven aan de CDC-94-criteria, te verkleinen (*splitters*). Er zijn vele voorstellen gedaan voor manieren van opsplitsen, bijvoorbeeld naar duur van de ziekte, naar aard of ernst van de symptomen, naar het type symptomen dat op de voorgrond staat, naar functionele capaciteit, naar persoonlijkheid, naar psychologische comorbiditeit en naar het al of niet aanwezig zijn van een voorafgaande infectie[106,152,153,188,189,251,278,319]. Deze benadering heeft tot nog toe niet tot bruikbare kennis geleid.

3.4.3 *Neurologisch of psychiatrisch?*

Het probleem van de diagnostische rubricering is in 3.3.3 al even aangestipt. De plaats van CVS in de classificatiesystemen is verwarrend. In het internationale classificatiesysteem van psychiatrische aandoeningen, DSM-IV[9] past vermoeidheid zonder lichamelijke verklaring in de categorie ongedifferentieerde somatoforme stoornissen. In het internationale classificatiesysteem van alle ziekten, de ICD-10[349], staat de aandoening vermeld onder de neurologische ziekten als postviraal vermoeidheidssyndroom/benigne myalgische encefalomyelitis (G93.3). In datzelfde systeem kan CVS op grond van het klachtenbeeld ook als een psychiatrische aandoening worden aangemerkt en wel als *neurasthenie* (F48.0). In de loop der jaren is door velen gewezen op de overeenkomst tussen CVS en dit in 1869 beschreven ziektebeeld[241].

CVS-patiënten en hun organisaties hechten er aan hun aandoening als een neurologische (lees: somatische) ziekte te classificeren, om redenen die eerder zijn toegelicht. De commissie stelt echter dat de plaats van CVS in een classificatiesysteem niets zegt over de aard van de aandoening en dat de casusdefinitie van CVS niet meer is dan een beschrijving van een klachtenpatroon, waaraan geen argumenten ontleend kunnen worden in een discussie over ‘neurologisch of psychiatrisch’. Bovendien vindt de commissie een dergelijke discussie niet vruchtbaar als het gaat om de behandeling van patiënten. Dan zijn ervaren lijdensdruk en functieverlies van groter belang dan de vraag in welke rubriek CVS thuishoort. En, zoals gezegd, pleit de huidige stand van kennis tegen een dergelijke tweedeling, hoezeer deze zienswijze ook maatschappelijk is ingeburgerd.

Hoofdstuk **4**

Cijfers

Basale vragen bij de bestudering van aandoeningen zijn: hoe vaak komen ze voor? Wie heeft de aandoening? Hoe is het verloop? En als dat is onderzocht: hoe representatief zijn de onderzoeken? Hoe is de situatie in ons land? Hier volgen de gegevens van patiënten van 18 jaar en ouder. De situatie bij de jeugd komt in hoofdstuk 7 aan bod.

4.1 Internationale gegevens

4.1.1 Hoe vaak komt CVS voor?

De prevalentie van CVS is niet eenvoudig vast te stellen. Tabel 4.1 biedt een overzicht van de uitkomsten van onderzoeken die zich met deze vraag hebben beziggehouden. Het betreft onderzoeken die sinds 1990 zijn gedaan in de eerstelijn of in de algemene bevolking, die een omvang van meer dan 100 volwassenen hebben en waarin minimaal één van de bekende definities van CVS is toegepast. De antwoorden – de gemeten prevalenties – variëren enorm. Uit de onderzoeken waarin verschillende definities naast elkaar zijn gebruikt, blijkt duidelijk dat de prevalenties sterk afhangen van de toegepaste definitie. Verder valt op dat de gemeten prevalenties die de methodiek van zelfrapportage gebruiken, doorgaans hoger uitvallen dan die zich baseren op de diagnose door een arts. Als we alleen de onderzoeken in beschouwing nemen waarin de CDC-94 criteria zijn toegepast en die zich baseren op een diagnose door een arts, dan blijven slechts twee onderzoeken over met een prevalentie van respectievelijk 235 en 420 per 100.000 mensen[150,229].

Tabel 4.1 Prevalentie van CVS per 100 000 mensen en de verhouding tussen vrouwen en mannen.

Onderzoek		Criteria	Prevalentie[a]	V:M
Algemene bevolking				
Reyes 2003[229] VS	personen ≥ 18 jaar diagnose door arts	CDC-94[109]	235	4,5:1
Lindal 2002[176] IJsland	personen 19-75 jaar zelfrapportage	CDC-94 Oxford[249] Australië[179] CDC-88[139]	1.350 2.350 4.800 0	3,3 :1 3,6:1 5,7:1
Jason 1999[150] VS	personen ≥ 18 jaar diagnose door arts	CDC-94	420	1,8:1
Kawakami 1998[158] Japan	personen ≥ 18 jaar zelfrapportage	CDC-94 Oxford CDC-88	1.460 1.460 0	?[b]
Steele 1998[267] VS	personen ≥ 18 jaar zelfrapportage	CDC-94	290	3,1:1
Lawrie 1997[169] UK	personen ≥ 18 jaar zelfrapportage	Oxford	740	?
Lawrie 1995[170] UK	personen ≥ 18 jaar zelfrapportage	Oxford	560	?
Jason 1995[151] VS	personen ≥ 18 jaar zelfrapportage en statusonderzoek	Oxford Australië CDC-88	194 194 97	?
Price 1992[214] VS	personen ≥ 18 jaar zelfrapportage	CDC-88	0,7	?
Eerstelijn				
Wessely 1997[336] UK	personen 18-45 jaar zelfrapportage	CDC-94 Oxford Australië CDC-88	2.600 [500][c] 2.200 [700][c] 1.400 [200][c] 1.200 [100][c]	nauwelijks verschil
Reyes 1997[228]VS	personen ≥ 18 jaar diagnose door arts	CDC-88	4-8,7	?
Buchwald 1995[43] VS	leeftijd niet vermeld zelfrapportage en statusonderzoek	CDC-88	75-267	nauwelijks verschil
McDonald 1993[193] UK	personen 18-45 jaar diagnose door arts	Oxford	2.480	3:1
Bates 1993[24] VS	personen ≥ 18 jaar zelfrapportage	Oxford Australië CDC-88	1.306 3.316 302	?
Gunn 1993[124] VS	personen ≥ 18 jaar diagnose door arts	CDC-88	4,6-11,3	4:1
Ho-Yen 1991[138] UK	leeftijd niet vermeld diagnose door arts	CDC-88	130	1,8 :1
Lloyd 1990[179] Australië	alle leeftijden diagnose door arts	Australië	37,1	1,3 :1

[a] zie de originele artikelen voor 95%-betrouwbaarheidsintervallen
[b] ? = geen vermelding of onderzoek te klein
[c] na aftrek van psychologische comorbiditeit

4.1.2 *Wie krijgt CVS?*

In de meeste onderzoeken zijn vrouwelijke patiënten in de meerderheid; vaak is hun aandeel zelfs driekwart of meer. De leeftijdsspecifieke prevalentie is het hoogst tussen de 40 en de 49 jaar[150,179,229,267]. De gemiddelde leeftijd waarop de klachten ontstaan, varieert in de diverse onderzoeken tussen 29 en 35 jaar en voor de gemiddelde duur van de klachten worden cijfers van 3 tot 9 jaar genoemd[36,43,124,179,210,228,267,287,322,347]. CVS kan ook bij jongeren en bij 65-plussers voorkomen.

4.1.3 *Hoeveel nieuwe gevallen zijn er?*

In de twee publicaties die over de incidentie van CVS zijn verschenen, worden getallen genoemd van respectievelijk 180[229] en 370[169] per 100.000 per jaar. Deze cijfers lijken relatief hoog in verhouding tot de genoemde prevalentiecijfers. Een directe vergelijking van genoemde incidentie- en prevalentiecijfers is echter niet aan te bevelen, omdat de gevolgde methodieken in de onderzoeken variëren en er maar twee onderzoeken zijn die incidentiecijfers geven.

4.1.4 *Hoe is het verloop?*

Om een goed beeld te krijgen van het verloop en de prognose van CVS zou men een groep patiënten vanaf de diagnose jaarlijks gedurende enige jaren moeten bevragen. Dergelijk onderzoek is niet gedaan. Het beschikbare longitudinale onderzoek betreft steeds twee metingen met een tussentijd van één tot vijf jaar. Tien procent of minder blijkt spontaan zo ver te herstellen dat zij weer functioneren als vroeger[36,204,210,287,297,322,347]. Er zijn aanwijzingen dat herstel of vermindering van klachten vaker optreedt bij patiënten met een relatief korte ziekteduur[204,297].

4.2 Nederlandse cijfers

Epidemiologische gegevens van de Nederlandse patiënten zijn beperkt. In tabel 4.2 zijn de voornaamste bevindingen samengevat van onderzoeken met een omvang groter dan 100 patiënten, die iets kunnen zeggen over de kenmerken van de Nederlandse CVS-populatie. Drie daarvan waren primair bedoeld om de prevalentie in de eerste lijn vast te stellen. Alle gememoreerde onderzoeken op één na[324] zijn uitgevoerd door de Nijmeegse onderzoeksgroep.

Tabel 4.2 Kenmerken van de Nederlandse CVS-patiëntenpopulatie.

	Vercoulen1994[321]	Bazelmans1997[27]	Versluis1997[324]	Prins2001[215]	Klein Rouweler1999[a]	Van der Werf2002[298]
Jaar van uitvoering	1990-1992	1993	1995	1996-1997	1998	1998
Kenmerken van het onderzoek	schriftelijke enquête patiënten met zelfdiagnose CVS N= 395; respons 90% bruikbaar 75%	schriftelijke enquête huisartsen N=6657 respons 60% bruikbaar 58%	databestand 14 huisartsen 23 000 patiënten	518 opeenvolgende patiënten in tertiaire kliniek tbv onderzoek; 18-60 jaar bruikbaar en bereid: 54%	schriftelijke enquête huisartsen N=1000 respons 71%	enquête donateurs ME-Stichting N=7050 respons 37% bruikbaar 28%
Criteria	het functioneren beperkende vermoeidheid zonder bekende oorzaak $\geq$ 1jaar	het functioneren beperkende vermoeidheid zonder bekende oorzaak $\geq$ 1jaar ; diagnose gesteld door huisarts	CDC-88	CDC-94 zonder de eis van de vier symptoomcriteria	diagnose gesteld door huisarts	zelfdiagnose en ernstige vermoeidheid ernstige beperkingen[b]
Prevalentie per 100 000	–	112	110	–	gemiddeld 195 mediaan 118 (betrouwbaarheidsinterval: 55-206)[c]	–
Patiënten per huisarts of praktijk	–	0 bij 27% 1 bij 23% 2 bij 21% $\geq$3 bij 29%	6,3 gemiddeld per praktijk (spreiding 4-11)	–	4,9 gemiddeld per huisarts (spreiding 0-250)	–
Verhouding ♀:♂	3,0:1	4,3:1	6,3:1	3,8:1	4,3:1	5,7:1
Leeftijdsgegevens	18 tot 73 jaar gem 39 jaar	55% in de klasse 25 - 44 jaar	♀ gem 38 jaar ♂ gem 33 jaar	36,7 $\pm$ 10,1 jaar	92% ouder dan 18 jaar	41,0 $\pm$ 11,8 jaar 5% ouder dan 60 jaar 4% jonger dan 20 jaar

[a] Klein Rouweler E., Bleijenberg G, Severens H. Onderzoek naar prevalentie van het chronisch vermoeidheidssyndroom zoals herkend door huisartsen in Nederland en de attitude van huisartsen ten opzichte van het chronisch vermoeidheidssyndroom. Intern verslag Academisch ziekenhuis Nijmegen oktober 1999.

[b] geoperationaliseerd als: VVV-score > 20 en RAND-36-score < 65.

[c] Berekend op basis van de mediaan en de interquartielrange in verband met de zeer scheve verdeling.

4.2.1 *Hoe vaak komt CVS voor in Nederland?*

In ons land is geen onderzoek onder de algemene bevolking gedaan waarin de CDC-94-casusdefinitie is toegepast. Voor een schatting van de prevalentie zijn we aangewezen op onderzoeken onder huisartsen, waarin bovendien andere definities zijn gebruikt[27,324] (en ongepubliceerd onderzoek van Klein Rouweler[*])(zie Tabel 4.2). Daaruit valt een prevalentie van 100 tot 200 patiënten per 100.000 inwoners af te leiden (16.300 tot 32.600[**] patiënten in ons land). Die prevalentie is echter lager dan het laagste cijfer in de internationale onderzoeken waarin de CDC-94 definitie is toegepast en waarin de diagnose door een arts is gesteld, namelijk 235 per 100.000 (ofwel 38.300 patiënten in ons land). De commissie sluit dan ook niet uit dat er tussen de 30.000 en 40.000 patiënten met CVS in Nederland zijn, maar zij onderstreept dat het om vermoedens gaat (zie 4.4). Ter vergelijking: er zijn in ons land ruim 13.000 patiënten met multipele sclerose, 18.400 met longkanker, 23.300 met schizofrenie, 61.400 met epilepsie en 91.600 met borstkanker[***].

4.2.2 *Wie heeft CVS in Nederland?*

Drie tot vijf keer zoveel vrouwen als mannen hebben CVS. Gedetailleerde cijfers over de leeftijd van de patiënten zijn er niet, maar de gegevens die er zijn, zijn niet in tegenspraak met de internationale bevindingen.

4.2.3 *Hoeveel nieuwe gevallen per jaar zijn er in ons land?*

De resultaten van pogingen die in Nijmegen zijn gedaan om dit aantal te schatten, lopen dusdanig uiteen (2.900 - 9.800 nieuwe gevallen per jaar), dat er geen zekerheid over is.

4.2.4 *Nederlands onderzoek naar het verloop*

De prognose van CVS-patiënten in ons land is onderzocht bij drie groepen patiënten met verschillende klachtenduur. De resultaten zijn samengevat in Tabel 4.3. Er zijn aanwijzingen dat de kans op herstel kleiner is naarmate men langer ziek is.

---

* Klein Rouweler E., Bleijenberg G, Severens H. Onderzoek naar prevalentie van het chronisch vermoeidheidssyndroom zoals herkend door huisartsen in Nederland en de attitude van huisartsen ten opzichte van het chronisch vermoeidheidssyndroom. Intern verslag Academisch ziekenhuis Nijmegen oktober 1999.

** Aantal inwoners (8 november 2004) CBS http://www.cbs.nl/nl/cijfers/bevolkingsteller/popclocknl.asp

*** Bron: http://www.rivm.nl/vtv/data/kompas/gezondheidstoestand/ziekte/prevalentie.htm (20 december 2004)

4.3 Ontbrekende gegevens

Nederlandse gegevens over CVS bij mensen van verschillende etnische herkomst zijn er niet. Ook ontbreekt onderzoek naar een mogelijk verband tussen CVS en beroep.

De vraag naar een vergelijking van de incidentie en de prevalentie in Nederland met de ons omringende landen kan de commissie niet beantwoorden. Over België, Frankrijk en Duitsland zijn geen gegevens voorhanden. In Duitsland en in de Franse taalgebieden is de aandacht voor het syndroom van zeer recente datum. De situatie in Engeland verschilt vermoedelijk niet al te zeer van de Nederlandse.

4.4 Wetenschappelijke onderbouwing van de epidemiologische gegevens

De commissie constateert dat de epidemiologische gegevens over CVS gebrekkig zijn en inconsistent. De variatie in de bevindingen is enorm (tabellen 4.1 en 4.2). Dat komt vooral door variaties in de casusdefinitie en gehanteerde methodieken, waaronder het meer of minder rigoureus uitsluiten van andere oorzaken van vermoeidheid. Een zwak punt in de onderzoeken onder de algemene bevolking is dat klinisch onderzoek voor de bevestiging van de diagnose vaak achterwege is gebleven. Andere bronnen van variatie zijn onder andere de manier waarop de steekproef tot stand kwam en het aantal mensen dat daadwerkelijk heeft meegedaan ten opzichte van de omvang van de hele groep die benaderd is.

De commissie onderstreept dat er onzekerheid is over de cijfers. Dat betekent dat ook het aantal patiënten dat in dit hoofdstuk voor ons land wordt genoemd, niet meer is dan een ruwe schatting. Zij meent dat het epidemiologisch CVS-onderzoek er bij gebaat zou zijn als de International Classification of Primary Care (ICPC)* uitgebreid zou worden met een code voor CVS.

* http://www.rivm.nl/ zoeken: ipcp

Tabel 4.3 Prognose van CVS-patiënten in Nederland.

	Vercoulen1996[322]	Van der Werf2002[297]	Prins2001[215]
Jaar van uitvoering	1991-1992	1997-1998	1996-1997
Kenmerken van het onderzoek	schriftelijke enquête interval 18 maanden t_1: N=298 t_2: N=246	interview interval 12 maanden N=79	controlegroep in CGT-onderzoek; interval 14 maanden t_1: N=88 t_2: N=76
Criteria	Oxford[249]	CDC-94[109] of ICV duur $\leq$ 2 jaar	CDC-94[109] zonder de eis vier van acht symptoomcriteria
Duur van de klachten op t_1	8,4 jaar (7,3 - 9,6 jaar)	1,4 jaar (6 – 24 mnd)	5,3 ± 5,4 jaar
Hersteld	8 (3%)	6 (8%)	17-32% is verbeterd (spreiding hangt af van de wijze van meten)
Verbeterd	42 (17%)	30 (38%)	
Verslechterd of gelijk	196 (80%)	42 (54%)	

Hoofdstuk **5**

Gedachten over oorzaken en ontstaan

‘De oorzaak van CVS is onbekend.’ Het is een veelgehoorde uitspraak die juist is in de zin dat de aandoening niet valt toe te schrijven aan één enkele virale, immunologische, psychologische of andere factor. In de fase waarin het onderzoek naar de oorzaak nu verkeert, is het belangrijk om te beschikken over goede werkhypotheses die aansluiten bij de aanwezige kennis en die rekening houden met de ervaring van artsen en patiënten. In dit hoofdstuk schetst de commissie enkele lijnen van denken die, gegeven de stand van de wetenschap, aannemelijk zijn en die richting kunnen geven aan de therapie en aan het wetenschappelijk onderzoek.

5.1 Benadering

De kwaliteit van veel onderzoek op het vlak van oorzaken en ontstaan van CVS is matig. De omvang van de bestudeerde groepen is vaak te klein, controlegroepen ontbreken of zijn niet adequaat of er zijn andere methodologische gebreken die de conclusies ondermijnen. Een extra handicap bij het onderzoek naar de oorzaken is het gebruik van retrospectieve gegevens. Patiënten vertellen waar en hoe hun klachten begonnen zijn. Vaak is dat na een griep of andere infectie en zij schrijven hun klachten begrijpelijkerwijs daar aan toe. Veel onderzoek is dan ook gericht (geweest) op het vinden van een infectieuze oorzaak. Dat heeft tot dusverre niets opgeleverd. Het is bekend dat mensen vooral vatbaar zijn voor griep, verkoudheid of andere infectie op momenten dat zij onder druk staan en ook dat het meestal na een paar weken weer over is. De cruciale vraag is dus waarom herstel bij sommigen uitblijft en wat er dan precies gebeurt.

Voor de waardering van klinische interventies is de *systematic-review*-benadering een goede methode. In de fase van hypothesevorming waarin het denken over oorzaken en ontstaan van CVS zich thans bevindt, is deze aanpak maar beperkt bruikbaar[120] en voor zover mogelijk nog onlangs gevolgd[233]. In plaats van een nieuw uitputtend literatuuroverzicht toe te voegen aan de nimmer aflatende stroom van – al dan niet systematische – reviews en rapporten over mogelijke oorzaken schetst de commissie de contouren van het beeld dat zich begint af te tekenen in de wetenschappelijke literatuur. Zij betrekt daarin niet alleen de CVS-literatuur, maar ook de neurowetenschappelijke en stressliteratuur en de literatuur over lichamelijk onverklaarde klachten. Ook neemt zij haar eigen praktijkervaring in aanmerking.

5.2 Lichaam en geest

In publicaties van patiëntenorganisaties en andere lekenliteratuur over CVS en soms ook in wetenschappelijke artikelen, worden lichamelijke en psychische oorzaken van CVS vaak tegenover elkaar geplaatst. Zoals eerder gezegd is de vraag of CVS als een neurologische of als een psychiatrische aandoening moet worden aangemerkt een steeds terugkerende kwestie. De commissie vindt dit een oneigenlijke discussie. Het neurowetenschappelijk onderzoek van de afgelopen decennia heeft duidelijk gemaakt dat psychologie (bijvoorbeeld gedrag) en biologie (bijvoorbeeld biochemische processen) twee aspecten zijn van hetzelfde; het zijn twee verschillende manieren van beschrijven. Het is niet het een óf het ander maar het een én het ander en ze beïnvloeden elkaar wederzijds[17,39,78,105,123,160,171,172]. Het onderscheid tussen somatische factoren aan de ene kant en psychologische en sociale factoren aan de andere is kunstmatig, hoewel soms nodig omdat de vakgebieden en de bijbehorende literatuur zo is ingedeeld, niet omdat deze zaken los van elkaar staan. Het uitgangspunt van de commissie is dan ook dat lichaam en geest een eenheid vormen.

5.3 Waardoor en hoe

Etiologie en pathofysiologie zijn twee aspecten van de vraag naar de oorzaak van CVS. Etiologie gaat over het ‘waardoor’: welke omstandigheden maken dat iemand CVS krijgt? Pathofysiologie gaat over het ‘hoe’: welke biologische ontregelingen zijn er? Dit onderscheid wordt in de literatuur zelden gemaakt. Het is echter cruciaal bij het ordenen van de grote hoeveelheid gegevens die variëren in abstractieniveau en afkomstig zijn uit diverse domeinen, en bij het vertalen van bevindingen in nieuwe hypotheses voor onderzoek. Bovendien biedt deze benadering goede aanknopingspunten voor het gesprek met de patiënt en nieuwe perspectieven op een realistische en pragmatische hulpverlening.

5.4 Etiologie

Er is een groeiend draagvlak in de wetenschappelijke wereld voor het onderscheiden van drie categorieën etiologische factoren op grond van het moment waarop zij hun invloed doen gelden[6,141,243,273].

- *Predisponerende factoren*: factoren die verschillen in kwetsbaarheid tussen mensen bepalen: de ene mens krijgt eerder CVS dan de andere.
- *Uitlokkende factoren*: omstandigheden die CVS bij daarvoor gevoelige personen op gang brengen, ook wel triggers genoemd.
- *Instandhoudende factoren*: factoren die de klachten doen voortduren en het herstel in de weg staan.

De gedachte is dat CVS alleen ontstaat als predisponerende, uitlokkende en instandhoudende factoren in één persoon samen komen. Dus elk van de drie categorieën factoren is een noodzakelijke voorwaarde, maar geen ervan is op zich voldoende voor het ontstaan van CVS. Hieronder geeft de commissie een – niet uitputtend – overzicht van mogelijke factoren per categorie. Zoals zal blijken, staan deze factoren dikwijls nauw met elkaar in verband.

5.4.1 Predisponerende factoren

Familiaire factoren. Uit familie- en tweelingonderzoek komen aanwijzingen dat CVS familiaire aspecten heeft en dat genetische aanleg van belang zou kunnen zijn[6,23,42,102,137,146,199,233,271,328].

Geslacht. CVS wordt vaker gezien bij vrouwen dan bij mannen (Hoofdstuk 4).

Leergeschiedenis. Wat mensen in hun jeugd meemaken (de ‘leergeschiedenis’) is van grote invloed op hun latere leven. Mensen met nare ervaringen in hun jeugd, zoals verwaarlozing, geweld of misbruik, ernstig ziekte van henzelf of naaste familieleden of andere trauma’s, lijken kwetsbaarder dan anderen. Het is bekend dat vroegkinderlijke traumatische gebeurtenissen leiden tot een grotere gevoeligheid voor stressfactoren later in het leven[8,46,62,65,67,93,98,125,190,231,279,281,282,312,314]. Het verband met CVS moet nog nader worden onderzocht.

Persoonlijkheid. Er zijn aanwijzingen dat neuroticisme, een neiging tot overdreven zorgvuldigheid, faalangst, geen 'nee' kunnen zeggen en niet kunnen ontspannen tot een chronisch verhoogd stressniveau leidt. Dat zou mensen kwetsbaarder kunnen maken voor CVS[15,98,125,140,221,222,277,312].

Levensstijl. Bepaalde levensstijlen, samenhangend met persoonlijkheid, kunnen chronische stress genereren, zoals een extreme gerichtheid op presteren of een dwangmatig streven naar controle en perfectie. CVS-patiënten maken dikwijls melding van een overactief leven vóór ze CVS kregen, zoals mateloos (over)werken of excessief sporten, levensstijlen die een bron van chronische stress zijn[22,140,178,311-313,315,316].

Geringe lichamelijke activiteit. Na de ziekte van Pfeiffer hebben mensen die daarvóór een leven met weinig lichamelijke beweging leidden, meer kans op het ontwikkelen van CVS[44,59,155,343]. Ook is er een aanwijzing dat weinig lichamelijke beweging in de jeugd de kans op CVS op latere leeftijd vergroot[325,342].

5.4.2 Uitlokkende factoren

Acute fysieke stress. Ernstige verwondingen, langdurige slaapstoornissen, een zware operatieve ingreep of een zwangerschap en bevalling kunnen het begin vormen van CVS[190,237]. Dit aspect is nog weinig onderzocht. Veel onderzoek is wel gedaan naar de betekenis van infecties bij het ontstaan van CVS, vooral omdat driekwart van de patiënten aangeeft dat de klachten met een infectie zijn begonnen[81,237]. Een overzicht van de bevindingen:

- *Epstein-Barr virusinfectie* (*mononucleosis infectiosa,* ziekte van Pfeiffer). Vermoeidheid is het meest kenmerkende symptoom tijdens de acute fase. Alleen van dit type infectie is een causaal verband aangetoond met een langer dan 6 maanden durende vermoeidheid[6,44,178,233,340,343]. Overigens ontwikkelen maar enkele patiënten met de ziekte van Pfeiffer daarna CVS. Het virus blijft weliswaar na het herstel aanwezig in de cellen van mensen die de infectie doormaken, maar virusactiviteit en afweerreactie tegen het virus van mensen die wel en mensen die geen CVS ontwikkelen, verschillen niet aantoonbaar[274,275].
- *Alledaagse infecties (luchtweginfecties, griep)*. Vrij veel patiënten geven aan dat de klachten begonnen na een luchtweginfectie (verkoudheid, griep) of een darminfectie.
- *Andere infecties*. Na bepaalde infecties wordt een relatief hoog percentage van chronische vermoeidheid waargenomen, zoals na een infectie met het hepatitis C-virus[164,178], Q-koorts[131,178,346] en ziekte van Lyme[117,178,264].

Acute psychologische stress. Ingrijpende levensgebeurtenissen, zoals het sterven van een dierbare of verlating door een partner, kunnen CVS uitlokken, evenals andere al of niet aan arbeid gerelateerde, emotioneel belastende gebeurtenissen of situaties, zoals het gevoel niet te kunnen voldoen aan de verwachtingen van anderen[130,237,284]. Aparte vermelding in dit verband verdienen de onverklaarde lichamelijke klachten die kunnen

optreden zowel na oorlogshandelingen en vredesmissies als na grote rampen[261]. Deze klachten vertonen, behalve verschillen, ook duidelijke overeenkomsten met CVS.

5.4.3 Onderhoudende factoren

Fysieke inactiviteit. Bewegingsarmoede kan een belangrijke bijdrage leveren aan de instandhouding van de klachten. Voor CVS na de ziekte van Pfeiffer is dat in elk geval overtuigend aangetoond[48,111,155,341,343].

Periodieke overactiviteit. CVS-patiënten zijn nogal eens geneigd, zodra ze zich goed voelen, te veel te ondernemen met als gevolg extreme vermoeidheid, toenemend malaisegevoel en pijn, en herstelproblemen.

Opvattingen over de aandoening. Veel CVS-patiënten schrijven hun klachten toe aan strikt lichamelijke oorzaken. Somatische attributies leiden tot vermijding van lichamelijke activiteit en tot frequent doktersbezoek. Het idee dat men zelf geen invloed kan uitoefenen op de klachten, doet de klachten verergeren. Er zijn sterke aanwijzingen dat dergelijke opvattingen herstel in de weg staan[6,22,26,46,54,76,126,134,233,248,252,276,323].

Verhoogde aandacht voor lichamelijke sensaties. In situaties waarbij men onder grote druk staat, kan men een sterke gerichtheid op lichamelijke sensaties ontwikkelen, zogeheten somatische hypervigilantie. Fysiologische signalen die men normaal negeert, worden dan als bedreigend geïnterpreteerd[22,77,98,99,125]. Dit kan een versterking van vermoeidheidsklachten tot gevolg hebben en leiden tot gedrag dat beperkingen in stand houdt [6,22,77,123,142,239,323].

Gedrag van hulpverleners. Er zijn aanwijzingen dat de benadering door de arts van invloed is op het ontwikkelen van CVS. Eenzijdige gerichtheid op de somatische kant (bijvoorbeeld het overdreven vaak doen van lichamelijk onderzoek) of op de psychologische kant (bijvoorbeeld psychologische oorzaken steeds weer onderstrepen) kan er toe leiden dat patiënten zich niet (h)erkend voelen. Ook onbegrip van de arts en falende communicatie waardoor het niet lukt een aanvaardbare verklaring aan de patiënt te geven, kunnen het ontstaan van onjuiste ideeën over de aandoening in de hand werken. Voor conflicterende boodschappen van diverse geraadpleegde hulpverleners geldt hetzelfde[22,32,46,74,190,206,265,266].

Sociale factoren. Mensen in de omgeving van de patiënt kunnen diens rol als zieke versterken door ziektegedrag aan te moedigen en niet-functionele opvattingen te bevestigen[38,47,197]. Het is niet uitgesloten dat anekdotische informatie in de populaire

pers en op het internet, en bepaalde voorlichting van patiëntenorganisaties een vergelijkbare invloed uitoefenen.

Ziek zijn brengt een ander leefritme met zich mee. Naast ontegenzeggelijke nadelen, zijn daaraan soms ook voordelen verbonden. Dat is niet alleen zo bij CVS, maar bij ziek zijn in het algemeen. Die voordelen staan soms ongewild het herstel in de weg. Het gaat om zaken als verzorgd worden, extra aandacht krijgen en vrij zijn van verplichtingen en verantwoordelijkheden die schoolgaan, studeren, werk of huishoudelijke taken meebrengen. Tot voor kort bijvoorbeeld konden mensen die in de ziektewet of de WAO terechtkwamen, hiervan jarenlang gebruik maken zonder dat hun arbeidsgeschiktheid van tijd tot tijd werd beoordeeld. Eenmaal gewend aan dit leefritme, kost het patiënten vaak moeite terug te schakelen naar de situatie waarin de verantwoordelijkheden en verplichtingen weer op hen afkomen[22,38,47,48,65,67,233,239,265,280,311].

5.4.4 Kanttekening: chronische infecties zijn geen onderhoudende factor

Veel patiënten rapporteren een verhoogde gevoeligheid voor infecties en menen dat zij door het blijven voortbestaan van infecties in een neerwaartse spiraal raken. Er is veel gehypothetiseerd over infecties als instandhoudende factor voor CVS. Micro-organismen zouden aanwezig blijven na een infectie en een abnormale immuunrespons opwekken. In de loop der jaren zijn – vaak met veel publiciteit – persisterende micro-organismen door onderzoekers aangewezen als oorzaak van of factor van betekenis voor CVS, zoals het Epstein Barr virus, cytomegalovirus, humaan herpesvirus 6, Borna disease virus, retrovirussen, Mycoplasma species (zoals M fermetans), Coxiella burnetii (de verwekker van Q koorts), diverse Borreliasoorten (verwekkers van de ziekte van Lyme), Helicobacter pylori, diverse Brucella- en Candidasoorten en Toxoplasma gondii. Van geen van deze micro-organismen heeft men overtuigend kunnen aantonen dat ze een instandhoudende factor zijn voor CVS. Het standpunt dat CVS gepaard gaat met een verhoogde infectiegevoeligheid is niet houdbaar gebleken[96,100,156,164,178,233]. De hypothese dat een dysregulatie van de Rnase-L-route (2-5A synthetase) een rol speelt in de pathogenese is omstreden[85,122,202].

5.5 Pathofysiologie

In de loop der tijd zijn er tal van hypotheses geformuleerd over de onderliggende biologische mechanismen van CVS. Naast persisterende (virus)infecties, een verstoring van het immuunsysteem of van antivirale mechanismen, legden sommigen vooral de nadruk op ontregeling van neurohormonale systemen, zoals de HPA-as en het autonome zenuwstelsel. De hypotheses richten zich doorgaans op één bepaald aspect van de aandoening en niet op het geheel van verschijnselen en symptomen. Dat is niet productief gebleken.

De commissie presenteert hier een model dat zowel aansluit bij het klachtenbeeld (3.1) als bij de etiologie van CVS (5.4).

5.5.1 *Lichamelijk onverklaarde aandoeningen*

CVS is een van de vele syndromen die gekenmerkt worden door lichamelijk onverklaarde klachten. Zoals in hoofdstuk 3 is uiteengezet, voorzien termen als CVS, fibromyalgie, IBS in de behoefte aan een specifieke diagnose binnen een bepaald medisch specialisme. Voor de symptomatische behandeling van de patiënten is zo'n onderscheid wellicht zinvol, maar het is de vraag of het onderzoek naar de pathofysiologie hierbij gebaat is[339]. Dat onderzoek heeft zich tot nu toe vooral gericht op de aspecten waarin een syndroom zich van de andere onderscheidt. Gezien de opvallende overlap van de syndromen lijkt het logisch om de aandacht niet alleen op de verschillen, maar ook op de overeenkomsten tussen de syndromen te richten[22,93,290,311,312]. De verzamelnaam 'functionele (somatische) syndromen[22,338] is wel bruikbaar om de groep van aandoeningen aan te duiden, maar helpt ons niet verder in de pathofysiologie, te meer omdat die de suggestie wekt dat het om klachten zonder biologisch substraat zou gaan. Dat is in tegenspraak met de bevindingen uit recent neurobiologisch onderzoek en geen vruchtbaar vertrekpunt voor de klinische praktijk[244,351].

5.5.2 *Stress, hormonen en immuunsysteem*

Hoewel over de pathofysiologie van lichamelijk onverklaarde aandoeningen, waaronder CVS, nog maar weinig met zekerheid bekend is, signaleert de commissie enkele kansrijke verklaringsmodellen afkomstig uit de moderne neurowetenschappen. De relevantie van deze modellen voor CVS staat nog niet vast, maar de commissie hecht er aan ze hier te bespreken. Ze bieden de mogelijkheid de kloof te overbruggen tussen somatisch en psychisch en vormen een goede basis voor het wetenschappelijk onderzoek.

Chrousos en Gold bestudeerden de ziekmakende gevolgen van zowel hyperactiviteit als hypoactiviteit van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras (HPA-as)[66,121,289]. Het centrale hormoon hierin, het cortisol, is niet alleen essentieel voor de beheersing van diverse fysiologische processen zoals het energiemetabolisme, maar het speelt ook een grote rol in het emotionele welbevinden, en de cognitieve inschatting en beoordeling van situaties[60,94,207]. Onderzoek heeft het inmiddels waarschijnlijk gemaakt dat na een periode van chronische stress, dus hyperfunctie van de HPA-as, op verschillende niveaus ontregeling van receptoren kan optreden, leidend tot hypofunctie en hyporeactiviteit van het hele systeem[63,94,121,194-196,350]. Vanaf dat moment zouden fysieke en mentale stress minder goed verwerkt worden. Bij patiënten met CVS zijn discrete

stoornissen van de HPA-as beschreven: een tekort aan corticosteroïden in combinatie met een overproductie van ACTH[40,69,70,72,94,112,230].

De HPA-as heeft een belangrijke functie in de regulatie van het immuunsysteem. Een infectie met een virus of bacterie, of weefselschade door ongeval of operatie resulteert normaliter in activatie van het immuunsysteem. Er treedt ter plekke (luchtwegen, maag-darmstelsel, enzovoort) een reactie op die leidt tot eliminatie van het infecterende micro-organisme en herstel van de lokale schade. Uit proefdieronderzoek blijkt dat er dan ook chemische signalen naar de hersenen gaan die vervolgens ook daar weer cytokines afscheiden[218]. Deze stoffen induceren het zogeheten *sickness behaviour*[159,161,165,326]: een toestand die gekenmerkt wordt door een neiging zich terug te trekken uit sociaal verkeer, lusteloosheid, slaperigheid, concentratie- en geheugenstoornissen, verminderde eetlust, lichte koorts en verhoogde pijn- en drukgevoeligheid[331]. Mensen die in het kader van onderzoek bepaalde cytokines (IFN-α) kregen toegediend, blijken inderdaad *sickness behaviour* te gaan vertonen[49].

Tot nu toe was het meeste onderzoek gericht op ontregelingen van de HPA-as. Het is te verwachten dat ook andere neuroendocriene systemen zoals het sympathische zenuwstelsel (met noradrenaline en adrenaline) en het dopaminerge systeem ontregeld raken. Deze systemen staan immers niet los van elkaar: ontregelingen in het ene systeem brengt veranderingen teweeg in het andere. Bij jonge CVS patiënten is bijvoorbeeld een verhoogd gehalte aan adrenaline in het bloed gevonden die duidt op een ontregeling van het sympathische zenuwstelsel. Ook bleek dat de cellen van het immuunsysteem van deze patiënten minder goed op adrenaline reageren. De dempende werking van het sympathische zenuwstelsel, die vooral noodzakelijk is tijdens stress en infecties, lijkt afgenomen te zijn. Een blijvende ontregeling van het neuroendocriene systeem kan tot gevolg hebben dat het immuunsysteem uiteindelijk zijn gevoeligheid voor neuroendocriene regulatie verliest[157,207]. In die omstandigheden kan bij elke extra belasting – bijvoorbeeld na een matige fysieke inspanning – abnormale immuunactivatie met het bijbehorende *sickness behaviour* ontstaan zonder dat er sprake is van infectie of weefselschade[184,331].

Een ander waardevol model wordt aangereikt door Ursin en Eriksen. Volgens deze onderzoekers liggen psychobiologische sensitizatiemechanismen aan de basis van diverse lichamelijk onverklaarde klachten, met inbegrip van fibromyalgie en CVS. In situaties van chronische stress zouden bepaalde centra in de hersenen (in het bijzonder het limbische systeem) steeds gevoeliger worden voor prikkels (sensitizatie)[97-99,290-292]. Dat zou leiden tot het interpreteren van ‘onschuldige’ signalen uit de omgeving en uit het eigen lichaam als tekenen van gevaar (hypervigilantie). Bovendien zouden de hogere, bewuste hersencentra, die normaliter het limbische systeem afremmen, de controle verliezen en op den duur zelfs bijdragen aan de verergering van symptomen door

vermijdingsgedrag te initiëren: de patiënt ziet af van lichamelijke inspanningen om pijn en vermoeidheid te vermijden[125]. In het verlengde hiervan ligt de bevinding dat de perceptie bij patiënten met CVS gestoord blijkt te zijn. Psychologisch onderzoek heeft laten zien dat de perceptie die patiënten hebben over hun cognitieve vermogens niet in overeenstemming is met en wat zij daadwerkelijk presteren: zij menen slechter te presteren dan het testresultaat laat zien[183,320]. Iets soortgelijks lijkt zich voor te doen bij de mate waarin patiënten denken inspanning te kunnen verdragen[25,68] en ook slaapstoornissen kunnen perceptioneel bepaald zijn[333]. Functioneel MRI onderzoek laat zien dat bij patiënten met CVS andere hersengebieden geactiveerd worden dan bij gezonde controles wanneer zij eenvoudige opdrachten moeten uitvoeren[84]. Deze hypotheses en bevindingen bieden goede handvatten om de werking te begrijpen van cognitieve gedragstherapie (CGT, hoofdstuk 6). Een belangrijk onderdeel daarvan is immers het aanbrengen van veranderingen in de perceptie van lichaamssignalen.

5.5.3 Stressgebonden pijn- en uitputtingssyndromen

Het klachtenpatroon bij lichamelijk onverklaarde aandoeningen lijkt te duiden op een ontregeling van regelsystemen of van de communicatie tussen regelsystemen: zowel het centrale zenuwstelsel, het hormoonstelsel als het immuunsysteem zijn erin betrokken[58]. Zelden treft men duidelijke afwijkingen aan van afzonderlijke parameters. De oorzaak van deze ontregeling lijkt steeds terug te voeren op eenzelfde grondpatroon: een langdurige en ernstige verstoring van het evenwicht tussen draagkracht en belasting, waardoor diverse homeostatische mechanismen (energiehuishouding, herstelprocessen, pijngevoeligheid) op den duur uit balans raken. CVS, fibromyalgie en verwante syndromen kunnen met andere woorden beschouwd worden als stressgebonden pijn- en uitputtingssyndromen'[311].

Het lijkt aannemelijk dat in de hersenen persisterende, niet-adaptieve veranderingen in de cytokinehuishouding optreden als gevolg van een episode van ernstige en langdurige stress bij mensen die hiervoor gevoelig zijn[57]. Die gevoeligheid kan genetisch bepaald zijn[23,135,221] en ook vroegkinderlijke stresservaringen, of latere fysiek of psychisch belastende factoren kunnen een rol spelen (5.4.1). Afwijkingen in de cytokinehuishouding bij CVS-patiënten zijn weliswaar nog niet onomstotelijk vastgesteld[182], maar de hypothese van een veranderde cytokinehuishouding in deze syndromen verdient nader onderzoek, omdat die zo goed aansluit bij het diepe malaisegevoel dat bij veel patiënten – meer nog dan moeheid – op de voorgrond staat, en bij de abnormale pijngevoeligheid die zich in spieren en gewrichten, en in het maagdarmstelsel kan manifesteren.

5.6 Perspectieven

CVS is niet af te doen als een aandoening die louter door psychische factoren wordt veroorzaakt. Het hier besproken pathofysiologisch model geeft een daadwerkelijke invulling aan de term biopsychosociaal. Het biedt een meerdimensionale, procesmatige kijk op CVS, waarbij recht wordt gedaan aan biologische én psychosociale factoren. Het concept maakt bovendien dualistische opsplitsingen in een 'neurologisch' ME en een 'psychiatrisch' CVS overbodig.

5.6.1 Primaire preventie

Wetenschappelijk onderbouwde kennis over preventie van CVS ontbreekt tot dusverre geheel. Het gepresenteerde model voor de etiologie en de pathofysiologie van CVS maakt aannemelijk dat de bewaking van de balans tussen belasting en belastbaarheid erg belangrijk is.

5.6.2 Secundaire preventie en behandeling

Stress is een voor iedereen herkenbaar concept dat geschikt is voor een plausibele ziektetheorie, die uitnodigt tot zelfwerkzaamheid en zelfzorg. Het concept biedt concrete ingangen voor secundaire preventie en behandeling. In de spreekkamer van huisarts en bedrijfsarts vormt het de rationale voor een beleid waarin bewaking van het evenwicht tussen rust en activiteit een centrale positie heeft. Ook biedt het model een basis om patiënten de werking van cognitieve gedragstherapie en progressieve conditieverbetering uit te leggen en hen zo te motiveren tot deze therapieën.

5.6.3 Wetenschappelijk onderzoek

Het concept stress is weliswaar herkenbaar, maar dat neemt niet weg dat het een complex verschijnsel is dat niet eenduidig is gedefinieerd. Psychologisch stressonderzoek houdt vaak niet genoeg rekening met wisselende belevingsaspecten en persoonlijk gekleurde innerlijke stressoren, zoals angstige verwachtingen. Nieuwe, meer subtiele en longitudinale onderzoeksstrategieën (zie bijvoorbeeld Van Praag[318]) zijn wellicht geschikter voor onderzoek naar de rol van stress bij CVS.

Stoornissen in de perceptie spelen vrijwel zeker een rol bij CVS. Onderzoek naar de aard van deze stoornissen en de rol van psychobiologische sensitizatiemechanismen bij het ontstaan ervan, kan een nieuw licht werpen op het ontstaan van CVS en andere onverklaarde lichamelijke aandoeningen.

Er zal nog veel neurowetenschappelijk onderzoek verricht moeten worden voordat er een totaalbeeld ontstaat van de neuroendocriene ontregeling en de gevolgen voor het immuunsysteem. Wat het onderzoek naar de HPA-as bij CVS-patiënten betreft, wijst Cleare op de vele mogelijke valkuilen[70]. Om de invloed van verstorende factoren binnen de complexe interacties van het systeem uit te sluiten is een multidimensionele endocrinologische aanpak noodzakelijk. Verder beveelt hij prospectief onderzoek aan bij patiënten die een verhoogd risico op CVS hebben (na een Epstein-Barr-virusinfectie of na een zware operatieve ingreep). Onderzoek naar neurobiologische veranderingen bij patiënten die herstellen, lijkt ook waardevolle informatie te kunnen opleveren[71,72].

Ook voor farmacotherapeutisch onderzoek biedt het stressconcept interessante perspectieven. Te denken valt aan de ontwikkeling van agonisten en antagonisten van hormonen uit de HPA-as, het dopaminerge systeem en het sympathische zenuwstelsel die het ontregelde systeem kunnen corrigeren[289] en aan stoffen die cytokinereceptoren blokkeren en zo de symptomen van het *sickness behaviour* zouden kunnen verminderen[330,332]. Dergelijke middelen zouden een welkome aanvulling zijn op de huidige cognitief-gedragstherapeutische en revalidatiegerichte strategieën.

Ten slotte: het hier besproken pathofysiologisch model is overkoepelend en unificerend van karakter. Behalve voor CVS biedt het ook een uitstekende basis voor de bestudering van andere lichamelijk onverklaarde aandoeningen. Daarbinnen is overigens voldoende ruimte voor het identificeren van subgroepen. Het is immers van belang te onderzoeken hoe het komt dat het concrete klachtenpatroon bij deze aandoeningen zo variabel is. In het bijzonder valt te denken aan onderzoek naar de interactie tussen genetische kwetsbaarheid en (fysieke en psychosociale) omgevingsfactoren, evenals naar psychische en sociale determinanten van symptoomperceptie en ziektegedrag.

Hoofdstuk **6**

Diagnostiek, begeleiding, behandeling

6.1 Over moeheid

Moeheid is een normaal en algemeen verschijnsel. Het is niet meer dan een signaal dat het tijd is om rust te nemen. In twee recente Nederlandse onderzoeken hadden vier van de tien mensen – eenderde van de mannen en circa de helft van de vrouwen – in de twee weken voorafgaand aan de peiling last gehad van moeheid[29,234]. De cijfers in het buitenland zijn vergelijkbaar[86,233].

Moeheid is een begrip met veel nuances. Vermoeid zijn, snel moe worden bij inspanning, uitputting, een gevoel van ziek zijn en algemene malaise zijn allemaal vormen van moeheid. Een definitie is er niet. Voor klinisch gebruik wordt moeheid wel omschreven als moeite met het beginnen of volhouden van vrijwillige activiteiten[58]. Moeheid is een gemoedstoestand: de perceptie ervan is subjectief; alleen de persoon in kwestie kan oordelen over het al of niet aanwezig zijn van moeheid. Als klacht is moeheid uitermate aspecifiek: er is een grote diversiteit aan lichamelijke, psychische en sociale oorzaken van moeheid, variërend van een normale reactie op een actieve leefstijl of op een ingrijpende gebeurtenis tot en met ziekten zoals een depressie, hart- en vaatziekten of kanker.

De vele schakeringen van moeheid, het subjectieve karakter ervan en het feit dat moeheid deel kan uitmaken van uiteenlopende omstandigheden en aandoeningen, bemoeilijken het diagnostisch en het wetenschappelijk onderzoek naar moeheidsklachten.

6.2 Moeheid in de huisartsenpraktijk: enkele cijfers

Moeheid is een veelvoorkomende klacht in de huisartsenpraktijk. Dat blijkt overduidelijk uit de *Tweede Nationale studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartsenpraktijk*[293]. Recent, op genoemde studie gebaseerd onderzoek[*] bevat een schat aan gegevens over moeheid in de huisartsenpraktijk. Hier volgen enkele hoofdlijnen.

Uit onderzoek onder de bevolking bleek dat 36 procent van de ondervraagden zich de afgelopen twee weken vermoeid hadden gevoeld en dat 6,1 procent voor deze klacht de huisarts raadpleegde. Van deze groep had 5,6 procent na drie maanden nog last van vermoeidheid waarvoor hij de huisarts raadpleegde. Bij 2,5 procent was dat na zes maanden nog steeds het geval. Verwijzing binnen de eerstelijn vond plaats bij 8,5 procent, verwijzing naar de tweedelijn bij 15 procent. Voor een standaard huisartsenpraktijk (2350 personen) betekenen deze gegevens dat ± 66 patiënten per jaar met moeheid naar de huisarts gaan, bij ± 4 van hen duurt de vermoeidheid drie maanden of langer en bij 2 à 3 zes maanden of langer. Per praktijk worden 5 à 6 patiënten per jaar binnen de eerstelijn verwezen en krijgen ± 10 patiënten een verwijzing naar de tweedelijn. De groep mensen die met vermoeidheidsklachten een huisarts consulteert, bestaat voor eenderde uit mannen en voor tweederde uit vrouwen.

6.3 Hoofdpunten van het beleid bij moeheidsklachten[**]

In de Standaarden van het NHG (richtlijnen voor het handelen van de huisarts) komt moeheid regelmatig voor als symptoom van allerlei ziekten en stoornissen. Een standaard voor het beleid bij patiënten met als hoofdklacht ‘moeheid’, is er niet. Dat is niet zo verwonderlijk omdat moeheid weinig richting geeft bij het stellen van een diagnose. Volgens de commissie zijn er echter inmiddels voldoende aanknopingspunten om een richtlijn voor het beleid bij moeheidsklachten te formuleren, waarin onverklaarde moeheidsklachten, in het bijzonder CVS en de eventuele preventie ervan, een plaats krijgen[86,233,248,296].

* Cardol M, Bensing J, Verhaak P, de Bakker D. Moeheid: determinanten, beloop en zorg – onderzoek op basis van gegevens uit de *Tweede Nationale studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartsenpraktijk*. Utrecht: NIVEL; voorlopige versie, 20 december 2004. In 2005 zal NIVEL het rapport publiceren.

** Extra aandachtspunten voor het beleid bij kinderen staan in Hoofdstuk 7.

6.3.1 *Algemene punten*

Er zijn aanwijzingen dat het handelen van de arts van invloed is op de uitkomst, vooral bij aspecifieke klachten (2.4, 2.5, 5.4.3). De affectieve kant van het handelen vergt dan ook veel aandacht[198,248]. Punten om bij stil te staan zijn:

- investeren in een goede relatie met de patiënt
- de klachten en de patiënt serieus nemen
- ruimte bieden voor emoties
- uitleg geven over diverse factoren die bij moeheid mee kunnen spelen.

Het is van belang te vertellen dat moeheid weliswaar een signaal is om het kalmer aan te doen, maar dat totale rust op de lange duur nadelige gevolgen kan hebben. Het beste advies aan de patiënt is dat hij moet doen wat hij nog kan, zo nodig na (tijdelijke) aanpassing van het werk of de werktijden in overleg met de bedrijfsarts of met huisgenoten als de patiënt geen baan heeft[48,297]. De huisarts zal de factor werk steeds expliciet moeten bespreken.

Patiënten met mogelijk CVS die zich tot hun huisarts wenden, hebben klachten van ernstige vermoeidheid of uitputting, al of niet in combinatie met andere aspecifieke klachten zoals hoofdpijn, slecht slapen en een grieperig gevoel. Sommigen gaan daarmee in een vroeg stadium naar hun arts en hebben geen ideeën over een diagnose. Andere patiënten wenden zich, soms pas na maanden, tot de huisarts in de overtuiging dat zij ME of CVS hebben, terwijl nog niet is gekeken of zij een andere aandoening hebben die hun toestand kan verklaren[245,294,295]. Ook zijn er patiënten bij wie er in eerste instantie een duidelijke verklaring voor de moeheid is (ziekte van Pfeiffer, een zware operatie). Steeds wordt het begin van de klachten en beperkingen als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de fase waarin de patiënt zich bevindt.

6.3.2 *De acute fase*

De acute fase noemt men de periode tot een maand na het begin van de klachten[296]. De huisarts neemt de anamnese af en gaat na of er een 'gewone' verklaring voor de moeheid is, zoals mentale of fysieke overbelasting, andere vormen van stress (problemen, levensgebeurtenissen), een virale infectie of een andere somatische aandoening. Het verhelderen van de hulpvraag is een belangrijk onderdeel van het eerste consult met de hoofdklacht moeheid. In het bijzonder gaat het om aspecten als:

- gedachten: wat denkt de patiënt zelf over aanleiding of oorzaak?
- beleving: hoe hinderlijk is het?
- gevolgen: hoeveel last heeft de patiënt ervan en wat kan hij niet meer?
- verwachting: wat verwacht de patiënt van de huisarts.

Vaak volgt daaruit aan welke punten de arts aandacht zou moeten besteden. Een beperkt lichamelijk onderzoek kan aangewezen zijn, maar als er veel tijd aan het gesprek is besteed kan dat ook in een volgend consult. Als er geen specifieke aanknopingspunten zijn, is het verstandig om op het meestal goedaardige en voorbijgaande karakter van moeheid te wijzen en adviezen te geven voor een gezonde leefwijze (eten, drinken, bewegen, ontspannen, slapen, werken). De huisarts vraagt de patiënt terug te komen als de situatie na vier tot zes weken niet duidelijk verbeterd is.

6.3.3 *De subacute fase*

De subacute fase duurt tot zes maanden na het begin van de klachten[296]. Slechts een klein deel van de patiënten bereikt deze fase. Het accent in deze fase ligt op het uitsluiten van een specifieke oorzaak. De huisarts herhaalt de anamnese, doet een zorgvuldig lichamelijk onderzoek en tracht nogmaals duidelijkheid te verkrijgen over de achtergronden van de hulpvraag. Als dat geen specifieke aanknopingspunten geeft, stelt hij aanvullend onderzoek voor langs twee sporen:

- een lichamelijk spoor: beperkt laboratoriumonderzoek, conform de NHG-Standaard Bloedonderzoek[200]
- een psychosociaal spoor: een oriënterende anamnese van cognitieve, emotionele, gedragsmatige en sociale aspecten, met aandacht voor mogelijke stressfactoren; het laten bijhouden van een (gestructureerd) dagboek kan hierbij behulpzaam zijn.

Als daaruit niets specifieks naar voren komt, is het van belang nogmaals stil te staan bij de beleving van de moeheid en de ongerustheid van de patiënt en om de adviezen voor een gezonde leefwijze te herhalen. De huisarts vraagt de patiënt terug te komen als de moeheid na drie maanden (in totaal) niet duidelijk verbeterd is.

Als het klachtenpatroon na drie maanden weinig is veranderd, legt de huisarts uit dat de kans klein is dat een ernstige aandoening de oorzaak is van de moeheid. Hij licht toe dat het hoogstwaarschijnlijk gaat om moeheid van onschuldige aard die vanzelf zal overgaan. Tenzij er specifieke problemen zijn, is terughoudendheid geboden bij verwijzing naar een specialist (internist, neuroloog, psychiater)[30,58]. Soms echter kan verwijzing zinvol zijn om de patiënt en diens omgeving gerust te stellen. In afwachting van het specialistisch onderzoek wordt de patiënt nog eens gewezen op het nut van lichamelijke bezigheden en de noodzaak om in de running te blijven. De huisarts staat opnieuw stil

bij de beleving van de moeheid en legt uit dat extra rusten en ongerustheid de moeheid niet zullen doen afnemen. Ook hier kan een door de patiënt bijgehouden dagboek zijn dienst bewijzen. Het biedt een ingang voor een gesprek over andere manieren om met de klachten om te gaan.

6.3.4 De chronische fase

Als de klachten na zes maanden niet zijn veranderd en aanvullend onderzoek niets heeft opgeleverd, is er sprake van onbegrepen chronische vermoeidheid. De diagnose CVS is van toepassing als er ten minste zes maanden lang sprake is van extreme vermoeidheid zonder duidelijke verklaring, die de patiënt aanzienlijk beperkt in zijn dagelijks functioneren. Voor het vaststellen van de ernst van de vermoeidheid en de functionele invaliditeit zijn vragenlijsten beschikbaar[7,306]. Voor de CDC-94-diagnose van CVS moet de vermoeidheid bovendien gepaard gaan met vier van de acht gedefinieerde aanvullende symptoomcriteria (hoofdstuk 3). Als de patiënt niet voldoet aan alle daarin genoemde criteria, dan moet de arts dat met zoveel woorden uitleggen. Voor het verdere beleid is dat tot dusverre niet van belang gebleken.

Patiënten hebben er doorgaans veel moeite mee de boodschap te aanvaarden dat er geen specifieke oorzaak voor de klachten is gevonden en dat het zinloos is daarnaar te blijven zoeken. Het gesprek daarover is dan ook niet eenvoudig. De arts heeft in dit gesprek wellicht houvast aan het in hoofdstuk 5 besproken stressconcept.

6.4 Moeheidsklachten en CVS in relatie tot arbeid

Behalve de huisarts hebben ook bedrijfs- en verzekeringsartsen te maken met patiënten met moeheidsklachten en CVS: de bedrijfsarts in de eerste twee jaar dat de patiënt ziek is, de verzekeringsarts daarna. De aandachtspunten voor het beleid (6.3) zijn voor hen evenzeer van belang[168], maar er is een accentverschil. Bij bedrijfsartsen staat terugkeer naar het werk centraal en bij verzekeringsartsen de beoordeling ten behoeve van een uitkering. De insteek van bedrijfs- en verzekeringsartsen is dus niet precies dezelfde, maar de kernvraag is voor beiden gelijk: is de cliënt ziek en zo ja, welke belemmeringen om te werken zijn er en wat is de oorzaak daarvan?

6.4.1 Beoordeling van de mogelijkheid om te werken

Dat een diagnose recht geeft op arbeidsverzuim of op een uitkering is een veelvoorkomend misverstand. Dit misverstand kan uit de weg geruimd worden door patiënten uit te leggen dat het niet gaat om oorzaken, maar om uitingen en gevolgen van ziekte. Centraal staat de vraag of, ondanks ziekte of gebrek, functioneren in arbeid mogelijk is en in

welke mate. Een medische diagnose is niet voldoende voorwaarde voor een oordeel over de vraag of iemand in staat is te werken[1,163]. De richtlijn volgens de *International Classification of Functioning, Disability and Health*[348] geeft een kader voor het handelen van bedrijfs- en verzekeringsartsen (ICF, bijlage C). Bovendien is in de verzekeringsgeneeskundige praktijk het wettelijk kader bepalend, het zogeheten Schattingsbesluit[1,2]. De beoordeling van de mogelijkheid om te werken berust op de volgende drie pijlers.

Algemeen functioneren: Iemand die als gevolg van ziekte of gebrek in het algemeen niet kan functioneren, kan ook niet werken. Wanneer hij echter wel op enigerlei wijze kan functioneren, zijn er ook al snel vormen van arbeid mogelijk. Belangrijk is na te gaan welke beperkingen betrokkene in zijn werk ondervindt en welke oplossingen er zijn om te kunnen werken[168]. Dat geeft een beeld van de globale voorwaarden waaronder hij weer aan de slag zou kunnen. Het enkele feit dat iemand zijn werk niet aankan, is geen reden om te concluderen dat hij niet kan werken als gevolg van ziekte[168,317]. Immers, ook andere oorzaken, zowel in de sfeer van de arbeidsomstandigheden als in die van de sociale omstandigheden kunnen het iemand onmogelijk maken om te werken.

Consistentie: Ziekte, beperkingen en dalende arbeidsparticipatie moeten logisch samenhangen en consistent zijn. Als dat niet zo is, kan onvermogen om te werken niet aan ziekte toegeschreven worden. De klachten die cliënten uiten over gezondheid en achteruitgang in ervaren mogelijkheden om te functioneren, vormen het startpunt voor de beoordeling. Vervolgens wordt het feitelijke bestaan van die klachten en mogelijkheden tot functioneren getoetst. Beperkingen op drie niveaus worden in aanmerking genomen: stoornis, beperking en participatieprobleem[348] (bijlage C). Het is van belang te beseffen dat stoornissen op fysiek niveau niet automatisch beperkingen in het uitvoeren van activiteiten met zich meebrengen en dat beperkingen niet altijd een duidelijke relatie hebben met een geconstateerde stoornis. Uitleg en openheid over deze benadering is een voorwaarde voor een goede relatie met de patiënt.

Multifactoriële probleemanalyse: Een zorgvuldige probleemanalyse met nadrukkelijke aandacht voor de sociale context is in de eerste plaats van belang voor een goede begeleiding van zieke werknemers. In de tweede plaats vervult een dergelijke analyse een essentiële rol in het oordeel van de verzekeringsarts over het recht op een uitkering als gevolg van ziekte. Behalve ziekte zijn er immers ook andere redenen denkbaar die het werken verhinderen, maar die geen recht op uitkering geven. Het is de taak van de verzekeringsarts om na te gaan waarom iemand niet kan werken.

Het is noodzakelijk over deze gang van zaken openheid te betrachten jegens de patiënt, hoe moeilijk dat in de praktijk ook is.

6.4.2 *Werkhervatting*

Niet rust, maar herstel van het functioneren is de kern van het genezingsproces. ‘Rust roest’ moet, net als bij huisartsen, het adagium van bedrijfsartsen zijn. Rust zonder meer kan een eventuele neiging van de patiënt versterken om problematische situaties te vermijden en zo het ziekteverzuim verlengen en een proces van maatschappelijke marginalisatie in gang zetten[35]. Met werkhervatting moet dan ook niet gewacht worden tot de patiënt volledig klachtenvrij is. Dat vraagt een stapsgewijze aanpak en zonodig aanpassing van het werk in overleg met de werkgever[168]. Het is van belang dat de patiënt zijn situatie, inclusief zijn klachten en beperkingen onder ogen ziet, en er actief mee aan de slag gaat om zijn functioneren geleidelijk aan te optimaliseren zonder zich te forceren. Als iemand (tijdelijk) ongeschikt is voor zijn taak, betekent dat nog niet dat hij volledig en voorgoed arbeidsongeschikt is.

6.4.3 *Knelpunten*

Goede samenwerking tussen huisartsen en bedrijfs- en verzekeringsgeneeskundigen komt nog maar langzaam van de grond[18,133]. Die samenwerking is essentieel omdat huisartsen doorgaans meer weten van de achtergronden van de patiënt en bedrijfs- en verzekeringsartsen gespecialiseerd zijn in het vaststellen van de beperkingen door ziekte die verhinderen dat de patiënt werkt. Het is van belang dat het beleid op elkaar aansluit en dat de patiënt van alle betrokken artsen dezelfde boodschap krijgt.

In de praktijk is aanpassing van werk of werktijden nogal eens een struikelblok. Daardoor komt de noodzakelijke stapsgewijze aanpak van de werkhervatting niet altijd goed uit de verf.

Kennis over effectiviteit en doelmatigheid van reïntegratiemaatregelen en -activiteiten en de bijbehorende begeleidings- en behandelingstrajecten ontbreekt vrijwel geheel. Onderzoek hiernaar is wenselijk.

6.5 Behandelingsmogelijkheden

Doel van behandeling is verbetering van de kwaliteit van leven en vermindering van de moeheid en bijkomende symptomen. Behandelingen voor CVS zijn er in alle soorten en maten (zie het internet). Van slechts weinige is de effectiviteit op wetenschappelijk verantwoorde wijze getoetst.

Tabel 6.1 Behandelingen voor patiënten met CVS. Bron: *Clinical Evidence*[227].

WERKZAAM
Cognitieve gedragstherapie (CGT)
• *Systematic review diverse RCT's*: CGT uitgevoerd door ervaren therapeuten in specialistische centra geeft een verbetering van de kwaliteit van leven en van het fysieke functioneren ten opzichte van standaard medische zorg en begeleiding of ontspanningstherapie.
• *Eén multicentre RCT*: CGT toegepast door minder ervaren therapeuten is effectiever dan lotgenotencontactgroepen onder professionele begeleiding of geen behandeling.
Graded exercise training (GET)
• *Diverse RCT's:* GET leidt tot grotere verbetering in de mate van fysiek functioneren en mate van moeheid dan een buig- en strektrainingsprogramma of ontspanningstherapie.
• *Eén RCT:* aanbieden van een informatiepakket om de methode thuis uit te voeren is alleen effectief in combinatie met instructie en telefonische follow-up door een ervaren therapeut.
ONVOLDOENDE ONDERZOCHT
Voedingssupplementen
• *Eén kleine RCT*: geen verschil in functionele beperkingen en mate van moeheid tussen een preparaat met multivitamines, mineralen en co-enzymen en een placebo gedurende 10 weken.
Teunisbloemolie
• *Eén kleine RCT*: geen verschil in de mate van depressiviteit tussen behandeling met teunisbloemolie en een placebo gedurende drie maanden.
Magnesiuminjecties
• *Eén kleine RCT*: Intramusculaire magnesiumsulfaatinjecties gedurende zes weken gaf meer verbetering van symptomen dan placebo-injecties.
Antidepressiva; Corticosteroïden; Nicotinamide adenine dinucleotide (oraal)
• *Diverse RCT's*: onvoldoende bewijs van effectiviteit voor mensen met CVS.
WAARSCHIJNLIJK NIET HEILZAAM
Immuuntherapie
• *Diverse kleine RCT's*: immunoglobuline G geeft een bescheiden verbetering van fysiek functioneren en mate van moeheid ten opzichte van placebo, maar ook aanzienlijke bijwerkingen.
• *Diverse kleine RCT's*: onvoldoende bewijs voor een positief effect van interferon alfa en acyclovir.
• *Eén RCT*: staphylococcus toxoid geeft verbetering van symptomen ten opzichte van placebo, maar ook locale reacties en soms anafylactische shock.
Langdurig rusten
• Er zijn geen RCT's over het effect van langdurig rusten. Observationeel onderzoek onder gezonde vrijwilligers en mensen die herstellen van een virusinfectie doet sterk vermoeden dat langdurig rusten de vermoeidheid en bijkomende symptomen in stand houdt of verergert.

Tabel 6.1 bevat een samenvatting van onderzochte behandelingsmogelijkheden, afkomstig uit Clinical Evidence*,[227]. De boodschap is duidelijk: alleen cognitieve gedragstherapie (CGT) en *Graded Exercise Training* (GET) zijn bewezen effectief voor patiënten met CVS.

* *Clinical Evidence* is een uitgave van het British Medical Journal en de bron bij uitstek voor de medische praktijk. Het biedt actuele overzichten van de werkzaamheid van de behandelingen van ziekten en aandoeningen. Een hard copy verschijnt jaarlijks.

6.5.1 *Cognitieve gedragstherapie (CGT)*

CGT is een vorm van psychotherapie die ten doel heeft doel veranderingen aan te brengen in cognities en gedragingen van patiënten. De therapie is effectief gebleken voor een reeks van aandoeningen, waaronder depressie, paniekstoornis, dwangstoornis, buikklachten en diverse andere lichamelijk onverklaarde klachten[33,132,167,181,201,263,302]. Het is essentieel de therapie te richten op cognities en gedragingen die bij het ziektebeeld in kwestie horen. Dus de inhoud van CGT voor de ene aandoening is anders dan die voor een andere.

CGT is nu ruim tien jaar op diverse plaatsen in de wereld toegepast bij CVS-patiënten. Aanvankelijk was het succes gering[108,180], maar geleidelijk aan is de effectiviteit toegenomen[87,110,212,246]. In *systematic reviews* van de interventies voor CVS komt CGT steevast als een effectieve behandeling naar voren[225-227,345]. De behandeling is bij ongeveer 70 procent van de patiënten in meer of mindere mate succesvol.

Verslechtering als gevolg van CGT is tot op heden niet aangetoond en het is ook niet in overeenstemming met de klinische ervaringen. Het effect van CGT is duurzaam, zoals onderzoeken onder CVS-patiënten die vijf jaar eerder een CGT-behandeling hadden gehad, inmiddels hebben laten zien[88,213].

6.5.2 *Graded Exercise Training*

Een essentieel onderdeel in alle effectieve vormen van CGT voor CVS is aandacht voor de opbouw van lichamelijke activiteiten. Het is dus kunstmatig om CGT en GET los van elkaar te zien. Of GET zonder enige vorm van CGT effectief is als behandeling voor CVS, is feitelijk nog niet goed uitgezocht. In Engeland gaat binnenkort een groot onderzoek van start naar de effectiviteit van GET inclusief CGT, GET zonder CGT, en *pacing*. *Pacing* is een vorm van activiteitenregulatie die patiëntenorganisaties propageren. Verschil met GET is dat de patiënt zelf aangeeft waar de grens van zijn activiteitenniveau ligt.

6.5.3 *Nederlandse ervaringen met CGT*

Het Nijmeegs Kenniscentrum Chronische Vermoeidheid (NKCV) heeft een behandelprotocol ontwikkeld dat gebaseerd is op de instandhoudende cognitieve en gedragsmatige factoren uit het in 5.4 besproken etiologische model[33,34,134,323,337]. De hoofdpunten zijn het ombuigen van niet-functionele opvattingen en gedrag, en activiteitsregulatie. Het protocol is getest in een gerandomiseerd onderzoek dat in diverse centra plaatsvond[215]. Door CGT namen vermoeidheid en beperkingen meer af dan door gebrui-

kelijke medische begeleiding of lotgenotencontact onder leiding van een maatschappelijk werker. Nadere bestudering leerde dat CGT niet succesvol was bij patiënten met een passief bewegingspatroon en bij patiënten die in een beroepsprocedure gewikkeld waren. Laatstgenoemde groep wordt om deze reden uitgesloten van CGT zolang een dergelijke procedure loopt. Voor patiënten met een laag of passief bewegingspatroon is er een aangepast protocol dat, althans bij jongeren, effectief is gebleken[270].

Het lijkt belangrijk de therapie toe te snijden op het individu. CGT in de vorm van groepstherapie blijkt niet voor iedere patiënt geschikt te zijn. Er is wel geopperd dat CGT niet meer is dan een manier om beter met de klachten om te gaan. Het behandeldoel in Nijmegen is echter herstel en werkhervatting: men acht de behandeling geslaagd als de patiënt zich niet meer als patiënt beschouwt[33]. Onderzoek zal moeten aantonen of herstel, aldus geformuleerd, gepaard gaat met neurobiologische veranderingen. De eerste aanwijzing daarvoor is er: Cleare liet zien dat er veranderingen in de HPA-as kunnen optreden onder invloed van CGT[71].

Het is van belang de patiënt te doen beseffen dat het streven is dat hij zich weer gezond voelt, maar ook dat dit niet altijd betekent dat hij weer de 'oude' wordt. Sommigen zullen dit als een verlies ervaren dat zij moeten verwerken. Behandelaar en huisarts moeten hier oog voor hebben.

Zelfwerkzaamheid is een belangrijk aspect. De patiënt mag tijdens CGT geen andere medische onderzoeken of behandelingen ondergaan voor CVS omdat hij verbeteringen moet kunnen toeschrijven aan zijn eigen gedrag. Ook kan hij tijdelijk niet rekenen op steun bij zaken als taxivergoedingen en aanvragen voor voorzieningen (traplift, scootmobiel) omdat die strijdig zijn met de doelstellingen van CGT. Motiveren tot behandeling is erg belangrijk.

Er zijn grote onderlinge verschillen tussen CVS-patiënten. Onderzoek is dan ook wenselijk naar meer en minder intensieve CGT-behandelvarianten en de indicatiestelling ervoor. Een goede afstemming van de intensiteit van de behandeling op de individuele patiënt, zal de efficiëntie ervan kunnen bevorderen.

Niet alle CVS-patiënten zijn even enthousiast om CGT te ondernemen[*]. De weerstand heeft te maken met het idee dat men er in deze therapie van uitgaat dat CVS 'tussen de oren' zit, een idee dat in eerdere hoofdstukken genoegzaam is ontkracht. Het is goed te beseffen dat CGT geen panacee is. Het is een intensieve behandeling, die veel van de patiënt vraagt en die niet bij iedereen tot succes leidt.

---

* Cognitieve gedragstherapie bij ME/CVS; Standpunt Steungroep ME en Arbeidsongeschiktheid. http://www.steungroep.nl/cgt/cgtstandpunt.htm geraadpleegd: 20 december 2004.

6.6 De zorg voor CVS-patiënten

6.6.1 Richtlijnen

De huisarts is de centrale figuur voor de diagnostiek en de begeleiding van CVS-patiënten. Niet alle huisartsen zijn daartoe even goed in staat, vooral doordat de relatie tussen arts en patiënt vaak al op de proef is gesteld in de prechronische fase. Hierbij stilstaan is een voorwaarde om verder te kunnen. Voor CVS-patiënten met een baan zijn ook de bedrijfsarts en de verzekeringsarts belangrijk. Nogal wat patiënten zijn ontevreden over de gang van zaken op dit vlak. Zij klagen vooral over ongelijkheid in behandeling. De commissie meent dat patiënten het recht hebben op een uniforme benadering en werkwijze. Richtlijnen voor moeheidsklachten zouden daarin kunnen voorzien, mits de betrokken medische disciplines dezelfde uitgangspunten hanteren. Alleen dan zal er consistentie ontstaan in het beleid van de diverse artsen met wie de patiënt te maken heeft.

De commissie raadt de desbetreffende beroepsverenigingen* dringend aan richtlijnen voor het beleid bij moeheidsklachten te formuleren die gebaseerd zijn op gezamenlijke uitgangspunten en afspraken over samenwerking.

6.6.2 Patiënten die geen baat hebben bij CGT of er niet voor in aanmerking (willen) komen

Er zijn patiënten die geen baat bij CGT hebben of die voortijdig afhaken. CGT is niet voor elke patiënt een optie. Sommige patiënten willen de behandeling niet, patiënten die verwikkeld zijn in procedures rond een uitkering komen (tijdelijk) niet in aanmerking (6.5.3) en CVS-patiënten met zeer ernstige klachten zijn niet in staat om een ambulant programma te volgen. Revalidatiecentrum Het Roessingh heeft in samenwerking met het NKCV de mogelijkheid geschapen om patiënten op te nemen en hen dan een CGT-behandeling te geven. Deze behandelvorm is ook beschikbaar in revalidatiecentrum Hoensbroek, zij het voorlopig alleen in het kader van onderzoek. Voor de overige patiënten die geen baat bij CGT hebben of er niet voor in aanmerking (willen) komen, blijft het belangrijk begrip te tonen, de mogelijkheid van spontaan herstel** te onderstrepen, symptomen te bestrijden en gedragsregels te geven met de nadruk op het opbouwen van (lichamelijke) activiteiten, waaronder werkhervatting.

---

* Nederlands Huisartsengenootschap, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde, Nederlandse Vereniging voor Verzekeringsgeneeskunde.

** Zie het tijdschrift MEdium van de CVS/ME-Vereniging: Hoera, eindelijk beter. Lezers over hun ervaringen. 17e jaargang nr 2, juni 2004.

6.6.3 *Behandelcapaciteit*

De huidige praktische mogelijkheden voor CGT bij CVS zijn beperkt. De ambulante therapie is alleen structureel beschikbaar in het NKCV. De toestroom van patiënten is groter dan de beschikbare middelen, waardoor er nu 300 tot 350 patiënten op de wachtlijst staan. Het NKCV onderzoekt hoe CGT op grotere schaal beschikbaar kan komen. Als plaats waar de therapie gegeven wordt, is gekozen voor de GGZ-instellingen. Een belangrijke reden daarvoor is dat maar weinig eerstelijnspsychologen over de benodigde gedragstherapeutische scholing en ervaring beschikken. Overigens beschikken GZ-psychologen ook niet automatisch over voldoende kwalificaties om deze behandeling te kunnen uitvoeren. Meer aandacht in de opleiding van psychologen voor de gedragstherapeutische aanpak van lichamelijke klachten is dan ook dringend gewenst. Dit is niet alleen van belang voor de behandeling van patiënten met CVS, maar voor alle patiënten met lichamelijk onverklaarde klachten.

De actieve vorming van meer behandelcentra die CGT voor CVS aanbieden naar analogie van het Nijmeegse programma is een van de opties. Het NKCV is bereid de expertise met eventuele nieuwe behandelcentra te delen. Een andere optie is de vorming van centra voor onderzoek en behandeling van stressgebonden aandoeningen (CVS, burnout en dergelijke) waarvoor bij sommige universiteiten reeds plannen bestaan. Er zijn op dit moment geen wetenschappelijke argumenten om de vraag te beantwoorden of CVS-patiënten meer gebaat zijn bij de ene dan wel de andere optie.

Hoofdstuk **7**

Jongeren en CVS

Wat over chronische vermoeidheid bij volwassenen is gezegd, geldt ook voor jongeren. Maar CVS bij jongeren vraagt extra aandacht omdat het een bedreiging vormt voor een normale, leeftijdsadequate ontwikkeling, zoals het zich losmaken van de ouders en het streven naar autonomie en een eigen identiteit.

7.1 De context

Jongeren met CVS kunnen vaak niet meer een gewoon schoolprogramma volgen, huiswerk maken, normale afstanden fietsen of lopen, sporten en aan andere sociale activiteiten deelnemen. Steeds vaker is er schoolverzuim met als gevolg leerachterstand. Schoolverzuim is een opvallend kenmerk van jongeren met CVS[52,233]. Het is hoger dan bij andere chronische aandoeningen[38,115,256,257].

Ouders en andere gezinsleden moeten rekening houden met de beperkingen van de jongere met CVS. Dat kan gevolgen hebben voor het functioneren van het gezin. Het beschikbare onderzoek geeft overigens geen antwoord op de vraag of het niet goed functioneren van het gezin gevolg is van de aandoening of een oorzakelijke factor.

7.2 Prevalentie van CVS bij jongeren

Gegevens over de prevalentie van CVS bij jongeren zijn schaars en niet goed vergelijkbaar door variaties in de methodologie, de gehanteerde definities van CVS en de geko-

zen leeftijdsrange. Dat CVS bij jongeren voorkomt staat wel vast, ook in ons land, maar op welke schaal is niet helemaal duidelijk.

In twee betrekkelijk recente, buitenlandse onderzoeken werd de prevalentie voor CVS of CVS-achtige aandoeningen geschat op 190 (95% betrouwbaarheidsinterval: 60-320) per 100.000 in een leeftijdsgroep van 5 tot 15 jaar en op 340 (340-800) per 100.000 in een leeftijdsgroep van 8 tot 17 jaar[55,154]. Beide onderzoeken sluiten aan bij de CDC-94-criteria voor CVS en de methodologie is redelijk vergelijkbaar. In deze en andere onderzoeken wordt beschreven dat de aandoening vaker vóórkomt naarmate de leeftijd hoger is[55,154,185,256]. Onder de 12 jaar wordt de aandoening nauwelijks aangetroffen. Bevindingen over de geslachtverdeling van CVS bij jeugdigen zijn in de literatuur niet eenduidig[55,101,154]. Betrouwbare Nederlandse prevalentiecijfers ontbreken.

7.3 Incidentie van CVS bij jongeren

Er zijn geen gegevens over de incidentie van CVS bij jongeren.

7.4 Prognose

In tabel 7.1 zijn de uitkomsten van longitudinale onderzoeken onder jongeren met CVS samengevat. Ze zijn gebaseerd op gegevens van academische onderzoekscentra. Hieruit komt naar voren dat de symptomen weliswaar maanden tot jaren kunnen aanhouden, maar dat de afloop in de meerderheid van de gevallen goed is[208,256].

Tabel 7.1 Gerapporteerde globale uitkomsten bij jongeren met CVS. Bron: Patel[208], aangepast.

Referentie	Hersteld of aanzienlijk verbeterd	Onveranderd of slechter	Duur van de follow-up
Krilov 1998[166]	40/42 (95%)	2/42 (5%)	1 tot 4 jaar
Feder 1994[103]	45/48 (94%)	3/48 (6%)	gemiddeld 3,8 jaar
Chalder 2002[56]	15/18 (83%)	3/18 (17%)	gemiddeld 6 maanden
Bell 2001[28]	28/35 (80%)	7/35 (20%)	gemiddeld 13 jaar
Carter 1995[51]	24/31 (77%)	2/31 (7%)	mediaan 16,9 maanden
Marshall 1991[186]	13/17 (77%)	2/17 (12%)	mediaan 26 maanden
Garralda 1999[114]	17/25 (68%)	8/25 (32%)	gemiddeld 3,8 jaar
Gill 2004[119]	9/16 (56%)	7/16 (44%)	gemiddeld 4,6 jaar
Smith 1991[258]	8/15 (53%)	7/15 (47%)	gemiddeld 18,4 maanden
Stulemeijer 2005[270]	15/34 (44%)	19/34 (56%)	5 maanden

7.5 Symptomen

De algemene indruk is dat het ziektebeeld bij jongeren (10-18 jaar) niet anders is dan bij volwassenen[52,82,233,256,257]. Jongeren met CVS hebben meer somatische klachten en meer functionele beperkingen dan leeftijdgenoten met andere chronische aandoeningen (zoals juveniele arthritis, kanker, taaislijmziekte, migraine of emotionele stoornissen) en meer persoonlijkheidsproblemen en psychopathologie, die niet geheel te verklaren zijn als gevolgen van CVS[115,223,255,257].

7.6 De prechronische fase

Ook bij jongeren is een eerste vereiste bij de diagnostiek van de moeheidsklachten het vaststellen van de ernst van de functionele beperkingen[255]. Schoolverzuim is daarvoor een belangrijke indicatie. Gezonde pubers zijn ook dikwijls moe en geven dat toe, maar ze verzuimen de school er doorgaans niet voor, terwijl schoolverzuim het kenmerk bij uitstek is van jongeren met CVS. Ook is het belangrijk te vragen naar de omvang van lichamelijke en sociale activiteiten vroeger en nu, het verloop van een gemiddelde dag, inclusief tijden van opstaan en naar bed gaan. Er kan sprake zijn van subjectief ervaren moeheid zonder dat dit in het dagelijks leven leidt tot noemenswaardige beperkingen.

De anamnese, inclusief een ontwikkelings- en biografische anamnese, is net als bij volwassenen van belang om somatische en psychiatrische aandoeningen uit te sluiten. Men moet erop bedacht zijn dat de puberteit gepaard kan gaan met sterke veranderingen in het lichaam en in het gedrag en dat patiënten of hun ouders die ten onrechte als tekenen van ziekte kunnen opvatten. Diagnostische onzekerheid in combinatie met bezorgdheid van de ouders leidt gemakkelijk tot te veel laboratoriumdiagnostiek en tot onnodige specialistische verwijzing, terwijl die zelden aanknopingspunten opleveren en de onrust en onzekerheid vergroten[53,83,233,255].

Omdat stress, angst en depressiviteit geen uitzondering zijn bij jongeren met CVS kan consultatie van een psycholoog of psychiater gerechtvaardigd zijn. Evenals bij volwassenen kan de weerstand van jongeren en hun ouders tegen de mogelijkheid van psychologische attributie het zoeken naar met de vermoeidheid samenhangende psychologische factoren compliceren[52,255,256].

De relatief goede prognose voor jongeren (tabel 7.1) is een extra reden voor grote terughoudendheid met het stellen van de diagnose CVS in de prechronische fase[255].

In de prechronische fase bestaat de behandeling uit symptoombestrijding zoals NSAID's voor hoofdpijn en spier- en gewrichtspijn[175,208,255] en het geven van gedragsregels. De hoofdpunten zijn:

- aandacht voor goede voeding en voldoende vochtinname

- zorgvuldige aandacht voor slaapgewoontes; veel pubers met CVS gaan laat naar bed, staan laat op en voelen zich desondanks niet uitgerust, slapen vervolgens overdag weer lange tijd met als gevolg verstoring van het dagnachtritme
- ontmoedigen van fysieke inactiviteit en het stimuleren van het (langzaam) opbouwen van activiteit
- onderstrepen van het belang van het zo goed mogelijk handhaven van de normale gang van zaken: school en studie, en het sociaal en fysiek functioneren.

7.7 De rol van de ouders

Kinderen zijn in hun opinievorming sterk afhankelijk van hun ouders. Dat heeft consequenties voor het klinische beleid. In de eerste plaats is het af te raden de diagnose CVS vóór het tiende jaar te stellen, omdat de klachtenpresentatie op die leeftijd in hoge mate afhankelijk is van de interpretatie van de ouders.

Verder is het aan te bevelen om vertrouwelijke gesprekken te entameren met de jongere en de ouders afzonderlijk om het verhaal van beide kanten te horen[154,255,256]. Onderkennen dat niet-functionele attributies van de ouders het herstel van de jongere in de weg kunnen staan en daarover in gesprek te gaan met de ouders, is een belangrijk element in het beleid[104]. Het houden van aparte gesprekken bevordert bovendien het gevoel van autonomie van de jongere[208].

7.8 Behandeling

Als de diagnose CVS uiteindelijk wordt gesteld is het van groot belang uitleg te geven over de aandoening en te onderstrepen dat de kans op herstel groot is (tabel 7.1). Wat de behandeling betreft geldt wat is opgemerkt over symptoombestrijding en gedragsregels in de prechronische fase. Bovendien komt een behandeling met CGT in aanmerking.

Uit de eerste publicatie van een RCT over CGT bij jeugdigen blijkt dat met CGT ook bij jeugdigen positieve resultaten te bereiken zijn[270]. Het is van belang de ouders actief bij CGT-behandeling te betrekken[83]. De mate waarin ouders participeren is enerzijds afhankelijk van hun attitude tegenover inhoud en doel van de behandeling en anderzijds van de behoefte van de jongere aan ouderlijke sturing. Die is doorgaans bij een 12-jarige groter dan bij een 16-jarige. Een CGT-behandeling is alleen zinvol als er over doel en achtergronden overeenstemming is met de patiënt en diens ouders. Bij jongeren is schoolhervatting altijd een doel en als er sprake is van sociaal isolement, het doorbreken daarvan door een geleidelijke hervatting van alle andere gewone activiteiten.

7.9 De school

7.9.1 Schoolverzuim als signaal

Zoals gezegd kan regelmatig schoolverzuim een indicatie zijn voor een zich ontwikkelend CVS (7.1). Het is van belang dat scholen dat weten (decanen, verpleegkundigen).

Het basispakket van de Jeugdgezondheidszorg (JGZ) voorziet in een laatste contactmoment met de jongeren als zij 16 jaar oud zijn. Dit zou een gelegenheid kunnen zijn om langdurige vermoeidheidsklachten en CVS op te sporen. De commissie heeft echter signalen ontvangen dat dit contact doorgaans een schriftelijke enquête behelst en dat de kans is groot dat die nu juist niet bij de afwezigen terechtkomt.

7.9.2 Thuisonderwijs

Er is discussie in de literatuur over het entameren van thuisonderwijs[52]. De commissie is er geen voorstander van omdat het zou kunnen gaan werken als een onderhoudende factor die de terugkeer naar normaliteit in de weg staat[208].

Hoofdstuk **8**

Wetenschappelijk onderzoek

Antwoorden op de vraag van de minister naar lacunes in de kennis over CVS en naar veelbelovende richtingen van onderzoek zijn verspreid in de eerdere hoofdstukken al gegeven. De commissie geeft hier de hoofdlijnen.

De commissie heeft duidelijk gemaakt dat de kennis over CVS grote hiaten vertoont. De afgrenzing van het ziektebeeld is problematisch (hoofdstuk 3) en epidemiologische gegevens zijn gebrekkig (hoofdstukken 4 en 7).

Wat de etiologie betreft zijn er sterke aanwijzingen dat CVS een multifactoriële aandoening is. Er zijn drie typen factoren te onderscheiden: predisponerende, uitlokkende en instandhoudende factoren (5.4). Hoe groot de invloed en het gewicht van elk van deze factoren zijn, staat niet vast.

Over de pathofysiologie van CVS bestaan tal van hypotheses, die zich doorgaans op één bepaald aspect van de aandoening richten en niet op het geheel van verschijnselen, Dit heeft tot nog toe niet veel heeft opgeleverd. De commissie bespreekt een pathofysiologisch model waarin CVS beschouwd wordt als een stressgebonden pijn- en uitputtingssyndroom (5.5). Zij meent dat dit een goede basis biedt voor verdere wetenschappelijke exploratie.

Over preventie van CVS valt weinig met zekerheid te zeggen. Het is aannemelijk dat een goede balans tussen rust en activiteit de kans op het ontstaan van CVS doet afnemen, maar harde bewijzen hiervoor zijn er niet.

Wat de behandeling van CVS betreft, is er een effectieve therapie: cognitieve gedragstherapie. Die is gericht op verandering van niet-functionele opvattingen en op de

opbouw van lichamelijke activiteit (6.5). Niet alle patiënten zijn hierbij gebaat. Misschien bieden andere etiologische factoren een invalshoek voor de ontwikkeling van nieuwe interventies, maar dat is nog nauwelijks onderzocht.

Al die onopgeloste kwesties vragen om nieuw wetenschappelijk onderzoek. De commissie heeft iets laten zien van de aard en de complexiteit van de aandoening. Zij heeft duidelijk gemaakt dat een zoektocht naar één specifieke oorzaak van CVS niet vruchtbaar is gebleken en vermoedelijk niet zal leiden tot een verklaring van het scala van symptomen en verschijnselen. Een daadwerkelijke vergroting van het inzicht in de oorzaken en de behandeling van CVS vergt een multidisciplinaire aanpak waarin de diverse factoren in samenhang bestudeerd worden.

Literatuur

1 Schattingsbesluit arbeidsongeschiktheidswetten. Stb 2000, 307.

2 Wijziging van het Schattingsbesluit arbeidsongeschiktheidswetten. Stb 2004, 434.

3 Defining and managing Chronic Fatigue Syndrome. Washington: Agency for Healthcare Research and Quality;2001: AHQR Publication No. 02-E001. Internet: www.ahrq.gov geraadpleegd 17-11-2003.

4 Aaron LA, Buchwald D. A review of the evidence for overlap among unexplained clinical conditions. Ann Intern Med 2001;134: 868-81.

5 Aaron LA, Herrell R, Ashton S *et al*. Comorbid clinical conditions in chronic fatigue: a co-twin control study. J Gen Intern Med 2001;16:24-31.

6 Afari N, Buchwald D. Chronic fatigue syndrome: a review. Am J Psychiatry 2003;160:221-36.

7 Alberts M, Smets EM, Vercoulen JH *et al*. 'Verkorte vermoeidheidsvragenlijst': een praktisch hulpmiddel bij het scoren van vermoeidheid. ['Abbreviated fatigue questionnaire': a practical tool in the classification of fatigue]. Ned Tijdschr Geneeskd 1997;141:1526-30.

8 Alciati A, Mellado C. Do early adverse experiences have a pathogenetic role in the development of functional syndromes? J Func Syndromes 2002;2:127-34.

9 American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Am Psychiatric Press Inc: 1994.

10 Aronowitz RA. When do symptoms become a disease? Ann Intern Med 2001;134:803-8.

11 Asbring P, Naervaenen AL. Ideal versus reality: Physicians perspectives on patients with chronic fatigue syndrome (CFS) and fibromyalgia. Soc Sci Med 2003;57:711-20.

12 Asbring P, Narvanen AL. Women's experiences of stigma in relation to chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. Qual Health Res 2002;12:148-60.

13 Ashcroft RE. Website of the week: Searching for the good doctor. BMJ 2002;325:719.

14 Assefi NP, Coy T, V, Uslan D *et al*. Financial, occupational, and personal consequences of disability in patients with chronic fatigue syndrome and fibromyalgia compared to other fatiguing conditions. J Rheumatol 2003;30:804-8.

15 Ax S, Gregg VH, Jones D. Coping and illness cognitions: chronic fatigue syndrome. Clin Psychol Rev 2001;21:161-82.

16 Ax S, Gregg VH, Jones D. Caring for a relative with chronic fatigue syndrome: difficulties, cognition and acceptance over time. J R Soc Health 2002;122:35-42.

17 Baker MG, Kale R, Menken M. The wall between neurology and psychiatry. BMJ 2002; 324:1468-9.

18 Bakker RH, Krol B, van der Gulden JWJ *et al*. Arbocuratieve samenwerking: verslag van drie regionale projecten. TSG 2003;81:265-73.

19 Banks J, Prior L. Doing things with illness. The micro politics of the CFS clinic. Soc Sci Med 2001; 52: 11-23.

20 Barrett DH, Gray GC, Doebbeling BN *et al*. Prevalence of symptoms and symptom-based conditions among Gulf War veterans: Current status of research findings. Epidemiol Rev 2002;24:218-27.

21 Barry CA, Bradley CP, Britten N *et al*. Patients' unvoiced agendas in general practice consultations: qualitative study. BMJ 2000;320:1246-50.

22 Barsky AJ, Borus JF. Functional somatic syndromes. Ann Intern Med 1999; 130:910-21.

23 Bartels M, Van den BM, Sluyter F *et al*. Heritability of cortisol levels: review and simultaneous analysis of twin studies. Psychoneuroendocrinology 2003; 28:121-37.

24 Bates DW, Schmitt W, Buchwald D *et al*. Prevalence of fatigue and chronic fatigue syndrome in a primary care practice. Arch Intern Med 1993;153:2759-65.

25 Bazelmans E, Bleijenberg G, Voeten MJM *et al*. Impact of a maximal exercise test on symptoms and activity in chronic fatigue syndrome. Chapter 5 in: Chronic fatigue syndrome, from prevalence and perpetuating factors tot cognitive behaviour therapy. Nijmegen: UMC St Radboud; 2004.

26 Bazelmans E, Prins JB, Bleijenberg G. Cognitieve gedragstherapie bij relatief actieve en bij passieve CVS-patienten. [Cognitive behavior therapy for active and for passive CFS patients]. Gedragstherapie 2002;35:191-204.

27 Bazelmans E, Vercoulen JH, Galama JM *et al*. Prevalentie van het chronisch vermoeidheidssyndroom en primaire chronische fibromyalgie in Nederland. [Prevalence of chronic fatigue syndrome and primary fibromyalgia syndrome in The Netherlands]. Ned Tijdschr Geneeskd 1997;141:1520-3.

28 Bell DS, Jordan K, Robinson M. Thirteen-year follow-up of children and adolescents with chronic fatigue syndrome. Pediatrics 2001;107: 994-8.

29 Bensing JM, van Lindert H. Vermoeider dan ooit. MC 2003; 58.

30 Bethune CA, Wright LJ, Stoker SRG *et al*. An audit of the investigation of patients with suspected chronic fatigue syndrome. CPD Bull Immunol Allergy 2003;3:51-3.

31 Blatter B, van den Berg R, van Putten D. ME/CVS en werk. Hoofddorp: TNO; 2003: 1810106/14358.

32 Bleijenberg G. Attributies en chronische vermoeidheid. [Attributions and chronic fatigue]. Ned Tijdschr Geneeskd 1997;141:1510-2.

33 Bleijenberg G, Prins JB, Bazelmans E. Cognitive-behavioral therapies. In: Jason LA *et al*, editors. Handbook of chronic fatigue syndrome. Hoboken New Jersey: John Wiley & Sons; 2003: 493-526

34 Bleijenberg G, Vercoulen JH, Bazelmans E *et al*. Chronisch vermoeidheidssyndroom. In: Psychologie en geneeskunde (Behavioural medicine). Houten Diegem: Bohn Stafleu Van Loghem; 2000: 243-267.

35 Bollen SH, van der Klink JJL, Terluin B *et al*. Snel weer aan het werk. MC 2002;57:420-2.

36 Bombardier CH, Buchwald D. Outcome and prognosis of patients with chronic fatigue vs chronic fatigue syndrome. Arch Intern Med 1995;155:2105-10.

37 Bornschein S, Hausteiner C, Zilker T *et al*. Psychiatric and somatic disorders and multiple chemical sensitivity (MCS) in 264 'environmental patients'. Psychol Med 2002;32:1387-94.

38 Brace MJ, Scott SM, McCauley E *et al*. Family reinforcement of illness behavior: a comparison of adolescents with chronic fatigue syndrome, juvenile arthritis, and healthy controls. J Dev Behav Pediatr 2000;21(5): 332-339

39 Bracken P, Thomas P. Time to move beyond the mind-body split. BMJ 2002;325:1433-34.

40 Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E *et al*. Cortisol response to a cognitive stress challenge in posttraumatic stress disorder (PTSD) related to childhood abuse. Psychoneuroendocrinology 2003;28:733-50.

41 Brimacombe M, Helmer D, Natelson BH. Clinical differences exist between patients fulfilling the 1988 and 1994 case definitions of chronic fatigue syndrome. J Clin Psychol Med Settings 2002;9:309-14.

42 Buchwald D, Herrell R, Ashton S *et al*. A twin study of chronic fatigue. Psychosom Med 2001;63:936-43.

43 Buchwald D, Umali P, Umali J *et al*. Chronic fatigue and the chronic fatigue syndrome: prevalence in a Pacific Northwest health care system. Ann Intern Med 1995;123:81-8.

44 Buchwald DS, Rea TD, Katon WJ *et al*. Acute infectious mononucleosis: characteristics of patients who report failure to recover. Am J Med 2000;109:531-7.

45 Bügel P. Hoe ontstaat 'burn-out'? Vademecum Permanente nascholing huisartsen. 2003;21;15-6.

46 Burton C. Beyond somatisation: A review of the understanding and treatment of medically unexplained physical symptoms (MUPS). Br J Gen Pract 2003;53:231-9.

47 Butler JA, Chalder T, Wessely S. Causal attributions for somatic sensations in patients with chronic fatigue syndrome and their partners. Psychol Med 2001;31:97-105.

48 Candy B, Chalder T, Cleare AJ *et al*. Recovery from infectious mononucleosis: A case for more than symptomatic therapy? A systematic review. Br J Gen Pract 2002;52:844-51.

49 Capuron L, Gumnick JF, Musselman DL *et al*. Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. Neuropsychopharmacology 2002;26:643-52.

50 Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL *et al*. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. J Chronic Fatigue Syndr 2003;11:7-115

51 Carter BD, Edwards JF, Kronenberger WG *et al*. Case control study of chronic fatigue in pediatric patients. Pediatrics 1995;95:179-86.

52 Carter BD, Stockhammer T. Psychological and educational issues for children and adolescents. In: Jason LA *et al*, editors. Handbook of chronic fatigue syndrome. Hoboken New Jersey: John Wiley & Sons;2003:713-25.
53 Cavanaugh RM, Jr. Evaluating adolescents with fatigue: ever get tired of it? Pediatrics Rev 2002;23:337-48.
54 Chalder T, Godfrey E, Ridsdale L *et al*. Predictors of outcome in a fatigued population in primary care following a randomized controlled trial. Psychol Med 2003;33:283-7.
55 Chalder T, Goodman R, Wessely S *et al*. Epidemiology of chronic fatigue syndrome and self reported myalgic encephalomyelitis in 5-15 year olds: cross sectional study. BMJ 2003;327:654-5.
56 Chalder T, Tong J, Deary V. Family cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome:an uncontrolled study. Arch Dis Child 2002;86:95-7.
57 Charney DS. Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability:implications for successful adaptation to extreme stress. Am J Psychiatry 2004;161:195-216.
58 Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. Lancet 2004;363:978-88.
59 Chen MK. The epidemiology of self-perceived fatigue among adults. Prev Med 1986;15:74-81.
60 Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. JAMA 1992;267:1244-52.
61 Ciccone DS, Natelson BH. Comorbid illness in women with chronic fatigue syndrome: A test of the single syndrome hypothesis. Psychosom Med 2003;65:268-75.
62 Cirulli F, Berry A, Alleva E. Early disruption of the mother-infant relationship: effects on brain plasticity and implications for psychopathology. Neurosci Biobehav Rev 2003;27:73-82.
63 Claes SJ. Corticotropin-releasing hormone (CRH) in psychiatry: from stress to psychopathology. Ann Med 2004;36:50-61.
64 Clarke JN. The search for legitimacy and the "expertization" of the lay person: the case of chronic fatigue syndrome. Soc Work Health Care 2000;30:73-93.
65 Clauw DJ. Potential mechanisms in chemical intolerance and related conditions. Ann N Y Acad Sci 2001;933:235-53.
66 Clauw DJ, Chrousos GP. Chronic pain and fatigue syndromes: overlapping clinical and neuroendocrine features and potential pathogenic mechanisms. Neuroimmunomodulation 1997;4:134-53.
67 Clauw DJ, Williams DA. Relationship between stress and pain in work-related upper extremity disorders:The hidden role of chronic multisymptom illnesses. Am J Ind Med 2002;41:370-82.
68 Claypoole K, Mahurin R, Fischer ME *et al*. Cognitive compromise following exercise in monozygotic twins discordant for chronic fatigue syndrome:fact or artifact? Appl Neuropsychol 2001;8:31-40.
69 Cleare AJ. Glucocorticoids and glucocorticoid receptors: Mediators of fatigue? Acta Neuropsychiatr 2003;15:341-53.
70 Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome. Endocr Rev 2003;24:236-52.
71 Cleare AJ. The HPA axis and the genesis of chronic fatigue syndrome. Trends Endocrinol Metab 2004;15:55-9.
72 Cleare AJ, Keane V, Miell JP. Levels of DHEA and DHEAS and responses to CRH stimulation and hydrocortisone treatment in chronic fatigue syndrome. Psychoneuroendocrinology 2004;29:724-32.

73 Cohn S. Taking time to smell the roses: Accounts of people with chronic fatigue syndrome and their struggle for legitimisation. Anthropol Med 1999;6:195-215.
74 Cope H, David A, Pelosi A, Mann A. Predictors of chronic "postviral" fatigue. Lancet 1994;344:864-8.
75 Coulter A. Patients' views of the good doctor. BMJ 2002;325:668-9.
76 Creswell C, Chalder T. The relationship between illness attributes and attributional style in chronic fatigue syndrome. Br J Clin Psychol 2003;42:101-4.
77 Crombez G, Eccleston C, Van den Broeck, A *et al*. Hypervigilance to pain in fibromyalgia:the mediating role of pain intensity and catastrophic thinking about pain. Clin J Pain 2004;20:98-102.
78 Damasio AR, Grabowski TJ, Bechara A *et al*. Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. Nat Neurosci 2000;3:1049-56.
79 Darbishire L, Ridsdale L, Seed PT. Distinguishing patients with chronic fatigue from those with chronic fatigue syndrome: a diagnostic study in UK primary care. Br J Gen Pract 2003;53:441-5.
80 De Becker P, McGregor N, De Meirleir K. A definition-based analysis of symptoms in a large cohort of patients with chronic fatigue syndrome. J Intern Med 2001;250:234-40.
81 De Becker P, McGregor N, De Meirleir K. Possible triggers and mode of onset of chronic fatigue syndrome. J Chronic Fatigue Syndr 2002;10:3-18.
82 De Jong LW, Prins JB, Fiselier TJ *et al*. Het chronisch vermoeidheidssyndroom bij jongeren. [Chronic fatigue syndrome in young persons]. Ned Tijdschr Geneeskd 1997;141:1513-6.
83 De Jong L-WA, Fiselier-Th JW, Hoogveld S-WB *et al*. Diagnostiek en behandeling van jongeren met het chronisch vermoeidheidssyndroom. [Diagnosis and treatment of young persons with chronic fatigue syndrome]. Tijdschr Kindergeneeskd 2003;71:70-6.
84 De Lange FP, Kalkman JS, Bleijenberg G *et al*. Neural correlates of the chronic fatigue syndrome – an fMRI study. Brain 2004;127:1948-57.
85 De Meirleir K, Bisbal C, Campine I *et al*. A 37 kDa 2-5A binding protein as a potential biochemical marker for chronic fatigue syndrome. Am J Med 2000;108:99-105.
86 De Vries H, Fechter MM, Koehoorn J *et al*. Moeheid. Huisarts & Wetenschap 2002;45:27-31.
87 Deale A, Chalder T, Marks I, Wessely S. Cognitive behavior therapy for chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. Am J Psychiatry 1997;154:408-14.
88 Deale A, Husain K, Chalder T *et al*. Long-term outcome of cognitive behavior therapy versus relaxation therapy for chronic fatigue syndrome: a 5-year follow-up study. Am J Psychiatry 2001;158:2038-42.
89 Deale A, Wessely S. Diagnosis of psychiatric disorder in clinical evaluation of chronic fatigue syndrome. J R Soc Med 2000;93:310-2.
90 Deale A, Wessely S. Patients' perceptions of medical care in chronic fatigue syndrome. Soc Sci Med 2001;52:1859-64.
91 Deary IJ. A taxonomy of medically unexplained symptoms. J Psychosom Res 1999;47:51-9.
92 Donie JF. The relationship between diabetes and depression: improving the effectiveness of case management interventions. Lippincotts Case Manag 2004;9:177-183.

93 Egle UT, Ecker-Egle ML, Nickel R *et al*. Fibromyalgie als Störung der zentralen Schmerz- und Stressverarbeitung. [Fibromyalgia as a dysfunction of the central pain and stress response.] Psychother Psychosom Med Psychol 2004;54:137-47.

94 Ehlert U, Gaab J, Heinrichs M. Psychoneuroendocrinological contributions to the etiology of depression, posttraumatic stress disorder, and stress-related bodily disorders: the role of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. Biol Psychol 2001;57:141-52.

95 Elliott H. Use of formal and informal care among people with prolonged fatigue: a review of the literature. Br J Gen Pract 1999;49:131-4.

96 Endresen GK. Mycoplasma blood infection in chronic fatigue and fibromyalgia syndromes. Rheumatol Int 2003;23:211-5.

97 Erickson K, Drevets W, Schulkin J. Glucocorticoid regulation of diverse cognitive functions in normal and pathological emotional states. Neurosci Biobehav Rev 2003;27:233-46

98 Eriksen HR, Ursin H. Sensitization and subjective health complaints. Scand J Psychol 2002;43:189-96.

99 Eriksen HR, Ursin H. Subjective health complaints, sensitization, and sustained cognitive activation (stress). J Psychosom Res 2004;56:445-8.

100 Evengard B, Klimas N. Chronic fatigue syndrome: probable pathogenesis and possible treatments. Drugs 2002;62:2433-46.

101 Farmer A, Fowler T, Scourfield J *et al*. Prevalence of chronic disabling fatigue in children and adolescents. Br J Psychiatry 2004;184:477-81.

102 Farmer A, Scourfield J, Martin N *et al*. Is disabling fatigue in childhood influenced by genes? Psychol Med 1999;29:279-82.

103 Feder HM, Jr., Dworkin PH, Orkin C. Outcome of 48 pediatric patients with chronic fatigue. A clinical experience. Arch Fam Med 1994;3:1049-55.

104 Fisher L, Chalder T. Childhood experiences of illness and parenting in adults with chronic fatigue syndrome. J Psychosom Res 2003;54:439-43.

105 Fitzpatrick M. Myalgic encephalomyelitis – The dangers of Cartesian fundamentalism. Br J Gen Pract 2002;52:432-3.

106 Friedberg F. A subgroup analysis of cognitive-behavioral treatment studies. J Chronic Fatigue Syndr 1999;5:149-59.

107 Friedberg F, Jason LA, Engle D. Chronic fatigue syndrome and fibromyalgia: Clinical assessment and treatment. Special Issue: Psychological treatment of the patient with chronic disease. J Clin Psychol 2001;57:433-55.

108 Friedberg F, Krupp LB. A comparison of cognitive behavioral treatment for chronic fatigue syndrome and primary depression. Clin Infect Dis 1994;18:S105-10.

109 Fukuda K, Straus SE, Hickie I *et al*. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International chronic fatigue syndrome Study Group. Ann Intern Med 1994;121:953-9.

110 Fulcher KY, White PD. Randomised controlled trial of graded exercise in patients with the chronic fatigue syndrome. BMJ 1997;314:1647-52.

111 Fulcher KY, White PD. Strength and physiological response to exercise in patients with chronic fatigue syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000;69:302-7.
112 Gaab J, Rohleder N, Heitz V *et al*. Enhanced glucocorticoid sensitivity in patients with chronic fatigue syndrome. Acta Neuropsychiatr 2003;15:184-91.
113 Gantz NM, Coldsmith EE. Chronic fatigue syndrome and fibromyalgia resources on the world wide web: a descriptive journey. Clin Infect Dis 2001;32:938-48.
114 Garralda E, Rangel L, Levin M *et al*. Psychiatric adjustment in adolescents with a history of chronic fatigue syndrome. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1999;38:1515-21.
115 Garralda ME, Rangel L. Impairment and coping in children and adolescents with chronic fatigue syndrome: A comparative study with other paediatric disorders. J Child Psychol Psychiatry Allied Discip 2004;45:543-52.
116 Gask L, Usherwood T. ABC of psychological medicine. The consultation. BMJ 2002;324:1567-9.
117 Gaudino EA, Coyle PK, Krupp LB. Post-Lyme syndrome and chronic fatigue syndrome. Neuropsychiatric similarities and differences. Arch Neurol 1997;54:1372-6.
118 Geurts FHM. Wie helpt mij nu ik te moe ben? Utrecht: Universiteit Utrecht;1996.
119 Gill AC, Dosen A, Ziegler JB. Chronic fatigue syndrome in adolescents: a follow-up study. Arch Pediatr Adolesc Med 2004;158:225-9.
120 Glasziou P, Vandenbroucke J, Chalmers I. Assessing the quality of research. BMJ 2004;328:39-41.
121 Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. Mol Psychiatry 2002;7:254-75.
122 Gow JW, Simpson K, Behan PO *et al*. Antiviral pathway activation in patients with chronic fatigue syndrome and acute infection. Clin Infect Dis 2001;33:2080-1.
123 Grossman P. Challenges to conventional thinking about mind and body. J Psychosom Res 2003;55:491-2.
124 Gunn WJ, Connell DB, Randall B. Epidemiology of chronic fatigue syndrome: the Centers for Disease Control Study. Ciba Found Symp 1993;173:83-93.
125 Gupta A. Unconscious amygdalar fear conditioning in a subset of chronic fatigue syndrome patients. Med Hypotheses 2002;59:727-5.
126 Hagger MS, Orbell S. A meta-analytic review of the common-sense model of illness representations. Psychology Health 2003;18:141-84.
127 Haidet P, Paterniti DA. 'Building' a history rather than 'Taking' one: a perspective on information sharing during the medical interview. Arch Intern Med 2003;163:1134-40.
128 Hammond C. A poorly understood condition: Disability living allowance and people with CFS/ME. Social Policy Administration 2002;36:254-74.
129 Hardt J, Buchwald D, Wilks D *et al*. Health-related quality of life in patients with chronic fatigue syndrome: an international study. J Psychosom Res 2001;51:431-4.
130 Hatcher S, House A. Life events, difficulties and dilemmas in the onset of chronic fatigue syndrome: A case-control study. Psychol Med 2003;33:1185-92.
131 Hatchette TF, Hayes M, Merry H, *et al*. The effect of C. burnetii infection on the quality of life of patients following an outbreak of Q fever. Epidemiol Infect 2003;130:491-5.

132 Hawton K, Salkovskis PM, Kirk J *et al*. Cognitive behaviour therapy for psychiatric problems. A practical guide. Oxford: Oxford University Press;1994.
133 Heideman JM, Engels JA, van der Gulden JWJ. Knelpunten in de arbo-curatieve samenwerking tussen bedrijfsarts en huisarts. TSG 2002;185-191.
134 Heijmans MJ. Coping and adaptive outcome in chronic fatigue syndrome: importance of illness cognitions. J Psychosom Res 1998;45:39-51.
135 Heim C, Ehlert U, Hellhammer DH. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. Psychoneuroendocrinology 2000;25:1-35.
136 Herrell R, Goldberg J, Hartman S *et al*. Chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: A co-twin control study of functional status. Qual Life Res 2002;11:463-71.
137 Hickie I, Kirk K, Martin N. Unique genetic and environmental determinants of prolonged fatigue: a twin study. Psychol Med 1999;29:259-68.
138 Ho-Yen DO, McNamara I. General practitioners' experience of the chronic fatigue syndrome. Br J Gen Pract 1991;41:324-6.
139 Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM *et al*. Chronic fatigue syndrome: a working case definition. Ann Intern Med 1988;108:387-9.
140 Hoogveld S, Prins J, de Jong L *et al*. Persoonlijkheidskenmerken en het chronisch vermoeidheidssyndroom: een literatuuroverzicht. Gedragstherapie 2001;34:275-305.
141 Hotopf M, Wessely S. Stress in the workplace: Unfinished business. J Psychosom Res 1997;43:1-6.
142 Houtveen JH, Rietveld S, de Geus EJ. Exaggerated perception of normal physiological responses to stress and hypercapnia in young women with numerous functional somatic symptoms. J Psychosom Res 2003;55:481-90.
143 Hughes JL. Illness narrative and chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: A review. Br J Occup Ther 2002;65:9-14.
144 Huibers MJH, Beurskens AJHM, Prins JB *et al*. Fatigue, burnout, and chronic fatigue syndrome among employees on sick leave: do attributions make the difference? Occup Environ Med 2003;60:i26-31.
145 Hyams KC. Developing case definitions for symptom-based conditions: The problem of specificity. Epidemiol Rev 1998;20:148-56.
146 Iversen A, Wessely S. Chronic fatigue and depression. Curr Opin Psychiatry 2003;16:17-21.
147 Jason L, Taylor RR, Plioplys S *et al*. Evaluating attributions for an illness based upon the name: chronic fatigue syndrome, myalgic encephalopathy and Florence Nightingale disease. Am J Community Psychol 2002;30:133-48.
148 Jason LA, Eisele H, Taylor RR. Assessing attitudes toward new names for chronic fatigue syndrome. Eval Health Prof 2001;24:424-35.
149 Jason LA, Helgerson J, Torres-Harding SR *et al*. Variability in diagnostic criteria for chronic fatigue syndrome may result in substantial differences in patterns of symptoms and disability. Eval Health Prof 2003;26:3-22.
150 Jason LA, Richman JA, Rademaker AW *et al*. A community-based study of chronic fatigue syndrome. Arch Intern Med 1999;159:2129-37.

151 Jason LA, Taylor R, Wagner L *et al*. Estimating rates of chronic fatigue syndrome from a community-based sample: a pilot study. Am J Community Psychol 1995;23:557-68.
152 Jason LA, Taylor RR, Kennedy CL *et al*. A factor analysis of chronic fatigue symptoms in a community-based sample. Social Psychiatry Psychiatric Epidemiol 2002;37:183-189.
153 Jason LA, Taylor RR, Kennedy CL *et al*. Subtypes of chronic fatigue syndrome: A review of findings. J Chronic Fatigue Syndr 2001;8:1-21.
154 Jones JF, Nisenbaum R, Solomon L *et al*. Chronic fatigue syndrome and other fatiguing illnesses in adolescents: A population-based study. J Adolesc Health 2004;35:34-40.
155 Katon W, Russo J, Ashley RL *et al*. Infectious mononucleosis: psychological symptoms during acute and subacute phases of illness. Gen Hosp Psychiatry 1999;21:21-9.
156 Katz BZ. Update on chronic fatigue syndrome and Epstein-Barr virus. Pediatr Ann 2002;31:741-4.
157 Kavelaars A, Kuis W, Knook L *et al*. Disturbed neuroendocrine-immune interactions in chronic fatigue syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:692-6.
158 Kawakami N, Iwata N, Fujihara S *et al*. Prevalence of chronic fatigue syndrome in a community population in Japan. Tohoku J Exp Med 1998;186:33-41.
159 Kelley KW, Bluthe RM, Dantzer R *et al*. Cytokine-induced sickness behavior. Brain Behav Immun 2003;17:S112-8.
160 Kendell RE. The distinction between mental and physical illness. Br J Psychiatry 2001;178:490.
161 Kent S. Sickness behavior as a new target for drug development. Trends Pharmacol Sci 1992;13:24-8.
162 Kisely SR. Treatments for chronic fatigue syndrome and the Internet: A systematic survey of what your patients are reading. Aust New Zealand J Psychiatry 2002;36:240-5.
163 Knepper S. De betekenis van medische gegevens bij de beoordeling van arbeidsongeschiktheid. [Significance of medical data in work disability evaluation]. Ned Tijdschr Geneeskd 2002;146:6-8.
164 Koelle D, Barcy S, Huang ML *et al*. Markers of viral infection in monozygotic twins discordant for chronic fatigue syndrome. Clin Infect Dis 2002;35:518-25.
165 Konsman JP, Parnet P, Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications. Trends Neurosci 2002;25:154-9.
166 Krilov LR, Fisher M, Friedman SB *et al*. Course and outcome of chronic fatigue in children and adolescents. Pediatrics 1998;102:360-6.
167 Kroenke K, Swindle R. Cognitive-behavioral therapy for somatization and symptom syndromes: A critical review of controlled clinical trials. Psychother Psychosom 2000;69:205-15.
168 Kroneman H, Swanink CMA. Handboek Arbeid en Belastbaarheid. Chronische-vermoeidheidssyndroom (CVS). Houten: Bohn Stafleu Van Loghum;2003.
169 Lawrie SM, Manders DN, Geddes JR *et al*. A population-based incidence study of chronic fatigue. Psychol Med 1997;27:343-53.
170 Lawrie SM, Pelosi AJ. Chronic fatigue syndrome in the community. Prevalence and associations. Br J Psychiatry 1995;166:793-7.
171 LeDoux J. The emotional brain, fear, and the amygdala. Cell Mol Neurobiol 2003;23:727-38.
172 LeDoux J. The self:clues from the brain. Ann N Y Acad Sci 2003;1001:295-304.

173 Lee S, Yu H, Wing Y *et al*. Psychiatric morbidity and illness experience of primary care patients with chronic fatigue in Hong Kong. Am J Psychiatry 2000;157:380-4.

174 Lehman AM, Lehman DR, Hemphill KJ *et al*. Illness experience, depression, and anxiety in chronic fatigue syndrome. J Psychosom Res 2002;52:461-5.

175 Lim A, Lubitz L. Chronic fatigue syndrome: Successful outcome of an intensive inpatient programme. J Paediatr Child Health 2002;38:295-9.

176 Lindal E, Stefansson JG, Bergmann S. The prevalence of chronic fatigue syndrome in Iceland - A national comparison by gender drawing on four different criteria. Nord J Psychiatry 2002;56:273-7.

177 Lloyd AR. Chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: shifting boundaries and attributions. Am J Med 1998;105:7S-10S.

178 Lloyd AR. Postinfective fatigue. In: Jason LA *et al*, editors. Handbook of chronic fatigue syndrome. Hoboken New Jersey:John Wiley & Sons;2003:108-123.

179 Lloyd AR, Hickie I, Boughton CR *et al*. Prevalence of chronic fatigue syndrome in an Australian population. Med J Aust 1990;153:522-8.

180 Lloyd AR, Hickie I, Brockman A *et al*. Immunologic and psychologic therapy for patients with chronic fatigue syndrome: a double-blind, placebo-controlled trial. Am J Med 1993;94:197-203.

181 Looper KJ, Kirmayer LJ. Behavioral medicine approaches to somatoform disorders. J Consult Clin Psychol 2002;70:810-27.

182 Lyall M, Peakman M, Wessely S. A systematic review and critical evaluation of the immunology of chronic fatigue syndrome. J Psychosom Res 2003;55:79-90.

183 Mahurin RK. Cognitive processing in monozygotic twins discordant for chronic fatigue syndrome. Neuropsychology 2004;18:232-9.

184 Maier SF. Bi-directional immune-brain communication:I mplications for understanding stress, pain, and cognition. Brain Behav Immun 2003;17:69-85.

185 Marshall GS. Report of a workshop on the epidemiology, natural history, and pathogenesis of chronic fatigue syndrome in adolescents. J Pediatr 1999;134:395-405.

186 Marshall GS, Gesser RM, Yamanishi K *et al*. Chronic fatigue in children: clinical features, Epstein-Barr virus and human herpesvirus 6 serology and long term follow-up. Pediatr Infect Dis J 1991;10:287-90.

187 Maslach C, Schaufeli WB, Leiter MP. Job burnout. Annu Rev Psychol 2001;52:397-422.

188 Masuda A, Munemoto T, Yamanaka T *et al*. Psychosocial characteristics and immunological functions in patients with postinfectious chronic fatigue syndrome and noninfectious chronic fatigue syndrome. J Behav Med 2002;25:477-85.

189 Masuda A, Nakayama T, Yamanaka T *et al*. The prognosis after multidisciplinary treatment for patients with postinfectious chronic fatigue syndrome and noninfectious chronic fatigue syndrome. J Behav Med 2002;25:487-97.

190 Mayou R, Farmer A. ABC of psychological medicine: Functional somatic symptoms and syndromes. BMJ 2002;325:265-8.

191 Mayou R, Sharpe M. Diagnosis, disease and illness. QJM 1995;88:827-31.

192 McCrone P, Darbishire L, Ridsdale L *et al*. The economic cost of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome in UK primary care. Psychol Med 2003;33:253-61.
193 McDonald E, David AS, Pelosi AJ *et al*. Chronic fatigue in primary care attenders. Psychol Med 1993;23:987-98.
194 McEwen BS. The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. Brain Res 2000;886(1-2):172-189
195 McEwen BS. The neurobiology and neuroendocrinology of stress. Implications for post-traumatic stress disorder from a basic science perspective. Psychiatr Clin North Am 2002;25:469-94.
196 McEwen BS, Wingfield JC. The concept of allostasis in biology and biomedicine. Horm Behav 2003;43:2-15.
197 Melamed BG. Family systems perspective. In: Jason LA *et al*, editors. Handbook of chronic fatigue syndrome. Hoboken New Jersey: John Wiley & Sons;2003:192-201.
198 Murdoch JC. Chronic fatigue syndrome. The patient centred clinical method--a guide for the perplexed. Aust Fam Physician 2003;32:883-7.
199 Natelson BH, Lange G. A status report on chronic fatigue syndrome. Environ Health Perspect 2002;110:673-7.
200 Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). Standaard Bloedonderzoek. NHG Artsennet. http://nhg.artsennet.nl geraadpleegd:17-3-2004.
201 Nezu AM, Nezu CM, Lombardo ER. Cognitive-behavior therapy for medically unexplained symptoms: A critical review of the treatment literature. Behav Ther 2001;32:537-83.
202 Nijs J, De Meirleir K, Meeus M *et al*. Chronic fatigue syndrome: intracellular immune deregulations as a possible etiology for abnormal exercise response. Med Hypotheses 2004;62:759-65.
203 Nimnuan C, Rabe-Hesketh S, Wessely S *et al*. How many functional somatic syndromes? J Psychosom Res 2001;51:549-57.
204 Nisenbaum R, Jones JF, Unger ER *et al*. A population-based study of the clinical course of chronic fatigue syndrome. Health Qual Life Outcomes 2003;1:49.
205 Nuti A, Ceravolo R, Piccinni A *et al*. Psychiatric comorbidity in a population of Parkinson's disease patients. Eur J Neurol 2004;11:315-20.
206 Page LA, Wessely S. Medically unexplained symptoms: Exacerbating factors in the doctor- patient encounter. J R Soc Med 2003;96:223-7.
207 Parker A-JR, Wessely S, Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. Psychol Med 2001;31:1331-45.
208 Patel M, X, Smith DG, Chalder T, *et al*. Chronic fatigue syndrome in children: A cross sectional survey. Arch Dis Child 2003;88:894-8.
209 Patten SB, Beck CA, Williams JV *et al*. Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. Neurology 2003;61:1524-7.
210 Peterson PK, Schenck CH, Sherman R. Chronic fatigue syndrome in Minnesota. Minn Med 1991;74:21-6.
211 Pinikahana J, Holloway G, Millen N. The limits of medicine and the social consequences for sufferers of chronic fatigue syndrome. Aust J Prim Health 2002;8:70-6.

212 Powell P, Bentall RP, Nye FJ *et al*. Randomised controlled trial of patient education to encourage graded exercise in chronic fatigue syndrome. BMJ 2001;322:387-90.

213 Powell P, Bentall RP, Nye FJ *et al*. Patient education to encourage graded exercise in chronic fatigue syndrome: 2-year follow-up of randomised controlled trial. Br J Psychiatry 2004;184:142-6.

214 Price RK, North CS, Wessely S *et al*. Estimating the prevalence of chronic fatigue syndrome and associated symptoms in the community. Public Health Rep 1992;107:514-22.

215 Prins JB, Bleijenberg G, Bazelmans E *et al*. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2001;357:841-7

216 Prins JB, Bleijenberg G, Klein Rouweler E *et al*. Psychiatric disorders among patients with chronic fatigue syndrome in a randomised controlled trial for the effecitiveness of cognitive behaviour therapy. In: Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome. Thesis. Nijmegen: University of Nijmegen;2003.

217 Prins JB, Bleijenberg G, Klein Rouweler E *et al*. Doctor-patient relationship in primary care of chronic fatigue syndrome: perspectives of the doctor and the patient. J Chronic Fatigue Syndr 2000;7:3-15.

218 Quan N, Herkenham M. Connecting cytokines and brain: a review of current issues. Histol Histopathol 2002;17:273-88.

219 Raad voor Maatschappelijke Ontwikkeling. Werken aan balans. Remedies tegen burn-out. Den Haag: RMO;2002:22.

220 Raine R, Carter S, Sensky T *et al*. General practitioners' perceptions of chronic fatigue syndrome and beliefs about its management, compared with irritable bowel syndrome: qualitative study. BMJ 2004;328:1354-57.

221 Raison CL, Miller AH. When not enough is too much: The role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. Am J Psychiatry 2003;160:1554-65.

222 Rangel L, Garralda E, Levin M, Roberts H. Personality in adolescents with chronic fatigue syndrome. Eur Child Adolesc Psychiatry 2000;9(1):39-45

223 Rangel L, Garralda ME, Hall A *et al*. Psychiatric adjustment in chronic fatigue syndrome of childhood and in juvenile idiopathic arthritis. Psychol Med 2003;33:289-97.

224 Reeves WC, Lloyd A, Vernon SD *et al*. Identification of ambiguities in the 1994 chronic fatigue syndrome research case definition and recommendations for resolution. BMC Health Serv Res 2003;3:25.

225 Reid S, Chalder T, Cleare A *et al*. Chronic fatigue syndrome. BMJ 2000;320:292-6.

226 Reid S, Chalder T, Cleare A *et al*. Chronic fatigue syndrome. Clin Evid 2003;1172-85.

227 Reid S, Chalder T, Cleare A *et al*. Chronic fatigue syndrome. Clin Evid. http://www.clinicalevidence.com geraadpleegd: 15-11-2004.

228 Reyes M, Gary HE, Jr., Dobbins JG *et al*. Surveillance for chronic fatigue syndrome--four U.S. cities, September 1989 through August 1993. MMWR CDC Surveill Summ 1997;46:1-13.

229 Reyes M, Nisenbaum R, Hoaglin DC *et al*. Prevalence and incidence of Chronic Fatigue Syndrome in Wichita, Kansas. Arch Intern Med 2003;163:1530.

230 Roberts ADL, Wessely S, Chalder T *et al*. Salivary cortisol response to awakening in chronic fatigue syndrome. Br J Psychiatry 2004;184:136-41.

231 Romans S, Belaise C, Martin J *et al*. Childhood abuse and later medical disorders in women. an epidemiological study. Psychother Psychosom 2002;71:141-50.
232 Roy-Byrne P, Afari N, Ashton S *et al*. Chronic fatigue and anxiety/depression: a twin study. Br J Psychiatry 2002;180:29-34.
233 Royal Australasian College of Physicians Working group. Chronic fatigue syndrome: Clinical practice guidelines - 2002. Med J Aust 2002;176:S17-55.
234 Rozendaal L, Otten F. Moeheid veelvoorkomende klacht. CBS Webmagazine. www.cbs.nl/nl/publicaties/artikelen/algemeen/webmagazine/artikelen/2002 geraadpleegd:3-3-2004.
235 Sabin TD. An approach to chronic fatigue syndrome in adults. Neurologist 2003;9:28-34.
236 Sachs L. From a lived body to a medicalized body: diagnostic transformation and chronic fatigue syndrome. Med Anthropol 2001;19:299-317.
237 Salit IE. Precipitating factors for the chronic fatigue syndrome. J Psychiatr Res 1997;31:59-65.
238 Salmon P, Peters S, Stanley I. Patients' perceptions of medical explanations for somatisation disorders: qualitative analysis. BMJ 1999;318:372-6.
239 Schmaling KB, Smith WR, Buchwald DS. Significant other responses are associated with fatigue and functional status among patients with chronic fatigue syndrome. Psychosom Med 2000;62:444-50.
240 Schmidt AJM. De psychologie van overspanning. Theorie en praktijk. Amsterdam: Boom;2000.
241 Schwartz PY. Why is neurasthenia important in Asian cultures? West J Med 2002;176:257-8.
242 Sharpe M. Doctors' diagnoses and patients' perceptions lessons from chronic fatigue syndrome. Gen Hosp Psychiatry 1998;20:335-8.
243 Sharpe M. Medically unexplained symptoms and syndromes. Clin Med 2002;2:501-4.
244 Sharpe M, Carson A. 'Unexplained' somatic symptoms, functional syndromes, and somatization: do we need a paradigm shift? Ann Intern Med 2001;134:926-30.
245 Sharpe M, Chalder T, Palmer I *et al*. Chronic fatigue syndrome. A practical guide to assessment and management. Gen Hosp Psychiatry 1997;19:185-99.
246 Sharpe M, Hawton K, Simkin S *et al*. Cognitive behaviour therapy for the chronic fatigue syndrome: a randomised controlled trial. BMJ 1996;312:22-6.
247 Sharpe M, Mayou R. Somatoform disorders: a help or hindrance to good patient care? Br J Psychiatry 2004;184:465-7.
248 Sharpe M, Wilks D. ABC of psychological medicine: Fatigue. BMJ 2002;325:480-3.
249 Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE *et al*. A report--chronic fatigue syndrome: guidelines for research. J R Soc Med 1991;84:118-21.
250 Shee CD. Phantom lymphadenopathy. An association with chronic fatigue syndrome. Postgrad Med J 2003;79:59-60.
251 Short K, McCabe M, Tooley G. Cognitive functioning in chronic fatigue syndrome and the role of depression, anxiety, and fatigue. J Psychosom Res 2002;52:475-83.
252 Silver A, Haeney M, Vijayadurai P *et al*. The role of fear of physical movement and activity in chronic fatigue syndrome. J Psychosom Res 2002;52(6):485-493

253 Skapinakis P, Lewis G, Mavreas V. Unexplained fatigue syndromes in a multinational primary care sample: specificity of definition and prevalence and distinctiveness from depression and generalized anxiety. Am J Psychiatry 2003;160:785-7.

254 Skapinakis P, Lewis G, Meltzer H. Clarifying the relationship between unexplained chronic fatigue and psychiatric morbidity: Results from a community survey in Great Britain. Int Rev Psychiatry 2003;15:57-64.

255 Smith MS. Adolescent chronic fatigue syndrome. Arch Pediatr Adolesc Med 2004;158:207-8.

256 Smith MS, Carter BD. Chronic fatigue syndrome in adolescence. In:Jason LA *et al*, editors. Handbook of chronic fatigue syndrome. Hoboken New Jersey: John Wiley & Sons;2003:693-712.

257 Smith MS, Martin-Herz SP, Womack WM *et al*. Comparative study of anxiety, depression, somatization, functional disability, and illness attribution in adolescents with chronic fatigue or migraine. Pediatrics 2003;111:e376-81.

258 Smith MS, Mitchell J, Corey L *et al*. Chronic fatigue in adolescents. Pediatrics 1991;88:195-202.

259 Smith R. In search of 'non-disease'. BMJ 2002;324:883-5.

260 Soderlund A, Skoge AM, Malterud K. "I could not lift my arm holding the fork...". Living with chronic fatigue syndrome. Scand J Prim Health Care 2000;18:165-9.

261 Soetekouw PM, De Vries M, van Bergen L *et al*. Somatic hypotheses of war syndromes. Eur J Clin Invest 2000;30:630-41.

262 Solomon L, Nisenbaum R, Reyes M *et al*. Functional status of persons with chronic fatigue syndrome in the Wichita, Kansas, population. Health and Quality of Life Outcomes 2003;1:48.

263 Speckens AE, van Hemert AM, Spinhoven P *et al*. Cognitive behavioural therapy for medically unexplained physical symptoms: a randomised controlled trial. BMJ 1995;311:1328-32.

264 Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis. Lancet 2003;362:1639-47.

265 Stanley I, Salmon P, Peters S. Doctors and social epidemics: the problem of persistent unexplained physical symptoms, including chronic fatigue. Br J Gen Pract 2002;52:355-6.

266 Stanley I, Peters S, Salmon P. A primary care perspective on prevailing assumptions about persistent medically unexplained physical symptoms. Int J Psychiatry Med 2002;32:125-40.

267 Steele L, Dobbins JG, Fukuda K *et al*. The epidemiology of chronic fatigue in San Francisco. Am J Med 1998;105:83S-90S.

268 Steven ID, McGrath B, Qureshi *et al*. General practitioners' beliefs, attitudes and reported actions towards chronic fatigue syndrome. Aust Fam Physician 2000;29:80-5.

269 Stone J, Wojcik W, Durrance Dl *et al*. What should we say to patients with symptoms unexplained by disease? The "number needed to offend". BMJ 2002;325:1449-50.

270 Stulemeijer M, de Jong LWAM, Fiselier TWJ *et al*. Cognitive behaviour therapy for adolescents with chronic fatigue syndrome:a randomised controlled trial. BMJ 2005;14-8.

271 Sullivan PF. Genetics. In:Jason LA *et al*, editors. Handbook of chronic fatigue syndrome. Hoboken New Jersey: John Wiley & Sons;2003:89-107.

272 Sullivan PF, Smith W, Buchwald D. Latent class analysis of symptoms associated with chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. Psychol Med 2002;32:881-8.

273 Surawy C, Hackmann A, Hawton K *et al*. Chronic fatigue syndrome: a cognitive approach. Behav Res Ther 1995;33:535-44.

274 Swanink CM, van der Meer JW, Vercoulen JH *et al*. Epstein-Barr virus (EBV) and the chronic fatigue syndrome: normal virus load in blood and normal immunologic reactivity in the EBV regression assay. Clin Infect Dis 1995;20:1390-2.

275 Swanink CM, Vercoulen JH, Bazelmans E *et al*. Viral antibodies in chronic fatigue syndrome. Clin Infect Dis 1995;21:708-9.

276 Taillefer SS, Kirmayer LJ, Robbins JM *et al*. Psychological correlates of functional status in chronic fatigue syndrome. J Psychosom Res 2002;53:1097-106.

277 Taillefer SS, Kirmayer LJ, Robbins JM *et al*. Correlates of illness worry in chronic fatigue syndrome. J Psychosom Res 2003;54:331-7.

278 Tan EM, Sugiura K, Gupta S. The case definition of chronic fatigue syndrome. J Clin Immunol 2002;22:8-12.

279 Taylor RR, Jason LA. Chronic fatigue, abuse-related traumatization, and psychiatric disorders in a community-based sample. Soc Sci Med 2002;55:247-56.

280 Taylor S, Garralda E. The management of somatoform disorder in childhood. Curr Opin Psychiatry 2003;16:227-31.

281 Teicher MH, Andersen SL, Polcari A *et al*. Developmental neurobiology of childhood stress and trauma. Psychiatr Clin North Am 2002;25:397.

282 Teicher MH, Andersen SL, Polcari A *et al*. The neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment. Neurosci Biobehav Rev 2003;27:33-44.

283 Terluin B, van der Klink J. Klinisch beeld en beloop van overspanning. In:Hoogduin CAL *et al*, editors. Behandelingsstrategieën bij burnout. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum;1996.

284 Theorell T. Biological stress markers and misconceptions about them. Stress Health 2003;:59-60.

285 Thorn A. Methodologic aspects of the study of modern-age diseases: the example of sick-building syndrome. Int J Occup Environ Health 2002;8:363-70.

286 Tiersky LA, Matheis RJ, DeLuca J *et al*. Functional status, neuropsychological functioning, and mood in chronic fatigue syndrome (CFS):Relationship to psychiatric disorder. J Nerv Ment Dis 2003;191:324-31.

287 Tirelli U, Marotta G, Improta S *et al*. Immunological abnormalities in patients with chronic fatigue syndrome. Scand J Immunol 1994;40:601-8.

288 Torres-Harding SR, Jason LA *et al*. Physicians' diagnoses of psychiatric disorders for people with chronic fatigue syndrome. Int J Psychiatry Med 2002;32:109-24.

289 Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. J Psychosom Res 2002;53:865-71.

290 Ursin H. Psychosomatic medicine: state of the art. Ann Med 2000;32:323-8.

291 Ursin H, Eriksen HR. Sensitization, subjective health complaints, and sustained arousal. Ann N Y Acad Sci 2001;933:119-29.

292 Ursin H, Eriksen HR. The cognitive activation theory of stress. Psychoneuroendocrinology 2004;29:567-92.

293 Van der Linden MW, Westert GP, De Bakker DH, Schellevis FG. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. Klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. Utrecht/Bilthoven: NIVEL/RIVM;2004. http://www.nivel.nl

294 Van der Meer JW. Chronische-vermoeidheidsyndroom. [Chronic fatigue syndrome]. Ned Tijdschr Geneeskd 1997;141:1507-09.

295 van der Meer JW, Elving LD. Chronische vermoeidheid – moe met drieëntwintig oe's. [Chronic fatigue--'tired with 23 i's']. Ned Tijdschr Geneeskd 1997;141:1505-7.

296 Van der Meer JWM, Rijken PM, Bleijenberg G *et al*. Langdurige lichamelijk onverklaarde moeheidsklachten. Utrecht;1997.

297 Van der Werf SP, de Vree B, Alberts M *et al*. Natural course and predicting self-reported improvement in patients with chronic fatigue syndrome with a relatively short illness duration. J Psychosom Res 2002;53:749-53.

298 Van der Werf SP, Prins JB, Klein-Rouweler E. *et al*. Kenmerken van personen met ernstige vermoeidheid: een enquête onder leden van een zelfhulporganisatie. [Characteristics of persons with chronic fatigue:A survey among members of a self-help organization]. Gedragstherapie 2002;35:147-55.

299 Van der Werf SP, Prins JB, Vercoulen JH *et al*. Identifying physical activity patterns in chronic fatigue syndrome using actigraphic assessment. J Psychosom Res 2000;49:373-9.

300 Van Dijk F-JH, Swaen G-MH. Fatigue at work. Occup Environ Med 2003;June:i1-2.

301 Van Doornen LJF. Psychofysiologie van burnout. In:Hoogduin CAL *et al*, editors. Behandelings-strategieën bij burnout. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum;2001.

302 Van Dulmen AM, Fennis JF, Bleijenberg G. Cognitive-behavioral group therapy for irritable bowel syndrome: effects and long-term follow-up. Psychosom Med 1996;58:508-14.

303 Van Duppen D, Neirinckx J, Seuntjens L. Behandeling van het chronisch-vermoeidheidssyndroom in de huisartsenpraktijk. Huisarts & Wetenschap 2003;46:259-62.

304 Van Heck GL, De Vries J. Quality of life of patients with chronic fatigue syndrome. J Chronic Fatigue Syndr 2002;10:17-35.

305 Van Hemert AM. Classificatie en diagnostiek. In: Spinhoven P *et al*, editors. Behandelingsstrategieën bij somatoforme stoornissen. Houten Diegem: Bohn Stafleu van Loghum;2001.

306 Van Hoof E, Nijs J, Cluydts R *et al*. Meting van functionele invaliditeit in het chronische-vermoeidheidssyndroom door middel van vragenlijsten. [Functional disability in chronic fatigue syndrome]. Tijdschr Geneeskd 2003;59:715-23.

307 Van Houdenhove B. Uitdagingen van het Chronische-vermoeidheidssyndroom. [Challenges of the chronic fatigue syndrome.] Tijdschr Psychiatr 2000;42:791-2.

308 Van Houdenhove B. Het chronische-vermoeidheidsyndroom: Door de bomen het bos... Tijdschr Geneeskd 2002;58:1385-91.

309 Van Houdenhove B. Listening to CFS: Why we should pay more attention to the story of the patient. J Psychosom Res 2002;52:495-9.

310 Van Houdenhove B. Fibromyalgia: a challenge for modern medicine. Clin Rheumatol 2003;22:1-5.

311 Van Houdenhove B. Stressgebonden pijn- en uitputtingssyndromen. Gedrag & Gezondheid 2003;31:271-9.

312 Van Houdenhove B, Egle UT. Fibromyalgia: A stress disorder? Putting pieces of the biopsychosocial puzzle together. Psychother Psychosom 2004;5:267-75.

313 Van Houdenhove B, Neerinckx E. [De ziel uit het lijf.... Verhoogt een overactieve levensstijl de vatbaarheid voor het Chronische-vermoeidheidssyndroom? [Does an overactive lifestyle increase the susceptibility to chronic fatigue syndrome?] Tijdschr Psychiatr 1998;40:212-20.

314 Van Houdenhove B, Neerinckx E, Lysens R *et al*. Victimization in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia in tertiary care: a controlled study on prevalence and characteristics. Psychosomatics 2001;42:21-8.

315 Van Houdenhove B, Neerinckx E, Onghena P *et al*. Premorbid "overactive" lifestyle in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. An etiological factor or proof of good citizenship? J Psychosom Res 2001;51:571-6.

316 Van Houdenhove B, Neerinckx E, Onghena P *et al*. Daily hassles reported by chronic fatigue syndrome and fibromyalgia patients in tertiary care: A controlled quantitative and qualitative study. Psychother Psychosom 2002;71:207-13.

317 Van Houdenhove B, Vanthuyne S, Neerinckx E *et al*. Moet het chronische-vermoeidheidssyndroom erkend worden? [Should the chronic fatigue syndrome be acknowledged?]. Tijdschr Geneeskd 1999;55:1732-8.

318 Van Praag H. De debetzijde van het hedendaagse stressonderzoek in de psychiatrie. Tijdschr Psychiatr 2003;45:141-8.

319 VanNess JM, Snell CR, Strayer DR *et al*. Subclassifying chronic fatigue syndrome through exercise testing. Med Sci Sports Exerc 2003;35:908-13.

320 Vercoulen JH, Bazelmans E, Swanink CM *et al*. Evaluating neuropsychological impairment in chronic fatigue syndrome. J Clin Exp Neuropsychol 1998;20:144-56.

321 Vercoulen JH, Swanink CM, Fennis JF *et al*. Dimensional assessment of chronic fatigue syndrome. J Psychosom Res 1994;38:383-92.

322 Vercoulen JH, Swanink CM, Fennis JF *et al*. Prognosis in chronic fatigue syndrome: a prospective study on the natural course. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996;60:489-94.

323 Vercoulen JH, Swanink CM, Galama JM *et al*. The persistence of fatigue in chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis: development of a model. J Psychosom Res 1998;45:507-17.

324 Versluis RG, de Waal MW, Opmeer C *et al*. Prevalentie van het chronische-vermoeidheidsyndroom in 4 huisartspraktijken in de regio Leiden. [Prevalence of chronic fatigue syndrome in 4 family practices in Leiden]. Ned Tijdschr Geneeskd 1997;141:1523-6.

325 Viner R, Hotopf M. Childhood predictors of self reported chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis in adults: national birth cohort study. BMJ 2004;329:941-0.

326 Vollmer CU. Acute sickness behaviour: an immune system-to-brain communication? Psychol Med 2001;31:761-7.

327 Voorhoeve R. Psychofysioloog dr. E.M. Goudsmit: "ME is niet hetzelfde als CVS". MEdium 2003;2:13-6.

328 Walsh CM, Zainal NZ, Middleton SJ *et al*. A family history study of chronic fatigue syndrome. Psychiatr Genet 2001;11:123-8.

329 Ware NC. Toward a model of social course in chronic illness: the example of chronic fatigue syndrome. Culture 1999;23:303-31.
330 Watkins LR, Maier SF. Glia: a novel drug discovery target for clinical pain. Nat Rev Drug Discov 2003;2:973-85.
331 Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial activation: a driving force for pathological pain. Trends Neurosci 2001;24:450-5.
332 Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial proinflammatory cytokines mediate exaggerated pain states: implications for clinical pain. Adv Exp Med Biol 2003;521:1-21.
333 Watson NF, Jacobsen C, Goldberg J *et al*. Subjective and objective sleepiness in monozygotic twins discordant for chronic fatigue syndrome. Sleep 2004;27:973-7.
334 Wessely S. Chronic fatigue: symptom and syndrome. Ann Intern Med 2001;134:838-43.
335 Wessely S. What do you think is a non-disease? Pros and cons of medicalisation. BMJ 2002;324:912.
336 Wessely S, Chalder T, Hirsch S *et al*. The prevalence and morbidity of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a prospective primary care study. Am J Public Health 1997;87:1449-55.
337 Wessely S, Hotopf M, Sharpe M. Chronic fatigue and its syndromes. Oxford/New York/Tokyo:Oxford University Press;1998.
338 Wessely S, Nimnuan C, Sharpe M. Functional somatic syndromes: one or many? Lancet 1999;354:936-9.
339 Wessely S, White PD. There is only one functional somatic syndrome. Br J Psychiatry 2004;185:95-6.
340 White PD. The relationship between infection and fatigue. J Psychosom Res 1997;43:345-50.
341 White PD. The role of physical inactivity in the chronic fatigue syndrome. J Psychosom Res 2000;49:283-4.
342 White PD. What causes chronic fatigue syndrome? BMJ 2004;329:928-9.
343 White PD, Thomas JM, Kangro HO *et al*. Predictions and associations of fatigue syndromes and mood disorders that occur after infectious mononucleosis. Lancet 2001;358:1946-54.
344 Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: What are the causes and implications? Gastroenterology 2002;122:1140-56.
345 Whiting P, Bagnall AM, Sowden AJ *et al*. Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome: a systematic review. JAMA 2001;286:1360-8.
346 Wildman MJ, Smith EG, Groves J *et al*. Chronic fatigue following infection by Coxiella burnetii (Q fever): ten-year follow-up of the 1989 UK outbreak cohort. QJM 2002;95:527-38.
347 Wilson A, Hickie I, Lloyd A *et al*. Longitudinal study of outcome of chronic fatigue syndrome. BMJ 1994;308:756-9.
348 Worl Health Organisation. Bilthoven, WHO-ICF Collaborating Centre. International Classification of Functioning, Disability and Health. Nederlandse uitgave: ICF Internationale classificatie van het menselijk functioneren. Houten Diegem: Bohn Stafleu Van Loghum;2002.
349 World Health Organization. The tenth revision of the international classification of diseases and related health problems (ICD-10). Geneva: WHO;1992.
350 Zarkovic M, Stefanova E, Ciric J *et al*. Prolonged psychological stress suppresses cortisol secretion. Clin Endocrinol 2003;59:811-6.

351 Zavestoski S, Brown P, McCormick S *et al*. Patient activism and the struggle for diagnosis: Gulf War illnesses and other medically unexplained physical symptoms in the US. Soc Sci Med 2004;58:161-75.

A De adviesaanvraag

B De commissie

C Hoofdlijnen van de ICF
(International Classification of Functioning, Disability and Health)

D Verklarende woordenlijst

Bijlagen

Bijlage **A**

De adviesaanvraag

Op 7 juni 2002 ontving de Gezondheidsraad een brief met het verzoek van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, dr E Borst-Eilers, om een overzicht van de stand van de wetenschap van het CVS (kenmerk van de brief: POG/ZP 2.294.354). De tekst van de adviesaanvraag luidde als volgt:

Geachte heer Knottnerus,

Het chronische-vermoeidheidssyndroom (CVS) leidt tot aanzienlijke beperkingen in het beroepsmatig, sociaal en persoonlijk functioneren van de mensen die eraan lijden. Het ziektebeeld is met onzekerheid en onduidelijkheid omgeven. De opvattingen over ontstaanswijze en mogelijke oorzaken lopen uiteen. Tot op heden heeft men geen sluitende verklaring voor het syndroom kunnen vinden. Mede doordat de belangrijkste klachten – moeheid en algemene malaise – niet specifiek zijn voor CVS en er geen diagnostische test beschikbaar is om vast te stellen of iemand CVS heeft, wordt het ziektebeeld in de praktijk soms niet of pas laat herkend. Hierdoor voelen sommige patiënten zich miskend in hun klachten, hetgeen de nodige frustratie oproept bij patiënten die het treft.

Arbeidsverzuim en het onvermogen om volledig of gedeeltelijk aan het arbeidsproces deel te nemen, komen dikwijls voor bij deze patiënten. Een veel gehoorde klacht van patiënten is dat zij niet in aanmerking komen voor een uitkering in het kader van de WAO omdat de oorzaak van hun klachten niet bekend zou zijn, of omdat de beperkingen, die zij ervaren, niet gezien zouden worden als ziekte of gebrek. Ook bij de toekenning van andere voorzieningen, bijvoorbeeld in het kader van de WVG of de Wet REA en bij de indicatiestelling voor zorgverlening, zouden patiënten vergelijkbare problemen ervaren. Dit kan de financiële positie

van de patiënten die het betreft nadelig beïnvloeden.
Volgens een raming uit 2000 van het Sociaal Economisch Instituut van de Vrije Universiteit te Amsterdam bedragen de maatschappelijke kosten van CVS tussen de 250 en de 600 miljoen Euro per jaar.

Ik verzoek u om een overzicht van de stand van de wetenschap van het CVS. In het bijzonder verzoek ik u bij uw advisering de volgende thema's en vragen te betrekken.

- Een beschrijving van CVS, inclusief het beloop. De definitie van CVS die gehanteerd wordt in de klinische situatie en in het wetenschappelijk onderzoek. De afbakening van en de overlap met andere somatische en/of psychische aandoeningen en ziekten.
- Een schatting van de incidentie en de prevalentie van CVS, nu en in de komende jaren, zo mogelijk ook uitgesplitst naar relevante groepen, zoals kinderen, adolescenten, mannen en vrouwen en mensen van verschillende etnische herkomst. Zijn er aanwijzingen dat CVS meer voorkomt in bepaalde beroepsgroepen?
- Een vergelijking van de incidentie en de prevalentie in Nederland met de ons omringende landen en een mogelijke verklaring voor eventuele verschillen.
- Mogelijke oorzaken van CVS en eventuele factoren (biologische, sociale, sociologische, psychologische, maatschappelijke) die het syndroom beïnvloeden. Wat is er bekend over de relatie tussen werk en het ontstaan en/of voortbestaan van CVS.
- Risicofactoren en preventiemogelijkheden. Is het mogelijk het ontstaan van CVS door gedrag, leefwijze of anderszins te voorkómen, dan wel in positieve zin te beïnvloeden? Zijn er risicofactoren voor CVS bekend en is een eventuele vroege opsporing van de (aanleg voor) de aandoening mogelijk en zinvol?
- De therapeutische interventiemogelijkheden. In hoeverre worden therapeutische interventiemogelijkheden in ons land toegepast? Wat is er bekend over arbocuratieve samenwerking ten behoeve van deze patiënten?
- Lacunes in de kennis over CVS en veelbelovende richtingen van onderzoek.
- Manieren om de verspreiding van de kennis over deze aandoening onder hulpverleners te bevorderen en de toepassing van die kennis in de praktijk te waarborgen.

Ter informatie voeg ik hierbij het knelpuntenoverzicht d.d. april 2002 dat is opgesteld door het ME Fonds en de patiëntenorganisaties op het terrein van CVS.

Hoogachtend,
w.g. de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, dr E Borst-Eilers

De brief ging vergezeld van een door het ME-Fonds in samenwerking met de andere CVS-patiëntenorganisaties opgestelde nota die als volgt luidde:

Het chronische vermoeidheidssyndroom/ME Knelpuntenoverzicht April 2002

Inleiding

Het ministerie van VWS heeft vier organisaties op het terrein van het chronische vermoeidheids-syndroom / ME (hierna te noemen ME/CVS) gevraagd een inventarisatie te maken van de knelpunten in verband met ME/CVS. Deze vier organisaties zijn: de ME-Stichting, de Steungroep ME en Arbeidsongeschiktheid, het ME-Fonds en de Vereniging ME-huis in oprichting.

ME/CVS is een chronische, invaliderende ziekte die gepaard gaat met ernstige uitputting en een groot aantal andere klachten. De meeste patiënten kunnen geen normaal leven meer leiden. Naar school gaan en werken is vaak een probleem. Behalve een persoonlijk drama is ME/CVS ook een drama voor de maatschappij. De maatschappelijke kosten zijn in het jaar 2000 door het Sociaal Economisch Instituut van de Vrije Universiteit van Amsterdam (Onderzoeksrapport 'Maatschappelijke kosten en ME') geraamd op een jaarlijks bedrag van tussen de 560 miljoen en 1,34 miljard gulden (tussen 254 miljoen en 608 miljoen euro). Het aantal patiënten in Nederland dat aan de ziekte lijdt, lijkt te zijn toegenomen. Uit onderzoek onder huisartsen blijkt dat er in 1993 17.000 patiënten gediagnosticeerd werden, terwijl dat er 27.000 waren in 2000. Uit dit laatste onderzoek kwam naar voren dat, in gevallen waarin de diagnose ME/CVS van toepassing is, deze toch vaak niet gesteld wordt. De ME-organisaties schatten het aantal ME-patiënten in Nederland daarom op 30.000. Het is niet onwaarschijnlijk dat deze schatting binnen enkele jaren te laag zal blijken te zijn.
CVS staat voor het chronische vermoeidheidssyndroom. Deze ziekte werd voorheen in de medische wereld ME genoemd. In de ziekteclassificatie ICD-10 van de Wereldgezondheidsorganisatie WHO wordt deze naam nog steeds gebruikt evenals in de in Nederland gangbare classificatie voor bedrijfs- en verzekeringsartsen. ME is oorspronkelijk een afkorting van Myalgische Encephalomyelitis, wat geen bevredigende naam voor de ziekte is gebleken. De afkorting ME, zonder de daaraan ten grondslag liggende medische terminologie, is echter de naam waaronder de ziekte bij het publiek nog het beste bekend is. Daarom wordt in deze notitie meestal de afkorting ME/CVS gebruikt.

De knelpunten van ME-patiënten liggen zowel op medisch, maatschappelijk als op wetenschappelijk terrein. Daarom zijn in deze notitie de knelpunten uitgesplitst:
A. Knelpunten op het gebied van de gezondheidszorg
B. Knelpunten op het gebied van de maatschappelijke positie
C. Knelpunten op het gebied van het wetenschappelijk onderzoek

A. Knelpunten op het gebied van de gezondheidszorg

ME-patiënten hebben, vergeleken met veel andere chronisch zieken, te maken met een aantal specifieke knelpunten:
1. Onjuiste beeldvorming onder artsen, behandelaars, omgeving en publiek
1. ME/CVS zou niet bestaan
De wereldgezondheidsorganisatie van de Verenigde Naties, de WHO, heeft ME als ziekte erkend. ME is opgenomen in het hoofdstuk 'Disea-ses of the nervous system' van de 'International Statistical Classi-fication of Diseases and Related Health Problems' (Tenth Revision, ICD-10, World Health Organization, Geneva 1992, Volume 1, pagina 424, G93.3). Nederland is daar als lidstaat aan gebonden. In 1994 is de ICD-10 in Nederland op advies van de Nationale Raad voor de Volksgezondheid tot standaard verheven. ME maakt ook deel uit van de diagnosecodes voor bedrijfs- en verzekeringsartsen. Toch wordt de ziekte ME/CVS in de medische wereld nog vaak niet erkend. Nog steeds zijn er medici die beweren dat ME/CVS niet bestaat en die weigeren om de diagnosecriteria toe te passen en de diagnose te stellen.
2. Voor ME/CVS is geen diagnostische test beschikbaar
Er bestaat geen laboratoriumtest waarmee de diagnose ME/CVS bevestigd kan worden. De diagnose wordt

gesteld door te toetsen of de patiënt voldoet aan de diagnosecriteria en door daarnaast alle andere ziekten die de klachten zouden kunnen veroorzaken, uit te sluiten. Hoewel meer ziektes op dezelfde wijze worden gediagnosticeerd leidt dit bij medici toch vaak tot de misvatting dat de diagnose ME/CVS niet objectief gesteld zou kunnen worden.

3. ME/CVS zou veroorzaakt en/of instandgehouden worden door verkeerde gedachten en verkeerd gedrag

Hoewel uit wetenschappelijk onderzoek veel aanwijzingen naar voren komen dat er bij ME/CVS sprake is van lichamelijke stoornissen is de exacte oorzaak van de ziekte nog niet bekend. Bij gebrek aan medisch houvast hebben veel artsen eerder de neiging om naar psychologische verklaringen te grijpen dan toe te geven dat zij het niet weten. Voor ME/CVS geldt dat in sterke mate. De aandacht die in Nederland besteed wordt aan psychologisch onderzoek naar ME/CVS is buitenproportioneel. Daardoor is onder artsen en behandelaars de misvatting gaan overheersen dat de ziekte het gevolg is van verkeerde gedachten en verkeerd gedrag van de patiënt. Psychologische behandeling wordt, in plaats van als een manier om beter te leren omgaan met de gevolgen van de ziekte, vaak ten onrechte gezien als een manier om de ziekte te genezen. Voor deze pretentie ontbreekt het aan wetenschappelijk bewijs. De patiënt wordt zo belast met de gedachte dat hij zelf zijn ziekte veroorzaakt en dat het aan hemzelf ligt wanneer de klachten niet verdwijnen.

2. Diagnose

1. Meestal (veel te) laat gesteld

Voor het stellen van de diagnose ME/CVS bestaan internationaal vastgestelde diagnosecriteria (zie bijlage). Uitsluiting van andere ziekten die de klachten kunnen verklaren maakt daar deel van uit. Zowel bij huisartsen als bij specialisten bestaat onvoldoende kennis over deze diagnosecriteria, waardoor de diagnose laat en onzorgvuldig tot stand komt. Het gevolg hiervan is dat patiënten onnodig lang in onzekerheid verkeren, dat een verkeerde diagnose wordt gesteld, dat de diagnose ME/CVS wordt gesteld waar die niet van toepassing is of dat een andere diagnose ten onrechte wordt gemist. Dit brengt de patiënt veel extra en onnodige schade toe.

2. Huisartsen

In de opleiding en nascholing van huisartsen is nauwelijks aandacht voor ME/CVS en de aandacht die er is, is eenzijdig psychologisch gericht. Verder is uit onderzoek in het jaar 2000 gebleken dat ruim 13% van de huisartsen de diagnose niet stelt of niet wil onderzoeken of de diagnose van toepassing is. Uit hetzelfde onderzoek komt bovendien naar voren dat 47% van de huisartsen de diagnose ME/CVS niet stelde bij de hen voorgelegde casus, waarin volgens de onderzoekers zeker sprake is van ME/CVS. De daarvoor aangevoerde redenen zijn onder andere onzekerheid, bezwaar tegen de diagnose en kennis-gebrek.

3. Specialisten

Er zijn zeer weinig specialisten die een adequate diagnose kunnen stellen. Er is ook niet een specifiek specialisme waarnaar ME-patiënten kunnen worden doorverwezen. Patiënten die worden doorverwezen naar een specialist krijgen vaak te horen: 'op mijn terrein heb ik niets gevonden, dus u bent gezond'.

4. Onvoldoende diagnostisch onderzoek

Soms wordt de diagnose ME/CVS gebruikt als alibi om geen verder onderzoek te doen. Hierdoor worden eventuele andere diagnoses gemist, met alle gevolgen van dien.

3. Behandeling en begeleiding

1. Te weinig deskundige artsen

Er zijn veel te weinig artsen die ME/CVS kunnen en willen behandelen. Dit veroorzaakt ook problemen voor de huisarts die weinig mogelijkheden heeft om patiënten effectief door te verwijzen.

2. Te weinig behandelingsmogelijkheden

Het grootste probleem is dat er (nog) geen behandeling bestaat die gericht is op het aanpakken van de oorzaak van ME/CVS. Daarnaast worden de mogelijkheden voor symptoombestrijding te weinig onderzocht en benut.

3. Opgedrongen behandeling

Patiënten krijgen soms een behandeling opgedrongen die kan leiden tot een ernstige verslechtering van hun gezondheidstoestand. Dit geldt bijvoorbeeld voor de cognitieve gedragstherapie in combinatie met 'graded exercise' binnen sommige universitaire centra.

4. Cognitieve gedragstherapie
Aan psychologische begeleiding is ongetwijfeld behoefte, gezien de uitzichtloze situatie waarin veel ME-patiënten zich bevinden. De begeleidingsmogelijkheden worden echter vooral gedomineerd door een omstreden protocol (Nijmeegse CGT-protocol).
5. Revalidatie nauwelijks beschikbaar
Revalidatie zou ME-patiënten kunnen helpen om hun beperkte mogelijkheden zo goed mogelijk te benutten. Gerichte revalidatie is echter vrijwel niet voorhanden. Voor zover dit wel het geval is (Het Roessingh te Enschede), zijn er zeer lange wachtlijsten en is de capaciteit zeer beperkt.
6. Beperkte vergoeding behandeling
Sommige reguliere behandelingen die in bepaalde gevallen effectief kunnen zijn, worden niet vergoed (beperking aan vergoeding fysiotherapie, geen vergoeding van specialistische behandeling in het buitenland). Veel alternatieve behandelingen waar sommige patiënten baat bij hebben, worden evenmin vergoed.
7. Zorg aan huis problematisch
Door het ontbreken van intramurale behandelmogelijkheden is de patiënt momenteel vooral aangewezen op zijn/haar huisarts. Door tijdgebrek hebben huisartsen echter vaak weinig gelegenheid voor controlebezoeken. Wanneer de patiënt problemen heeft, gaan zij er bovendien vanuit dat de patiënt ambulant is en naar de behandelaar toekomt, terwijl dat lang niet altijd mogelijk is. Het komt er regelmatig op neer dat patiënten volledig aan hun lot worden overgelaten.
8. Slechte bejegening
Patiënten worden vaak slecht bejegend door artsen: hun klachten worden niet serieus genomen of gebagatelliseerd.

B. Maatschappelijke knelpunten

1. Inkomen en uitkeringen
1. Uitsluiten van uitkeringen
Het komt nog steeds voor dat arbeidsongeschikte ME-patiënten zijn of worden uitgesloten van een WAO-Wajong- of WAZ-uitkering. Uit recent, nog niet gepubliceerd onderzoek blijkt dat 28% van de verzekeringsartsen en 27% van de bedrijfsartsen van mening is dat bij ME/CVS geen sprake is van ziekte of gebrek (een voorwaarde om in aanmerking te komen voor een WAO-uitkering). Steeds weer worden plannen gelanceerd om ME-patiënten uit te sluiten van arbeidsongeschiktheidsuitkeringen op grond van het feit dat de oorzaak van de ziekte nog niet bekend is of op grond van een onjuiste visie op oorzaak en behandelingsmogelijkheden.
2. Vaststellen van beperkingen
Er is geen goede onomstreden methode beschikbaar om de beperkingen en de belastbaarheid van mensen met ME/CVS objectief vast te stellen. De methode die bij de keuringen wordt gebruikt, leidt tot grote willekeur.
3. Andere financiële problemen
Door dezelfde oorzaken die leiden tot de problemen met WAO-uitkeringen kunnen ME- patiënten geconfronteerd worden met de stopzetting van loonbetaling tijdens het eerste ziektejaar, ontslag wegens werkweigering zonder recht op WW, de weigering van particuliere arbeidsongeschiktheidsverzekeringen om uit te betalen, verlaging of intrekking van een bijstandsuitkering wegens het niet voldoen aan de sollicitatieplicht, en de uitsluiting van het recht op nabestaandenpensioen.

2. Werk
1. Arbeidsconflicten
Het niet accepteren van de ziekte of de beperkingen door arbo-arts, verzekeringsarts en werkgever leidt vaak tot arbeidsconflicten en ontslag.
2. Aangepast werk en reïntegratie zeer moeizaam
Problemen met uitkeringen maken aangepast werk vaak moeilijk of onmogelijk. Voor wie nog kan werken, is er vaak een drastische urenvermindering nodig om aan het werk te kunnen blijven, hetgeen werkgevers meestal ongewenst vinden. Arbeidsreïntegratie is vaak onmogelijk omdat geen rekening wordt gehouden met de aanwezige beperking van de belastbaarheid.

3. Uitsluiten van voorzieningen
Soms worden mensen met ME/CVS uitgesloten van voorzieningen op grond van de Wet op de reïntegratie arbeidsgehandicapten (REA), omdat zij niet als arbeidsgehandicapt worden beschouwd.
Het gevolg van bovengenoemde problemen is dat ME-patiënten die nog gedeeltelijk zouden kunnen werken vaak buiten het arbeidsproces blijven.

3. Onderwijs
ME/CVS is een belangrijke oorzaak van langdurig ziekteverzuim bij leerlingen In het Voortgezet Onderwijs. Ook in het beroepsonderwijs en hoger onderwijs lopen studenten met ME/CVS vaak vast.
1. Onderwijsaanpassingen praktisch onmogelijk
Aanpassing van het onderwijs aan de mogelijkheden en beperkingen van een leerling met ME/CVS is in theorie mogelijk, maar in de praktijk blijkt dit vaak heel moeilijk, zo niet onmogelijk.
2. Onderwijs en begeleiding niet beschikbaar
Er is geen adequaat onderwijs en adequate begeleiding beschikbaar voor leerlingen met ME/CVS.
3. Leerplichtambtenaar
Leerlingen met ME/CVS en hun ouders krijgen soms problemen met de leerplichtambtenaar die het schoolverzuim niet accepteert.
Het gevolg van al deze problemen is dat kinderen en jongeren met ME/CVS een grote onderwijs-achterstand kunnen oplopen die gedeeltelijk onnodig is en later moeilijk te compenseren.

4. Voorzieningen
1. Willekeur en uitsluiting
Bij voorzieningen zoals WVG-voorzieningen, invalidenparkeervoorzieningen en thuiszorg hebben mensen met ME/CVS op dezelfde manier te maken met willekeur en uitsluiting als van een WAO-uitkering.

5. Leefsituatie
1. Isolement
Mensen met ME/CVS lijden vaak onder isolement, maatschappelijke uitsluiting en armoede.
Verder worden zij voortdurend in de verdediging gedrongen, omdat hun omgeving en allerlei instanties de ernst van hun aandoening in twijfel trekken.
2. Toekomstperspectief
Kinderen en jongeren met ME/CVS missen een normale ontwikkeling en hebben een heel onduidelijk en onzeker toekomstperspectief.

6. Maatschappelijke gevolgen
1. Hoge kosten
Uit onderzoek is gebleken dat ME/CVS de samenleving op dit moment tussen de € 254 miljoen en € 608 miljoen per jaar kost.
2. Toename aantal patiënten
Uit onderzoek onder huisartsen bleek dat er in 1993 17.000 ME-patiënten in de huisartspraktijk gediagnosticeerd werden, terwijl dat er in 2000 27.000 waren. Eén van de oorzaken van deze toename kan zijn dat de diagnose minder vaak wordt gemist. Een toename van het totale aantal patiënten is echter voor de hand liggend, omdat het herstelpercentage klein is en er veel nieuwe ziektegevallen bij komen. Het is niet onwaarschijnlijk dat de schatting van 30.000 patiënten binnen enkele jaren te laag blijkt te zijn. Van deze 30.000 patiënten zijn naar schatting 5.000 jonger dan 25 jaar.

C. Wetenschappelijke kennis en wetenschappelijk onderzoek

1. Onderzoekstechnische knelpunten
1. Patiëntenpopulatie
Het definiëren van de patiëntenpopulatie bij ME/CVS-onderzoek blijkt niet op een uniforme wijze te gebeuren. Daarnaast wordt in elk onderzoek de patiëntenpopulatie weer op een andere manier afgebakend. Hierdoor zijn de wetenschappelijke onderzoeken moeilijk met elkaar te vergelijken.

2. Controlegroep
Heel veel verricht onderzoek vond plaats zonder een adequate controlegroep. Hierdoor zijn de resultaten moeilijk te beoordelen en te verifiëren.
3. Omvang en duur
Om gefundeerde uitspraken te doen over de oorzaken en de risicofactoren van ME/CVS is onderzoek noodzakelijk met grote aantallen patiënten en controles. Verder dient het onderzoek over een langere periode uitgevoerd te worden, gezien de lange duur van de ziekte. Door een gebrek aan financiële middelen heeft dit soort onderzoek tot nu toe niet plaatsgevonden.
4. Eenzijdig gericht onderzoek in Nederland
Het onderzoek in Nederland is te eenzijdig gericht op de psychologische behandelingsmogelijkheden en er vindt te weinig onderzoek plaats naar:
-de biochemische aspecten van ME/CVS
-de (onbekende) oorzaak van ME/CVS
-effectieve therapieën
-demografische & epidemische aspecten, zoals de verspreiding van de ziekte in Nederland, incidentie en prevalentie, risicofactoren en het beloop
-methoden om de beperkingen en belastbaarheid van ME-patiënten goed in kaart te brengen
-de gevolgen van de ziekte voor de patiënt en zijn omgeving

2. Organisatorische knelpunten
1. Multidisciplinair
Het tot nu toe uitgevoerde onderzoek wijst erop dat de oorzaak van de ziekte naar alle waarschijnlijkheid multifactorieel is. Dat betekent dat een multidisciplinaire opzet van onderzoek naar deze aandoening van groot belang is. Deze aanpak is moeilijk te realiseren in de onderzoekswereld.
2. Gestructureerde wetenschappelijke aanpak
Er bestaat geen specifieke beroepsgroep die ME-patiënten behandelt en op het onderzoeksterrein het voortouw neemt. Hierdoor komt een gestructureerde wetenschappelijke aanpak niet van de grond en kunnen de wereldwijde onderzoeksresultaten onvoldoende met elkaar in verband worden gebracht.
3. Status van het onderzoek
Er was tot nu toe veel te weinig geld om onderzoek te doen naar ME/CVS. Het gevolg hiervan was dat dit onderzoek geen hoog aanzien genoot in Nederland. Door het risicovolle karakter, het gebrek aan coördinatie en aan geld verzandden veel onderzoeksplannen.
4. Kennisuitwisseling
Er is geen centrale plaats in Nederland waar kennis aanwezig is over wetenschappelijk onderzoek in binnen- en buitenland naar ME/CVS op alle medische deelgebieden. Tevens ontbreekt een overzicht van de lopende onderzoeken in binnen- en buitenland. Hierdoor is het voor artsen erg moeilijk om kennis over dit onderwerp te vergaren en uitwisseling is praktisch onmogelijk.

Conclusie
Een deel van de knelpunten die hierboven aan de orde zijn gesteld, is inherent aan de ziekte. Deze vallen niet op te lossen zolang een effectieve behandeling niet voorhanden is en goede preventie niet mogelijk. Hiervoor is gericht onderzoek noodzakelijk.
Een ander gedeelte van de knelpunten kan echter door gerichte maatregelen wel opgelost worden. Deze knelpunten veroorzaken nu onnodige lichamelijke en psychische gezondheidsschade en onnodige maatschappelijke schade en kosten.

Bijlage **B**

De commissie

- dr E Borst-Eilers, *voorzitter*
  oud-minister van Volksgezondheid Welzijn en Sport, Bilthoven
- prof. dr JM Bensing,
  hoogleraar gezondheidspsychologie, Universiteit Utrecht
  directeur NIVEL Nederlands Instituut voor Onderzoek van de Gezondheidszorg, Utrecht
- prof. dr G Bleijenberg
  hoogleraar medische psychologie, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
- dr CF Dagnelie
  huisarts, Rotterdam
  docent huisartsgeneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- prof. dr MHW Frings-Dresen
  hoogleraar arbeid en gezondheid, Academisch Medisch Centrum, Coronel Instituut voor Arbeid, Milieu en Gezondheid, Amsterdam
- prof. dr JJ Heijnen
  hoogleraar psychoneuroimmunologie, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- dr AM van Hemert
  psychiater en epidemioloog, Parnassia psycho-medisch centrum, Den Haag
- prof. dr B Van Houdenhove
  hoogleraar psychiatrie, Universitaire Ziekenhuizen Leuven

- dr H Kroneman
  medisch adviseur UWV, Amsterdam
- prof. dr SJW Lamberts
  hoogleraar inwendige geneeskunde, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- prof. dr JWM van der Meer
  hoogleraar inwendige geneeskunde, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen
- dr B Terluin
  huisarts, Almere
  wetenschappelijk medewerker huisartsgeneeskunde, VU Medisch Centrum, Amsterdam
- drs PC Groeneveld, *adviseur*
  Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport, Den Haag
- drs IMJ Pieters, *adviseur*
  Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, Den Haag
- dr YA van Duivenboden, *secretaris*
  Gezondheidsraad, Den Haag
- Ş Levent, *projectassistent*
  Gezondheidsraad, Den Haag

Bijlage **C**

Hoofdlijnen van de ICF

(International Classification of Functioning, Disability and Health)[348]

De ICF is gestructureerd rond de volgende componenten:

- *functies*: fysiologische en mentale eigenschappen van het menselijk functioneren
- *anatomische eigenschappen*: positie, aanwezigheid, vorm en continuïteit van onderdelen van het menselijk lichaam
- *activiteiten*: onderdelen van iemands handelen
- *participatie*: deelname aan het maatschappelijk leven
- *externe factoren*: fysieke en sociale omgeving
- *persoonlijke factoren*: individuele achtergrond zoals leeftijd, geslacht, ras etcetera.

De volgende begrippen vervullen een centrale rol in de beschrijving van tekortkomingen in functies, activiteiten en participatie:

- *stoornis*: afwijkingen in of verlies van functies of anatomische eigenschappen
- *beperking*: moeilijkheden met het uitvoeren van activiteiten.
- *participatieprobleem*: problemen met deelname aan het maatschappelijk leven, inclusief deelname aan het arbeidsproces

Teneinde zicht te krijgen op het verloop van het proces in de tijd is het noodzakelijk gegevens over niveau van functioneren op deelterreinen op verschillende tijdstippen te bepalen en tegelijkertijd externe en persoonlijke factoren te rubriceren die het functioneren kunnen beïnvloeden.

De ICF sluit aan bij de ontwikkeling dat het bepalen van de mate van arbeidsgeschiktheid centraal staat in plaats van de mate van arbeidsongeschiktheid en dat reïntegratie in het maatschappelijk leven (c.q. arbeidsproces) een voorwaarde is voor herstel. Participatie aan het maatschappelijk leven kan een positieve invloed hebben op de activiteiten, en kan zodoende een positief effect hebben op de functies.

Om arbeidsongeschiktheid te kunnen aannemen, dient men steeds op deze drie niveaus logisch samenhangende uitingen van ziekte te constateren. Ontbreekt een van deze drie elementen, of hangen deze niet consistent samen, dan is er geen ongeschiktheid als gevolg van ziekte. Het kan immers heel goed zijn dat de stoornissen op fysiek niveau geen beperkingen in activiteiten met zich brengen of dat bepaalde beperkingen voor het uitvoeren van activiteiten geen duidelijke relatie hebben met de geconstateerde stoornis. De ziekte, de beperkingen en de verminderde mogelijkheden om te werken (participatie) dienen consistent samen te hangen.

Bijlage **D**

Verklarende woordenlijst

1 Afkortingen

CDC	*Centers for Disease Control*
CFS	*chronic fatigue syndrome*
CGT	cognitieve gedragstherapie
CVS	chronische-vermoeidheidssyndroom
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders
FM	fibromyalgie
GET	*graded exercise training*: therapie die gebaseerd is op de geleidelijke opbouw van lichamelijke activiteit
GGZ	Geestelijke Gezondheidszorg
HPA-as	*Hypothalamic-pituitary-adrenal axis*: hypothalamus-hypofyse-bijnieras
IBS	*Irritable bowel syndrome*: prikkelbaredarmsyndroom
ICD	International classification of diseases and related health problems
ICV	idiopathische chronische vermoeidheid
JGZ	Jeugdgezondheidszorg
MCS	*Multiple chemical sensitivity*: meervoudige chemische overgevoeligheid
ME	*Myalgische encephalomyelitis*
NKCV	Nijmeegs Kenniscentrum Chronische Vermoeidheid
RCT	*randomised controlled trial*: gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek

2 Termen

agonist
: stof die hetzelfde effect heeft als een andere stof

anamnese
: vraaggesprek van de arts met de patiënt met als doel informatie te verzamelen over de voorgeschiedenis en verschijnselen van een aandoening

antagonist
: stof die de werking van andere stoffen belemmert of vermindert

attributie
: letterlijk: toedeling; zie somatische attributie en psychologische attributie

benigne
: goedaardig

casusdefinitie
: op consensus gebaseerde omschrijvingen van aandoeningen

cognitie
: kenvermogen; hier in de betekenis van: opvattingen, denkwijzen en overtuigingen

comorbiditeit
: bijkomende aandoeningen

cortisol
: stresshormoon dat geproduceerd wordt in de bijnierschors

discontinuïteit
: onderbroken samenhang

etiologie
: leer van de oorzaken der ziekten

hypervigilantie (somatische hypervigilantie)
: verschijnsel dat men onschuldige fysiologische signalen die men normaal negeert, als tekenen van gevaar interpreteert en daarop voortdurend de aandacht richt

idiopathische chronische vermoeidheid
: chronische vermoeidheid die op CVS lijkt, maar niet aan de vereiste criteria van de casusdefinitie voldoet

immunologie
: leer van het weerstandsvermogen tegen infectieziekten en lichaamsvreemde stoffen

immunologisch
: behorend tot, betrekking hebbend op de immunologie

incidentie
: aantal nieuwe gevallen van een aandoening in een bepaalde periode in een omschreven groep personen

instandhoudende factoren
: factoren die de klachten doen voortbestaan en het herstel belemmeren

leergeschiedenis
: leerprocessen die in de jeugd en verdere ontwikkeling plaatsgevonden hebben

longitudinaal onderzoek
: onderzoek dat betrekking heeft op wat zich in een (lang) tijdsverloop voordoet

multifactorieel
: van meerdere factoren afhankelijk

neurasthenie
: ziektebeeld dat gekenmerkt wordt door chronische moeheid en bijkomende klachten, voor het eerst beschreven door Beard in 1869

neuroendocrien
: betrekking hebbend op 1) zenuwcellen die hormonen uitscheiden en de werking van die hormonen 2) op de samenwerking tussen het centrale zenuwstelsel en de endocriene organen (organen die hormonen produceren)

neurohormonaal
: zie neuroendocrien

pathofysiologie
: leer en kennis van de biologische ontregelingen van zieke organismen of organen

pathogenese
: ontstaan en ontwikkeling van ziekten

persisteren
: aanhouden; blijven bestaan

postviraal
: optredend na een virusinfectie

predisponerende factoren
: factoren die verschillen in kwetsbaarheid tussen mensen bepalen

prevalentie
: aantal gevallen van een aandoening op een bepaald moment of in een bepaalde periode in een omschreven groep personen

psychologische attributie
: toeschrijven van klachten aan psychische oorzaken

retrospectief
: terugblikkend op het verleden

sensitizatie
: proces dat leidt tot een verhoogde gevoeligheid voor prikkels

sickbuildingsyndroom
: gezondheidsklachten die worden toegeschreven aan het gebouw waar men werkt

sickness behaviour
: gedrag dat gekenmerkt wordt door een neiging zich terug te trekken uit sociaal verkeer, lusteloosheid, slaperigheid, concentratie- en geheugenstoornissen, verminderde eetlust, lichte koorts en verhoogde pijngevoeligheid

somatisch
: lichamelijk

somatische attributie
: toeschrijven van klachten aan lichamelijke oorzaken

stressor
: stressveroorzakende factor

sympathische zenuwstelsel
: deel van het zenuwstelsel dat de werking van de inwendige organen regelt

uitlokkende factoren
: factoren die in daarvoor gevoelige personen de ontwikkeling van een aandoening in gang zet

validiteit
: geldigheid; bij een test of een onderzoeksbevinding is de validiteit de overeenkomst tussen dat wat daadwerkelijk gemeten wordt en dat wat men veronderstelde te meten

viraal
: van de aard van een virus, op een virus betrekking hebbend of door een virus veroorzaakt