

December 2020

# Onderzoeksagenda ME/CVS



# Onderzoeksagenda ME/CVS

December 2020



## Colofon

ZonMw stimuleert gezondheidsonderzoek en zorginnovatie

Vooruitgang vraagt om onderzoek en ontwikkeling. ZonMw financiert gezondheidsonderzoek én stimuleert het gebruik van de ontwikkelde kennis – om daarmee de zorg en gezondheid te verbeteren.

ZonMw heeft als hoofdopdrachtgevers het ministerie van VWS en NWO.

Voor meer informatie over het programma Onderzoeksagenda ME/CVS kunt u contact opnemen met het secretariaat via e-mail [mecvs@zonmw.nl](mailto:mecvs@zonmw.nl) of telefoon 070 3495 087.

Auteurs: dr. Sabine de Jong en Simone Korff de Gidts MPH, programmamanagers ZonMw  
Illustratie: Rooske Eerden, Scratch Graphics

Datum: 11 december 2020

ZonMw  
Laan van Nieuw Oost-Indië 334  
Postbus 93245  
2509 AE Den Haag  
Tel. 070 349 51 11  
[www.zonmw.nl](http://www.zonmw.nl)  
 [info@zonmw.nl](mailto:info@zonmw.nl)

### Sociale media

-  [www.facebook.com/zonmwNL](https://www.facebook.com/zonmwNL)
-  [www.twitter.com/zonmw](https://www.twitter.com/zonmw)
-  [www.linkedin.com/company/zonmw](https://www.linkedin.com/company/zonmw)
-  [www.youtube.com/ZonMwTV](https://www.youtube.com/ZonMwTV)

## Inhoud

|                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------|----|
| Samenvatting.....                                                   | 4  |
| 1 Inleiding.....                                                    | 6  |
| 1.1 Achtergrond .....                                               | 6  |
| 1.2 Opdracht .....                                                  | 6  |
| 1.3 Doel.....                                                       | 7  |
| 1.4 Werkwijze .....                                                 | 7  |
| 2 Onderzoeksprogramma ME/CVS .....                                  | 9  |
| 2.1 Doelgroep .....                                                 | 9  |
| 2.2 (Internationale) samenwerking en onderzoeksinfrastructuur ..... | 11 |
| 2.3 Dataverzameling en patiëntcohort.....                           | 11 |
| 2.4 Replicatieonderzoek .....                                       | 12 |
| 2.5 Onderzoekslijnen .....                                          | 13 |
| 3 Organisatie van het programma .....                               | 14 |
| 3.1 Duur en fasering .....                                          | 14 |
| 3.2 Gebruik van kennis .....                                        | 14 |
| 3.3 Patiëntenparticipatie .....                                     | 15 |
| 4 Budget .....                                                      | 16 |

## Bijlagen

|                                                                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Bijlage A: Opdrachtbrief Onderzoeksagenda ME/CVS .....                                                          | 19 |
| Bijlage B: Samenstelling stuurgroep onderzoeksagenda ME/CVS .....                                               | 22 |
| Bijlage C: Voortgangsbrief Onderzoeksagenda ME/CVS .....                                                        | 23 |
| Bijlage D: Samenvatting advies ME/CVS Gezondheidsraad & aanbevelingen richting wetenschappelijk onderzoek ..... | 41 |
| Bijlage E: Literatuurlijst .....                                                                                | 51 |
| Bijlage F: Online vragenlijst buitenlandse ME/CVS wetenschappers .....                                          | 53 |
| Bijlage G: Analyse online vragenlijst buitenlandse wetenschappers .....                                         | 55 |
| Bijlage H: Lijst van geraadpleegde personen.....                                                                | 57 |
| Bijlage I: Programma's werksessies.....                                                                         | 59 |
| Bijlage J: ZonMw programmadag ME/CVS.....                                                                       | 63 |



# Samenvatting

## Achtergrond

Op 29 oktober 2013 bood de Groep ME-Den Haag het burgerinitiatief 'Erken ME' aan in de Tweede Kamer. In de petitie drongen de 56.000 ondertekenaars aan op meer biomedisch onderzoek naar de oorzaken van de ziekte myalgische encefalomyelitis (ME). Naar aanleiding van deze petitie is de Gezondheidsraad gevraagd om een onderzoek te doen naar de stand van de wetenschap omtrent ME.

De Gezondheidsraad concludeerde dat er in de literatuur geen overeenstemming is over of ME en het chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS) twee verschillende ziekten zijn en dat vaak de overkoepelende term ME/CVS wordt gebruikt. Het Gezondheidsraadadvies 'ME/CVS' raadde aan te investeren in onderzoek naar ME/CVS door middel van een langjarig en substantieel onderzoeksprogramma. In lijn met dit advies heeft de minister voor Medische Zorg en Sport aan ZonMw gevraagd een onderzoeksagenda ME/CVS te ontwikkelen, als opstap naar het inrichten van een onderzoeksprogramma. ZonMw heeft daartoe een stuurgroep ingesteld bestaande uit patiënten, zorgverleners en onderzoekers.

## Werkwijze

De stuurgroep baseerde zich bij het opstellen van de onderzoeksagenda op informatie uit verschillende bronnen. Ten eerste op literatuur over ME/CVS en met name op het advies ME/CVS van de Gezondheidsraad uit 2018. Ten tweede heeft de stuurgroep informatie over de meest actuele stand van de wetenschap en over lopend onderzoek verzameld tijdens congresbezoek. Ten derde is onder gerenommeerde buitenlandse wetenschappers en klinici op het gebied van ME/CVS een online vragenlijst afgenomen. Ten vierde zijn er in het najaar van 2020 werksessies georganiseerd waarbij Nederlandse patiënten, onderzoekers en zorgverleners veelbelovende lijnen voor biomedisch onderzoek naar ME/CVS met elkaar bespraken. Ten slotte is er op 19 november 2020 een online programmadag georganiseerd, waarop de door de stuurgroep voorgestelde onderzoeksagenda als discussiedocument aan Nederlandse patiënten, onderzoekers, zorgverleners en andere belanghebbenden is voorgelegd. Informatie uit al deze bronnen is besproken in de stuurgroep en heeft de onderzoeksagenda gevoed.

## Onderzoekslijnen

Het is de uitdrukkelijke wens van de stuurgroep een *biomedisch* onderzoeksprogramma ME/CVS in te richten. Omdat veel buitenlands onderzoek naar ME/CVS niet of onvoldoende gevalideerd is, zal binnen het beoogde onderzoeksprogramma ME/CVS ook ruimte moeten zijn voor replicatieonderzoek. Onderzoek binnen het beoogde onderzoeksprogramma kan betrekking hebben op de volgende onderzoekslijnen:

- *Fundamenteel onderzoek*  
Onderzoek naar (chronische) immuun-activatie, het immuun-metabolisme en neurologische afwijkingen; beeldvormend onderzoek naar afwijkingen in hersenenfunctie; onderzoek naar de cellulaire energiehuishouding.
- *Epidemiologisch onderzoek*  
Onderzoek gericht op het ontstaan van ME/CVS binnen (epi)genetische factoren, omgevingsfactoren en/of infectieuze oorzaken; longitudinaal onderzoek naar het beloop van ME/CVS; onderzoek gericht op een betere beschrijving van ME/CVS.
- *Klinisch onderzoek*  
Het ontwikkelen van symptoombestrijding; het testen van therapieën bekend uit andere aandoeningen of uit het buitenland; onderzoek gericht op een betere diagnosestelling.
- *Praktijk- en actieonderzoek*  
Projecten gericht op de verspreiding van (nieuwe) biomedische kennis over ME/CVS; projecten gericht op het verbeteren van de bejegening van ME/CVS patiënten in kliniek en samenleving.

## Dataverzameling & patiëntcohort

Voor de individuele onderzoeken binnen het toekomstige programma kan het maken van een strakke afbakening van de onderzoekspopulatie heel belangrijk zijn. Voor die afbakening zijn de afgelopen

jaren diverse sets van criteria voor ME/CVS opgesteld die onderzoekers zouden kunnen gebruiken. De stuurgroep van de onderzoeksagenda stelt dat in veel onderzoek naar de oorzaken en behandeling van ME/CVS de Internationale Consensus Criteria (ICC) voor ME een goed vertrekpunt zouden kunnen zijn. Bij onderzoek naar een betere onderbouwing van de diagnose ME/CVS (en eventuele sub-diagnoses) moeten alle kenmerken die figureren als diagnostische criteria in de verschillende definities van ME/CVS mee worden genomen.

Een binnen het onderzoeksprogramma op te zetten patiëntcohort kan data leveren voor de individuele onderzoeksprojecten binnen het programma. Dit patiëntcohort moet epidemiologisch goed worden gekarakteriseerd en over een aantal jaren worden gevolgd. In de opbouw van het cohort zal speciale aandacht moeten worden besteed aan de inclusie van twee groepen patiënten: jongeren en ernstig zieken.

### **Organisatie onderzoeksprogramma**

De stuurgroep gaat uit van een 10 jaar lopend biomedisch onderzoeksprogramma naar de oorzaken, diagnosestelling en behandeling van ME/CVS. Gezien de voorgestelde lengte van het beoogde onderzoeksprogramma verwacht de stuurgroep in totaal een budget van 28,5 miljoen euro nodig te hebben. In die 10 jaar wil de stuurgroep in Nederland een onderzoeksinfrastructuur voor ME/CVS-onderzoek ontwikkelen, onder andere door (internationale) samenwerking te stimuleren en in te zetten op transdisciplinair, multicenter onderzoek. Onderzoek, onderwijs, praktijk en beleid moeten hierin zo breed mogelijk samenwerken.

Ook samenwerking met patiënten en patiëntorganisaties is essentieel, aangezien zij een belangrijke bron van kennis en contacten zijn die onderzoekers zouden moeten benutten. Bij de inrichting en uitvoering van een onderzoeksprogramma ME/CVS is dan ook een belangrijke rol weggelegd voor patiënten en hun vertegenwoordigers, net als bij het opstellen van de onderzoeksagenda. Aangezien ME/CVS een betrekkelijk onbekende ziekte is, wil de stuurgroep ook extra sterk inzetten op het implementeren van kennis op het gebied van ME/CVS en van resultaten uit het onderzoeksprogramma. Alleen zo zal de gezondheid en maatschappelijke positie van ME/CVS-patiënten middels een onderzoeksprogramma kunnen verbeteren.

# 1 Inleiding

## 1.1 Achtergrond

Op 29 oktober 2013 bood de Groep ME-Den Haag het burgerinitiatief 'Erken ME' aan in de Tweede Kamer. In de petitie drongen de 56.000 ondertekenaars aan op meer biomedisch onderzoek<sup>1</sup> naar de oorzaken van de ziekte myalgische encefalomyelitis (ME). Zij constateerden dat ME niet adequaat gediagnosticeerd en behandeld werd, en dat ME ten onrechte werd aangemerkt als een psychosomatische aandoening. Naar aanleiding van de petitie is de Gezondheidsraad gevraagd om een onderzoek te doen naar de stand van de wetenschap omtrent ME. Het rapport verscheen op 19 maart 2018.<sup>2</sup>

De Gezondheidsraad concludeerde dat er in de literatuur geen overeenstemming is over of ME en chronische vermoeidheidssyndroom (CVS) twee verschillende ziekten zijn en dat vaak de overkoepelende term ME/CVS wordt gebruikt. De Gezondheidsraad adviseerde om te investeren in onderzoek naar ME/CVS door middel van een langjarig en substantieel onderzoeksprogramma. In lijn met dit advies heeft de minister voor Medische Zorg en Sport aan ZonMw gevraagd om een onderzoeksagenda ME/CVS te ontwikkelen, waarin toekomstige *biomedische* onderzoekslijnen worden geformuleerd (zie opdrachtbrief in bijlage A). De onderzoeksagenda dient als opstap naar het inrichten van een onderzoeksprogramma op dit gebied.

Voor het opstellen van de onderzoeksagenda heeft ZonMw een stuurgroep Onderzoeksagenda ME/CVS ingesteld, bestaande uit patiënten, zorgverleners en onderzoekers. In bijlage B is de samenstelling van de stuurgroep te vinden.

In mei 2020 heeft ZonMw aan de minister voor Medische Zorg en Sport een voortgangsbrief over dit traject gestuurd met daarin een concept onderzoeksagenda (zie bijlage C). In onderstaande tekst treft u de definitieve onderzoeksagenda, zoals deze door de ZonMw stuurgroep Onderzoeksagenda ME/CVS is opgesteld en door het bestuur van ZonMw is vastgesteld.

## 1.2 Opdracht

Het ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport (VWS) heeft in de opdrachtbrief aan ZonMw aangegeven in een toekomstig onderzoeksprogramma de nadruk te willen leggen op biomedisch wetenschappelijk onderzoek. Dit onderzoek zou zich moeten richten op drie aspecten:

- Onderzoek dat kan leiden tot een betere onderbouwing van de diagnose ME/CVS (en eventuele betekenisvolle subcategorieën);
- Onderzoek naar het ontstaan van ME/CVS;
- Onderzoek naar de behandeling van ME/CVS.

Hiermee volgde het ministerie de aanbevelingen in het advies van de Gezondheidsraad. De aanbevelingen van de Gezondheidsraad vormden het vertrekpunt van de onderzoeksagenda (zie de samenvatting van het advies van de Gezondheidsraad en de aanbevelingen richting wetenschappelijk onderzoek in bijlage D). Het aansluiten bij onderzoek in het buitenland en het betrekken van patiënten bij het opstellen van de onderzoeksagenda noemde opdrachtbrief als twee belangrijke aandachtspunten.

Bij het identificeren van kennisvragen heeft het ministerie van VWS bovendien gevraagd prioriteiten aan te brengen binnen deze vragen. Aangezien de onderzoeksagenda dient als basis voor een toekomstig onderzoeksprogramma, moet op basis van de onderzoeksagenda ook bepaald kunnen worden welke (financiële) middelen nodig zijn voor het uitvoeren van het onderzoeksprogramma.

---

<sup>1</sup> Onder biomedisch onderzoek wordt in deze onderzoeksagenda verstaan: onderzoek dat (het verbeteren van) het fysieke functioneren van het lichaam onderzoekt, van moleculair niveau tot op het niveau van het hele organisme. Onderzoek louter gericht op het psychisch functioneren van patiënten valt daarmee buiten het bestek van de onderzoeksagenda.

<sup>2</sup> Gezondheidsraad; ME/CVS. Den Haag: Gezondheidsraad, 2018; publicatienr. 2018/07.

### **1.3 Doel**

Het doel van de onderzoeksagenda is om prangende kennisvragen te identificeren waar nader onderzoek voor nodig is. Het beantwoorden van die kennisvragen moet ervoor zorgen dat patiënten met ME/CVS in de toekomst beter geholpen kunnen worden.

Daarnaast is de onderzoeksagenda bedoeld om voldoende draagvlak te creëren onder belanghebbenden. Het beoogde onderzoeksprogramma ME/CVS zal onderdeel uit gaan maken van een complex veld van betrokkenen, die de resultaten van het onderzoeksprogramma in hun professionele praktijk gaan gebruiken. Om ervoor te zorgen dat de uitkomsten van het onderzoeksprogramma echt verschil gaan maken voor de situatie van patiënten, moet de onderzoeksagenda draagvlak hebben onder deze belanghebbenden. Alleen zó zal de situatie van patiënten kunnen verbeteren.

### **1.4 Werkwijze**

In haar werkwijze heeft de stuurgroep zich, volgens de opdracht van VWS, laten leiden door de adviezen van de Gezondheidsraad voor het inrichten van een ME/CVS onderzoeksprogramma. De Gezondheidsraad heeft aangegeven dat Nederland een inhaalslag te maken heeft op het gebied van biomedisch onderzoek naar ME/CVS. Nederlands onderzoek moet aansluiten bij buitenlands biomedisch onderzoek en Nederlandse onderzoekers moeten hun bijdrage leveren aan de internationale ontwikkeling van kennis over ME/CVS. Daarom is bij het doel van het identificeren van kennisvragen speciale aandacht besteed aan biomedisch onderzoek dat in het buitenland verricht is en de visie van buitenlandse wetenschappers.

Daarnaast is in de werkwijze van de onderzoeksagenda rekening gehouden met het doel van het bereiken van draagvlak, bijvoorbeeld bij de samenstelling van de stuurgroep en door het organiseren van regionale werksessies en een landelijke programmadag over ME/CVS. Zowel patiënten(vertegenwoordigers), onderzoekers als zorgverleners hebben zitting in de stuurgroep van de onderzoeksagenda ME/CVS. Ook is om draagvlak te versterken goed nagedacht over het verspreiden en implementeren van kennis uit de onderzoeksagenda.

De onderzoeksagenda ME/CVS is gevoed door informatie uit verschillende bronnen.

#### **Literatuur**

Ten eerste baseerde de stuurgroep zich bij het opstellen van de onderzoeksagenda op het advies ME/CVS van de Gezondheidsraad uit 2018. In dit rapport is de toenmalige stand van de wetenschap over ME/CVS in binnen- en buitenland besproken. Verder heeft het secretariaat van ZonMw aanvullende literatuur toegevoegd op basis van bureau-onderzoek. Ten slotte hebben de stuurgroepleden en andere belanghebbenden literatuur over ME/CVS en beleid rond ME/CVS aangedragen. De literatuur die ten grondslag ligt aan de concept-onderzoeksagenda is opgesomd in bijlage E.

#### **Congressen**

Naast het raadplegen van de literatuur heeft de stuurgroep informatie over de meest actuele stand van de wetenschap en over lopend onderzoek verzameld tijdens congressen. Eén stuurgroeplid heeft deelgenomen aan de 'Accelerating Research on Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)' conferentie van de National Institutes of Health, in Bethesda (Verenigde Staten) in april 2019. Zijn verslag is gedeeld binnen de stuurgroep. Een ander stuurgroeplid heeft, samen met een door meewerkende patiëntenorganisaties geselecteerde onderzoeker, twee patiëntvertegenwoordigers en een ZonMw programmamanager, deelgenomen aan het 'Invest in ME Research International ME Conference' (IMEC14) in Londen (Verenigd Koninkrijk) van mei 2019. Hun congresverslagen zijn gedeeld binnen de stuurgroep.

#### **Vragenlijstonderzoek**

Om de onderzoeksagenda goed aan te laten sluiten op buitenlands onderzoek is een online vragenlijst afgenomen onder een groep door de stuurgroep geselecteerde buitenlandse wetenschappers en klinici op het gebied van ME/CVS. De vragenlijst ging over de inhoud van biomedisch ME/CVS-onderzoek, de organisatie van biomedisch ME/CVS-onderzoek en over de wijze waarop Nederlands biomedisch onderzoek het beste kan aansluiten bij buitenlands onderzoek. De

volledige vragenlijst is te vinden in bijlage F. De onderzoeksresultaten zijn geanalyseerd door het secretariaat van ZonMw en samengevat in bijlage G. De resultaten zijn ook besproken binnen de stuurgroep.

### **Werksessies**

In het najaar van 2020 zijn er werksessies georganiseerd voor Nederlandse patiënten, onderzoekers en zorgverleners om hen enthousiast te maken voor het beoogde onderzoeksprogramma. De werksessies waren een mogelijkheid voor zorgverleners, onderzoekers en patiënten om de mogelijkheden voor biomedisch onderzoek naar ME/CVS in Nederland te verkennen. Betrokkenheid en enthousiasme van wetenschappers met verschillende vakgebieden en expertises stimuleert onderzoek naar ME/CVS in Nederland en vergroot het succes van een toekomstig onderzoeksprogramma ME/CVS. Deelnemers aan de werksessies die hier schriftelijk toestemming voor hebben gegeven zijn terug te vinden in een lijst van geraadpleegde personen in bijlage H.

Deze werksessies vonden plaats in samenwerking met 4 geïnteresseerde academische onderzoeksinstituten: het Erasmus MC te Rotterdam, het LUMC in Leiden, het Amsterdam UMC en de Universiteit Utrecht. Tijdens de werksessies werden veelbelovende lijnen voor biomedisch onderzoek naar ME/CVS besproken en in relatie gebracht met de voorgestelde onderzoeksagenda. De programma's van de werksessies zijn te vinden in bijlage I. Nieuwe inzichten op deze werksessies zijn ook verwerkt in de onderzoeksagenda.

### **Programmadag**

Ten slotte is er op 19 november 2020 een online programmadag ME/CVS georganiseerd. Het programma van deze dag is te vinden in bijlage J. Op de programmadag is de door de stuurgroep voorgestelde onderzoeksagenda als discussiedocument aan Nederlandse patiënten, onderzoekers, zorgverleners en andere belanghebbenden voorgelegd. Verder vertelden buitenlandse sprekers tijdens deze bijeenkomst over de laatste ontwikkelingen in biomedisch ME/CVS-onderzoek. Deelnemers aan de programmadag die hier schriftelijk toestemming voor hebben gegeven zijn terug te vinden in een lijst van geraadpleegde personen in bijlage H.

Het doel van de programmadag was om de aanwezigen te informeren over buitenlands biomedisch ME/CVS-onderzoek en om de aandacht te vestigen op het beoogde onderzoeksprogramma ME/CVS en de eventuele subsidiemogelijkheden die daaruit voortvloeien. Tegelijkertijd werd op de programmadag de voorgestelde onderzoeksagenda getoetst aan de visie van belanghebbenden op ME/CVS-onderzoek in Nederland. Net als bij de werksessies zijn de resultaten van de programmadag verwerkt in de uiteindelijke onderzoeksagenda.

## 2 Onderzoeksprogramma ME/CVS

Op basis van de beschikbare informatie heeft de stuurgroep Onderzoeksagenda ME/CVS een onderzoeksagenda opgesteld met onderstaande aandachtspunten en inhoud. Het is de uitdrukkelijke wens van de stuurgroep een *biomedisch* onderzoeksprogramma in te richten. In deze onderzoeksagenda zijn de bijdragen van een groot aantal experts en belanghebbenden in binnen- en buitenland verwerkt.

### 2.1 Doelgroep

Zolang er niet méér kennis over de oorzaken van ME/CVS voor handen is, is het lastig de doelgroep van het beoogde onderzoeksprogramma nauwkeurig af te bakenen. In de klinische praktijk bestaat geen zogenaamde 'gouden standaard' om de ME/CVS-populatie mee te beschrijven. Bij iedere afbakening vallen onbedoeld patiënten onterecht binnen of buiten de populatie die je zou willen onderzoeken of behandelen. Ook kunnen gedurende het onderzoeksprogramma nieuwe inzichten in (de pathofysiologie van) ME/CVS tot stand komen, met bijbehorende nieuwe definities van ME/CVS. Een definitieve afbakening van de doelgroep van het hele programma op basis van nu bekende definities is op dit moment dus niet mogelijk. Wel kunnen de ruwe buitengrenzen worden aangegeven.

Al het onderzoek binnen een onderzoeksprogramma ME/CVS moet als hoofddoel hebben de gezondheid en/of maatschappelijke positie van patiënten met ME/CVS te verbeteren. ME/CVS kent een complex klachtenpatroon, waarvan vermoeidheidsklachten slechts een onderdeel uitmaken. ME/CVS moet binnen een ME/CVS-programma in al zijn complexiteit onderzocht worden. Een ME/CVS-programma moet dus geen onderzoek naar chronische vermoeidheid *an sich* subsidiëren of onderzoek dat gericht is op chronische vermoeidheid als gevolg van andere ziekten of aandoeningen dan ME/CVS. Vormen van vermoeidheid die los staan van ME/CVS kunnen binnen het onderzoeksprogramma alleen onderzocht worden in zoverre dit gebeurt in relatie tot ME/CVS.

Voor de individuele onderzoeken binnen het programma kan het maken van een strakke afbakening van de onderzoekspopulatie juist heel belangrijk zijn. Het vergelijken van onderzoeksgroepen is alleen mogelijk met een goede beschrijving van die groepen. De afgelopen jaren zijn diverse sets van criteria opgesteld voor ME/CVS die onderzoekers daarbij zouden kunnen gebruiken. Die criteriasets dekken (gedeeltelijk) overlappende groepen patiënten, waarbij de ene set tot een beperktere ME/CVS-populatie komt dan de andere (zie figuur 1). Veelgebruikte criteriasets zijn:

- De criteria voor CVS van de Amerikaanse Centers for Disease Control and Prevention (CDC) uit 1994,<sup>3</sup>
- De Canadese Consensus Criteria (CCC) voor ME/CVS uit 2003,<sup>4</sup>
- De Internationale Consensuscriteria (ICC) voor ME uit 2011,<sup>5</sup>
- De criteria voor SEID van het Amerikaanse Institute of Medicine (IOM) uit 2015.<sup>6</sup>

In de keuze voor het gebruik van de verschillende criteriasets speelt met name de specificiteit een belangrijke rol. Zo adviseerde de Gezondheidsraad om de Oxford-criteria<sup>7</sup> niet meer te gebruiken, omdat die een te brede en te heterogene groep definiëren. In de literatuur wordt 'post-exertional malaise' (PEM)<sup>8</sup> als kenmerkend symptoom van ME/CVS beschreven. PEM is in meer recente

<sup>3</sup> Fukuda K, Straus SE, Hickie I et al.; The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994; 121: 953–9.

<sup>4</sup> 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.

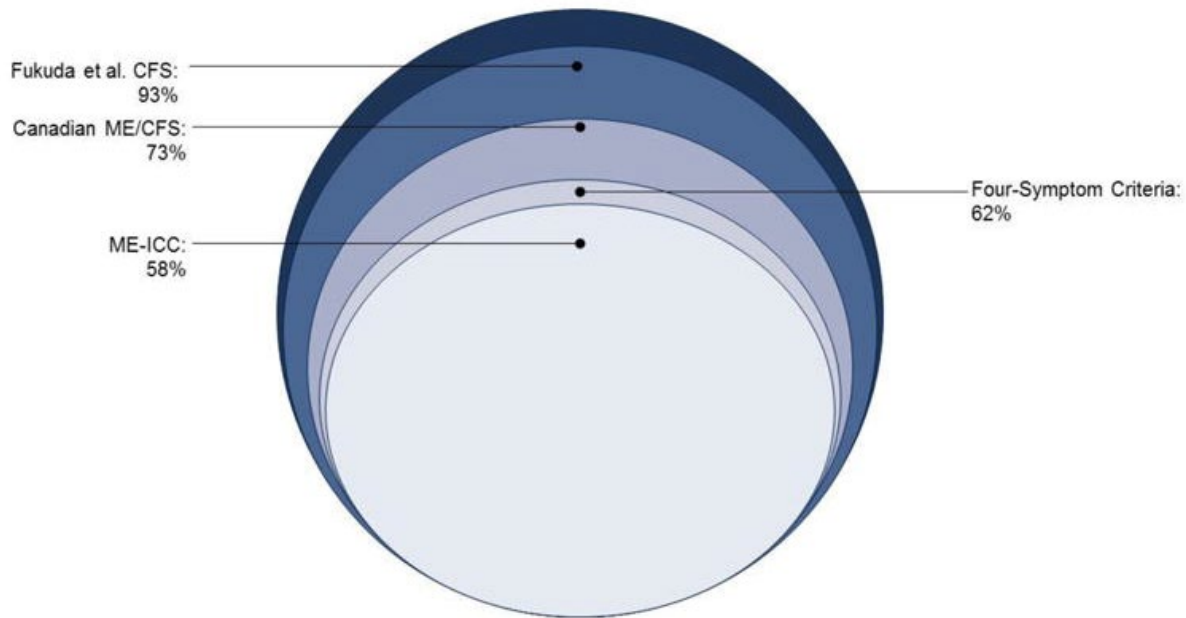
<sup>5</sup> Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL et al.; Myalgic encephalomyelitis: international consensus criteria. *J Intern Med* 2011; 270: 327–38.

<sup>6</sup> Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome, Board on the Health of Select Populations, Institute of Medicine; Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. Washington (DC): National Academies Press (US) 2015.

<sup>7</sup> Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE et al; A report—chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *J R Soc Med* 1991; 84: 118–21.

<sup>8</sup> Ook de definitie van PEM is bediscussieerd en varieert tussen criteriasets. In het advies van de Gezondheidsraad wordt PEM beschreven als een verergering van klachten na een lichamelijke of geestelijke inspanning die voorheen geen enkel probleem opleverde. De soort, ernst en duur van de verschijnselen van post-exertional malaise kan variëren en dat geldt ook voor het tijdsinterval dat verstrijkt tussen de inspanning en de verergering van de klachten. De verergering van de klachten staat niet in verhouding tot de grootte van de inspanning.

criteriasets voor ME/ CVS, zoals de CCC, de ICC en de IOM, dan ook als voorwaarde gesteld. De CDC zelf gebruiken inmiddels ook de IOM-criteria voor uit 2015 en niet meer de CDC-criteria uit 1994 waarin PEM geen voorwaarde was. De IOM-criteria zijn echter ontwikkeld als praktisch instrument in de kliniek en dekken een wat bredere groep patiënten. De ICC bouwen voort op de CCC en komen tot de meest smalle definitie van de ME/ CVS-populatie. Hoewel de ICC in hoge mate specifiek zijn, gebruiken zij een eigen, iets afwijkende definitie van PEM, die een net weer een iets andere groep patiënten lijkt te vangen dan andere definities.



#### Individuals referred by medical specialists in CFS and ME/CFS

**Figuur 1:** Vergelijking van verschillende criteriasets voor ME/ CVS naar aantallen patiënten.

De International Consensus Criteria voor ME (ME-ICC) uit 2011 vormen de meest recente en stringente beschrijving van ME/ CVS; patiënten die voldoen aan deze set criteria kunnen op dit moment als kern van de ME/ CVS-populatie worden gezien. Naast de ICC bestaan criteriasets voor ME/ CVS met afnemende specificiteit die een grotere populatie dekken, zoals de Canadian Consensus Criteria ('Canadian', 2003) en de Four-Symptom Criteria (niet in de tekst beschreven). In de figuur ontbreken de IOM-criteria voor SEID, maar ook deze dekken een groter deel van de ME/ CVS populatie dan de ICC. De buitengrens van de populatie wordt gevormd door patiënten die alleen aan de criteria van de Centers for Disease Control and Prevention uit 1994 ('Fukuda') voldoen. Deze figuur geeft een vergelijking van de aantallen ME/ CVS-patiënten weer en dus maakt geen inhoudelijke vergelijking tussen het soort patiënten dat onder de verschillende criteriasets valt.

Bron: Jason LA, Kot B, Sunnquist M, Brown A, Evans M, Jantke R, Williams Y, Furst J, Vernon SD; Chronic fatigue syndrome and myalgic encephalomyelitis: towards an empirical case definition. *Health Psychology and Behavioral Medicine* 2015; 3: 82-93.

Aansluiting bij de actuele stand van de wetenschap is ook een belangrijke overweging in de keuze voor een definitie van ME/ CVS. Daarom moeten onderzoeksaanvragen goed aansluiting zoeken bij de (recente) wetenschappelijke literatuur en de definities van ME/ CVS daarin.

De activiteiten die hebben plaatsgevonden binnen het traject van het tot stand komen van de onderzoeksagenda geven inzicht in het gebruik van criteria sets voor ME/ CVS in lopend onderzoek. Biomedische onderzoekers in het vragenlijstonderzoek lijken een voorkeur te hebben voor het gebruik van de Canadese Consensus Criteria (CCC). Sprekers op de programmadag, die vertelden over hun onderzoek naar het ontstaan van ME/ CVS, gaven aan in hun lopende onderzoek de Internationale

Consensus Criteria (ICC) te gebruiken. Uit de werksessies bleek dat bijvoorbeeld de UK ME/CFS Biobank (UKMEB) voor ME/CVS gebruik maakt van zowel de CDC-1994-criteria als de CCC, en IOM-criteria.

Discussie over de sensitiviteit en specificiteit van verschillende criteriasets voor ME/CVS maakt het moeilijk om voor een specifieke set te kiezen. Dat onderzoekers door de literatuur heen verschillende definities van ME/CVS gebruiken maakt het moeilijk onderzoeksresultaten te vergelijken en zo kennis over ME/CVS op te bouwen. Hoe moeten onderzoekers binnen een ME/CVS-programma hun onderzoekspopulaties nu afbakenen?

De Gezondheidsraad doet geen concrete aanbeveling voor welke criteriaset gebruikt moet worden in onderzoek naar ontstaan en behandeling van ME/CVS. De stuurgroep van de onderzoeksagenda stelt dat in veel van dergelijk onderzoek de ICC nu een goed vertrekpunt zouden kunnen zijn. De Gezondheidsraad adviseert bij onderzoek naar een betere onderbouwing van de diagnose ME/CVS – en eventuele sub-diagnoses – alle kenmerken die figureren als diagnostische criteria in de verschillende definities van ME/CVS mee te nemen. De stuurgroep onderschrijft dit advies.

In ieder geval is van belang dat onderzoekers zich bewust zijn van de voor- en nadelen van het gebruik van verschillende criteriasets. In hun onderzoeksaanvragen moeten onderzoekers een beredeneerde beschrijving van hun onderzoekspopulatie geven, aansluitend op de literatuur die past bij hun specifieke onderzoeksvraag. Deze beschrijving zal beoordeeld worden op of deze goed aansluit bij de onderzoeksvraag, maar ook op hoe deze zich verhoudt tot de voor- en nadelen van de verschillende criteriasets om ME/CVS te definiëren.

## **2.2 (Internationale) samenwerking en onderzoeksinfrastructuur**

Alle aanvragen binnen een onderzoeksprogramma ME/CVS moeten aansluiten op (internationale) wetenschappelijke literatuur. Ook worden de aanvragen, voor zover relevant, mede beoordeeld op internationale samenwerking. Om internationale uitwisseling te stimuleren moeten binnen het budget van het beoogde ME/CVS-programma ook financiële middelen gereserveerd, zodat onderzoekers deel kunnen nemen aan een NWO-fellowship programma. Zo kunnen onderzoekers in het buitenland opgebouwde expertise overdragen naar Nederlandse onderzoeksinstituten.

ME/CVS wordt in het beoogde onderzoeksprogramma ME/CVS als multisysteemziekte onderzocht vanuit diverse biomedische disciplines. Hierbij ligt de nadruk op immunologie, microbiologie, neurologie, celbiologie, (epi-)genetica en cardiologie. Samenwerking tussen deze disciplines is bij honorering een pré, maar het is ook mogelijk samenwerkingsverbanden aan te gaan met andere biomedische disciplines of op andere onderwerpen. Zo kan kruisbestuiving plaatsvinden en kunnen nieuwe invalshoeken worden aangedragen. Transdisciplinaire samenwerking bevordert de integratie van onderzoeksresultaten en theorievorming. In het geval van ME/CVS is transdisciplinaire samenwerking daarom zeer gewenst.

De stuurgroep wil via het onderzoeksprogramma in Nederland een onderzoeksinfrastructuur voor ME/CVS-onderzoek opzetten. Biomedisch onderzoek in het programma moet elkaar onderling versterken en ook internationaal zijn vruchten afwerpen. De projecten in het programma moeten een onderlinge samenhang vertonen, waarbij fundamenteel onderzoek, epidemiologisch onderzoek en klinisch onderzoek, zoals in paragraaf 2.5 beschreven, met elkaar verweven zijn. Het doel is een netwerk op te bouwen waarin wetenschappers, zorgverleners en patiënten structureel samenwerken.

## **2.3 Dataverzameling en patiëntcohort**

Dataverzameling is een belangrijk aandachtspunt bij de uitvoering van het beoogde onderzoeksprogramma ME/CVS. Een manier om dataverzameling te faciliteren en coherentie in het onderzoeksprogramma aan te brengen is het opbouwen van een Nederlands patiëntcohort. Dit patiëntcohort moet epidemiologisch goed gekarakteriseerd zijn en over een aantal jaren worden gevolgd. Voor het werven van patiënten voor dit cohort kan gebruik gemaakt worden van de netwerken van Nederlandse ME/CVS-patiëntenorganisaties. De omvang van het cohort moet groot genoeg zijn om statistisch significante conclusies te kunnen trekken, ook over eventuele subgroepen. Daarnaast moet het cohort een goede afspiegeling zijn van de beoogde doelgroep (jong, oud, mate van ziektelast, etc.).



Voor de inrichting van een patiëntcohort moet een losse opdracht worden verleend, waarvoor binnen het budget van het onderzoeksprogramma financiële middelen moeten worden gereserveerd. Binnen deze opdracht moet onder andere worden uitgewerkt welke data minimaal moeten worden vastgelegd en wat de minimale omvang van het cohort – en eventuele subgroepen – moeten zijn voor het behalen van statistisch relevante resultaten.

In het samenstellen van het patiëntcohort zal veel aandacht uit moeten gaan naar de kwaliteit van de selectie van patiënten voor onderzoek. Deze kwaliteit moet worden gewaarborgd door het volgen van een vastgelegd diagnostisch protocol en een beoordeling die wordt uitgevoerd door deskundige en ervaren klinici. Mogelijk moet men hiervoor aansluiting zoeken bij expertise in het buitenland.

Het werven van patiënten voor het patiëntcohort zal leiden tot een heterogene populatie waarvan de verzamelde data geclassificeerd moeten worden op basis van bekende criteriasets voor ME/CVS (zie ook paragraaf 2.1). Biomaterialen en data (bloed, hersenscans, cardiovasculaire gegevens, vragenlijsten, enz.) moeten zo veel mogelijk gestandaardiseerd worden afgenomen en opgeslagen. Hierbij kan het gebruik van standaarden voor klinisch onderzoek behulpzaam zijn, zoals bijvoorbeeld de 'Common Data Elements' voor ME/CVS van het Amerikaanse 'National Institute of Neurological Disorders and Stroke'. Standaardisering van data faciliteert de aansluiting van onderzoeksresultaten bij ander binnen- en buitenlands onderzoek en wordt dan ook door ZonMw gestimuleerd.

In de opbouw van het patiëntcohort zal speciale aandacht moeten worden besteed aan de inclusie van twee groepen patiënten: jongeren en ernstig zieken. Uit de werksessies en de programmadag is gebleken dat het onderzoeken van jongeren en adolescenten met ME/CVS speciale aandacht verdient, omdat ME/CVS zich bij deze groepen anders lijkt te ontwikkelen. Het advies van de Gezondheidsraad volgend zal ook nadruk moeten liggen op het onderzoeken van ernstig zieke patiënten, aangezien deze tot nu toe in het algemeen niet zijn onderzocht. Het betreft hier patiënten die aan huis gebonden of volledig bedlegerig zijn, en afhankelijk van zorg. De beperkingen van deze patiënten vereisen een specifieke aanpak en logistiek. Voor inclusie van deze groep zullen huisbezoeken moeten worden afgelegd door onderzoeksverpleegkundigen die hier speciaal voor zijn opgeleid. Het vragenlijstonderzoek onder buitenlandse onderzoekers en de werksessies tonen aan dat hiervoor veel expertise kan worden ingewonnen in het buitenland. Bij de beoordeling van onderzoeksaanvragen die betrekking hebben op deze groep moet extra aandacht gegeven worden aan de belasting van patiënten als gevolg van het meedoen aan onderzoek. Steeds zullen de verwachte opbrengsten van onderzoek zorgvuldig gewogen moeten worden tegen eventueel blijvende, negatieve gezondheidseffecten die kunnen optreden door deelname.

Onderzoek naar de incidentie en prevalentie van ME/CVS binnen de Nederlandse populatie en onderzoek naar omgevingsfactoren in het ontstaan van ME/CVS kan op verschillende manieren, bijvoorbeeld door gebruik te maken van een bestaand populatiecohort. Hierbij is wel van belang dat binnen het te gebruiken populatiecohort ME/CVS op de juiste wijze gedefinieerd en onderzocht wordt. Dergelijk onderzoek is vanwege verschuivende definities van ME/CVS in een latere fase van het programma wellicht beter op zijn plek. Voor onderzoek binnen een bestaand populatiecohort moeten naar verwachting aanvullende, door ME/CVS-onderzoekers geselecteerde vragenlijsten en testen afgenomen worden. Voor het gebruikmaken van bestaande populatiecohorten en het uitzetten van ME/CVS-specifieke vragenlijsten en testen binnen die populatiecohorten zullen onderzoeksprojecten middelen moeten reserveren.

Het delen van binnen het onderzoek gegenereerde data wordt door ZonMw gestimuleerd middels het Open Science beleid. ZonMw streeft naar het produceren van data die vindbaar, toegankelijk, interoperabel, duurzaam opgeslagen en herbruikbaar (FAIR) zijn. Vanaf 2021 treden nieuwe regels voor Open Access publiceren in werking en stelt ZonMw Open Access publiceren verplicht. Projecten binnen het beoogde programma ME/CVS moeten aan de binnen ZonMw geldende eisen voor publiceren en het delen van data voldoen.<sup>9</sup>

## 2.4 Replicatieonderzoek

Veel buitenlands onderzoek naar ME/CVS is niet of onvoldoende gevalideerd, waardoor de waarde van de resultaten onduidelijk blijft. Daarnaast is er in de wetenschap in het algemeen sprake van een

<sup>9</sup> Zie: <https://www.zonmw.nl/nl/over-zonmw/open-science-fair-data>.

publicatie-bias richting positieve onderzoeksresultaten. De KNAW heeft in reactie hierop recent een rapport gepubliceerd over het belang van het publiceren van negatieve onderzoeksresultaten en het belang van replicatieonderzoek.<sup>10</sup>

In het geval van ME/CVS geldt bovenstaande ook. Tot dusver zijn er – zo blijkt ook uit het advies van de Gezondheidsraad – weinig onderzoeken met een voldoende gevalideerde onderbouwing van de oorzaken van ME/CVS. Om dit probleem aan te pakken adviseert de Gezondheidsraad replicatieonderzoek op het gebied van ME/CVS. Binnen het beoogde onderzoeksprogramma ME/CVS zal naast origineel onderzoek daarom ook ruimte zijn voor replicatieonderzoek, onder andere voor medicamenteuze behandelingen. Replicatieonderzoek moet daarbij dezelfde definitie van ME/CVS hanteren als het te repliceren onderzoek en daarvoor waarschijnlijk gebruik maken van oudere definities van ME/CVS. Bij replicatieonderzoek kunnen echter ook oudere definities van ME/CVS gecombineerd worden met meer recente en specifieke definities, waardoor er nieuwe inzichten in ME/CVS kunnen ontstaan.

## 2.5 Onderzoekslijnen

Wat betreft *fundamenteel* onderzoek beveelt de stuurgroep de volgende onderzoekslijnen aan:

- Onderzoek naar (chronische) immuun-activatie (bijvoorbeeld na virale infecties en host-microbe interactie en het intestinale microbioom), immuun-metabolisme en neurologische afwijkingen.
- Beeldvormend onderzoek van de hersenen om verstoringen in de werking van de hersenen te onderzoeken.
- Onderzoek naar de cellulaire energiehuishouding gekoppeld aan celfunctie.

Wat betreft *epidemiologisch* onderzoek verdienen de volgende onderwerpen de aandacht:

- Onderzoek gericht op het ontstaan van ME/CVS: een (epi)genetische grondslag van ME/CVS, de invloed van omgevingsfactoren en onderzoek naar infectieuze oorzaken.
- Longitudinaal onderzoek naar het beloop van ME/CVS en prognostische studies.
- Onderzoek gericht op een betere beschrijving van ME/CVS, zodat er een betere diagnose gesteld kan worden en subgroepen en comorbiditeiten kunnen worden vastgesteld.

Als er meer inzicht is in de biomedische oorzaak of biologische mechanismen van ME/CVS kunnen meer gerichte en innovatieve therapieën ontwikkeld worden. Voor opbrengsten op de wat kortere termijn kan wat betreft *klinisch onderzoek* kan nu al gestart worden met:

- Het testen van (bestaande) behandelingen die belangrijke symptomen verlichten.
- Het testen van therapieën die bekend zijn voor andere aandoeningen, zoals bij ME/CVS veel voorkomende co-morbide aandoeningen.
- Het in kaart brengen en testen van ME/CVS-therapieën die gebruikt worden in het buitenland.
- Onderzoek gericht op een betere diagnosestelling, bijvoorbeeld fysiologische testen/ inspanningstesten, biomarkers, serologie.

Tot slot beveelt de stuurgroep aan ruimte binnen het programma in te richten voor *praktijk- en actieonderzoek* gericht op:

- Het implementeren van (nieuwe) biomedische kennis over ME/CVS in het Nederlands zorgsysteem; bij Nederlandse zorgverleners, medische beoordelaars, richtlijnontwikkelaars, etc. (zie ook paragraaf 3.2: Gebruik van kennis).
- Het verbeteren van de bejegening van ME/CVS-patiënten in kliniek en samenleving, aansluitend op bestaande ervaringsonderzoeken onder Nederlandse ME/CVS-patiënten (zie ook bijlage E).

---

<sup>10</sup> Koninklijke Nederlandse Academie voor Wetenschappen; Replication Studies – Improving reproducibility in the empirical sciences. Amsterdam: KNAW, 2018.

## **3 Organisatie van het programma**

### **3.1 Duur en fasering**

De Gezondheidsraad adviseerde een langlopend onderzoeksprogramma. De stuurgroep gaat dan ook uit van een 10 jaar lopend biomedisch onderzoeksprogramma. Dit is nodig aangezien Nederland een inhaalslag te maken heeft op het gebied van biomedisch onderzoek naar ME/CVS. Een actieve onderzoeksinfrastructuur waarbinnen productief wordt samengewerkt moet nog worden opgebouwd. Daarnaast bestaan er op het moment grote kennisvragen over de oorzaken, diagnosestelling en de behandeling van ME/CVS. Het voorgestelde fundamentele, epidemiologische en klinische onderzoek moet daar antwoord op geven. Alle projectvoorstellen moeten mede beoordeeld worden door internationaal gerenommeerde experts op het gebied van biomedisch ME/CVS-onderzoek.

Aangezien het onderzoek naar ME/CVS erg in ontwikkeling is, is de stuurgroep van mening dat het niet raadzaam is exacte onderzoekslijnen voor 10 jaar vast te leggen. Daarmee zou de mogelijkheid het programma bij te sturen op basis van resultaten van onderzoek en/of nieuwe inzichten verdwijnen. Wel is duidelijk dat in de beginjaren van het programma prioriteit zal moeten worden gegeven aan de opbouw een patiëntcohort en de inrichting van een onderzoeksinfrastructuur. Individuele onderzoeksaanvragen binnen een programma kunnen vervolgens op deze voorzieningen voortbouwen.

Verder wordt voorgesteld de komende 4 jaar zo goed mogelijk te vullen met internationaal beoordeelde projectvoorstellen op één van de in paragraaf 2.5 genoemde onderzoekslijnen. Op basis van een zelfevaluatie kunnen in samenwerking met de programmacommissie en het veld na de eerste 3 jaar de onderzoekslijnen voor de volgende 4 jaar worden uitgezet. Deze kunnen ook deels gericht zijn op de implementatie van resultaten van de eerste jaren. De laatste 2 jaar van het programma moet volledig worden besteed aan afronding van lopende projecten en implementatie van resultaten.

### **3.2 Gebruik van kennis**

Kennisoverdracht en implementatie van de onderzoeksresultaten is essentieel om de dagelijkse praktijk voor patiënten en zorgverleners te verbeteren. ZonMw hecht hier dan ook veel belang aan. Kennisoverdracht, implementatie van en communicatie over de maatschappelijke en wetenschappelijke opbrengsten van onderzoek, is bij alle ZonMw programma's structureel geborgd. De verspreiding van de opgedane kennis uit de onderzoeksprojecten en het gebruik door onderzoekers, zorgprofessionals en patiënten zal gedurende de looptijd van een ME/CVS onderzoeksprogramma daarom ook veel aandacht krijgen. In de programmatekst van het onderzoeksprogramma wordt dit verder uitgewerkt.

Het beoogde ME/CVS-programma zal naar verwachting een grote fundamenteel biomedische component hebben. Voor deze onderzoeksresultaten moet implementatie vooral worden gezien als doorgeleiding naar nieuw (en eventueel meer toegepast) onderzoek. Waar het programma meer toegepast onderzoek betreft zullen resultaten van de onderzoeksprojecten binnen de relevante beroepsgroepen en organisaties geïmplementeerd moeten worden. Onderzoekers die subsidie van ZonMw ontvangen worden geacht actief mee te werken aan kennisoverdracht en implementatie van de uitkomsten. Het kan van belang zijn om partijen van buiten de onderzoeksgroep bij implementatie te betrekken. De voorbereiding op en de werkwijze ter implementatie moet in onderzoeksaanvragen worden beschreven en wordt bij de beoordeling getoetst.

Een meer omvattende manier waarop het onderzoeksprogramma kennisoverdracht en kennisgebruik kan bevorderen is het stimuleren van de kennisinfrastructuur, middels de onderlinge samenwerking van onderzoek, onderwijs, praktijk en beleid. Over de oorzaken, diagnosestelling en behandeling van ME/CVS is nog weinig bekend. Om hier binnen de looptijd van het programma verandering in te brengen en de positie van ME/CVS-patiënten te verbeteren is het belangrijk dat academische ziekenhuizen en universiteiten zo breed mogelijk samenwerken in het onderzoeksprogramma. Vanuit het onderzoeksprogramma zal deze samenwerking worden ondersteund door in de onderzoeksoproepen consortiavorming en multicenter onderzoek te stimuleren. Deelnemers uit verschillende centra zijn binnen onderzoeksconsortia genooddaakt intensief contact met elkaar te onderhouden over de voortgang en uitkomsten van de deelonderzoeken. Ook stimuleert multicenter onderzoek de overdracht van kennis uit onderzoek naar de behandelpraktijk. Een goede regionale

spreiding is daarbij belangrijk voor de toegankelijkheid en bereikbaarheid voor patiënten. Zo ontstaat binnen Nederland een kennisinfrastructuur op het gebied van ME/CVS.

Communicatie draagt in belangrijke mate bij aan het bereiken van maatschappelijke en wetenschappelijke impact. ZonMw hecht daarom belang aan communicatie over het onderzoek dat binnen het programma wordt uitgevoerd. ZonMw faciliteert het onderling delen van (tussentijdse) onderzoeksresultaten middels projectleidersbijeenkomsten. Hier kunnen projectleiders van afzonderlijke onderzoeksprojecten elkaar op de hoogte houden van vorderingen binnen hun onderzoek en eventuele (gedeelde) problemen samen bespreken. Dit maakt onderzoek efficiënter en bovendien bevordert het samenwerking en de opbouw van de gewenste Nederlandse infrastructuur voor onderzoek naar ME/CVS.

Hiernaast stimuleert ZonMw ook de communicatie van onderzoeksresultaten naar een breder publiek. Bij dit soort communicatie kan onderzoek getoetst worden aan observaties en ervaringskennis van belanghebbenden. Doorlopende communicatie over het onderzoek vergroot de betrokkenheid van het veld en versterkt de kansen op implementatie. Bovendien kan communicatie over (tussentijdse) onderzoeksresultaten op korte termijn positief effect hebben op de maatschappelijke perceptie van ME/CVS en daarmee op de bejegening van patiënten in de kliniek en samenleving. Een mogelijkheid voor het delen van tussentijdse én eindresultaten is het inrichten van een (online) ME/CVS-kennisplatform. Hierop kunnen resultaten uit het programma en andere relevante ontwikkelingen uit binnen- en buitenland zowel voor een wetenschappelijk publiek als voor zorgverleners en patiënten worden gedeeld. Daarnaast kan ZonMw deze informatie delen via haar de interne communicatiemiddelen, zoals in haar nieuwsbrieven en op social media.

### **3.3 Patiëntenparticipatie**

Patiëntenparticipatie helpt onderzoek binnen de gezondheidszorg verder. Door samenwerking met patiënten en hun naasten sluit onderzoek beter aan op de praktijk. ZonMw stimuleert patiëntparticipatie daarom in al haar projecten en onderzoeken. Bij het opstellen van de onderzoeksagenda ME/CVS zijn patiënten(vertegenwoordigers) intensief betrokken geweest. Patiënten(vertegenwoordigers) maakten bijvoorbeeld deel uit van de stuurgroep die verantwoordelijk was voor het opstellen van de onderzoeksagenda. Hierbij werden zij vanuit ZonMw ondersteund door een patiënt liaison. In alle activiteiten in het traject, zoals de werksessies en de programmadag, hebben patiënten(vertegenwoordigers) een prominente rol gehad. Zij vormden een belangrijke bron van kennis over ME/CVS en hebben een waardevol netwerk van contacten met (buitenlandse) onderzoekers ter beschikking gesteld aan het traject. De binnen de stuurgroep vertegenwoordigde patiëntenorganisaties hebben bij ZonMw aangegeven graag deel uit te maken van een programmacommissie ME/CVS. ZonMw heeft aangegeven dat in het geval van een opdracht voor de inrichting van een programma ME/CVS voor de patiëntenorganisaties een belangrijke rol is weggelegd, zowel bij het schrijven van de programmatekst als tijdens de uitvoering van het onderzoeksprogramma.

## 4 Budget

Gezien de voorgestelde lengte van het toekomstig biomedisch onderzoeksprogramma ME/CVS verwacht de stuurgroep in totaal een budget van 28,5 miljoen euro nodig te hebben. Hiervoor geeft de stuurgroep de onderstaande onderbouwing. Deze onderbouwing is gebaseerd op de weging in de stuurgroep van het belang van de verschillende soorten onderzoek binnen het voorgestelde onderzoeksprogramma. Het aantal studies dat wordt toegekend aan de verschillende soorten onderzoek is een afspiegeling van het belang dat in de stuurgroep aan deze onderzoeken wordt toegekend. De financiële raming van de verschillende soorten onderzoek is gebaseerd op de ervaring van ZonMw met vergelijkbaar onderzoek binnen andere ZonMw programma's. Deze ervaring heeft richtbedragen opgeleverd voor typen van onderzoek, gebaseerd op gemiddelden. De genoemde bedragen zijn indicatief.

### Patiëntcohort

Voor het in de onderzoeksagenda beschreven patiëntgebonden onderzoek is de opbouw van een patiëntcohort noodzakelijk. Hiermee gaan investeringen gepaard. Er zal een protocol moeten worden ontwikkeld, dat na goedkeuring door de programmacommissie zal moeten worden uitgevoerd. Onderdeel van dit protocol is de beschrijving van de inclusie van patiënten en de opslag van data en biomaterialen. Bij welke data- en biobank kan het beste worden aangesloten? Het uitgangspunt is immers dat verkregen data en biomaterialen moeten kunnen worden hergebruikt. De hiermee gemoeid zijnde kosten worden door de stuurgroep ingeschat op 3,0 miljoen euro.

### Onderzoeksinfrastructuur en multicenteronderzoek

Voor de uitvoering van het onderzoeksprogramma is behoefte aan een bestendige infrastructuur voor Nederlands onderzoek naar ME/CVS. Nederland heeft hierin een inhaalslag te maken. Een instrument om een onderzoeksinfrastructuur te realiseren is door in de oproepen voor het indienen van projectvoorstellen te sturen op consortia-aanvragen en multicenteronderzoek. Dit zijn vaak kostbare aanvragen waarmee per aanvraag 1 tot 1,2 miljoen euro gemoeid is, met een looptijd van 4 jaar.

In samenwerking met het onderzoeksveld en voorafgaand aan de openstelling van de oproep voor subsidieaanvragen moet ZonMw veel aandacht besteden aan voorlichting over de oproep: wat zijn specifieke inhoudelijke eisen met betrekking tot de aanvraag? Welke voorwaarden gelden voor de samenwerking? Op welke wijze moet patiëntparticipatie geregeld zijn in de aanvraag? Hierbij wordt gestreefd naar het honoreren van meerdere consortia- en multicenteraanvragen in de verschillende onderzoeksrondes van het programma. Landelijke spreiding is hierbij een belangrijk aandachtspunt. Met de financiering van 8 aanvragen zal bijna 10 miljoen euro worden geïnvesteerd.

### Monodisciplinair onderzoek

Binnen het beoogde onderzoeksprogramma ME/CVS moet ook ruimte zijn voor monodisciplinaire projecten die een aantoonbare aanvulling zijn op de projecten gehonoreerd binnen consortia en multicenteronderzoek. Deze monodisciplinaire projecten kunnen betrekking hebben de in de onderzoeksagenda voorgestelde fundamentele, epidemiologische en klinische onderzoekslijnen. Hier kan ook niet-patiëntgebonden onderzoek onder vallen. Uitgaande van een bedrag van 400.000 euro per aanvraag en het gegeven dat projecten ingebed in een consortiumaanvraag of in multicenteronderzoek wordt gestimuleerd wordt uitgegaan van 5 projecten die een totaal budget vergen van 2 miljoen euro.

### Klinisch onderzoek

Voor ME/CVS-patiënten heeft het uitzoeken van fundamentele onderzoeksvragen het gevolg dat lang gewacht moet worden tot de resultaten van onderzoek effect kunnen hebben op hun dagelijks leven. Daarom is het belangrijk om binnen het onderzoeksprogramma ook klinisch onderzoek te stimuleren. De toepassing van onderzoeksresultaten van dit klinische onderzoek heeft mogelijk al op kortere termijn positieve effecten op het dagelijks leven van (groepen) ME/CVS-patiënten. Het betreft hier studies naar onder andere het testen van (bestaande) behandelingen die belangrijke symptomen verlichten, het testen van therapieën die bekend zijn voor andere aandoeningen, zoals bij ME/CVS veel voorkomende co-morbide aandoeningen en het in kaart brengen en testen van ME/CVS-therapieën die gebruikt worden in het buitenland. Uitgaande van een budget van gemiddeld 500.000 euro per project vragen 8 projecten op dit terrein een budget van 4 miljoen euro.

### Populatieonderzoek

Voor het beantwoorden van vragen met betrekking tot incidentie, prevalentie en omgevingsfactoren verantwoordelijk voor het ontstaan van ME/CVS gaat de stuurgroep uit van 4 tot 6 studies met een budget van gemiddeld 500.000 euro. Daarmee komt het totale bedrag uit op 3 miljoen euro. Dit budget kan onder andere worden besteed aan het gebruik van data van een Nederlands populatiecohort en eventuele aanpassingen in hun dataverzameling.

### Praktijk- en actieonderzoek

Hier wordt bedoeld op onderzoek met name gericht op het verbeteren van de bejegening van ME/CVS-patiënten in kliniek en samenleving, aansluitend op bestaande ervaringsonderzoeken onder Nederlandse ME/CVS-patiënten (zie ook bijlage E). Dit betekent gerichte initiatieven op zorgprofessionals werkzaam in de eerste lijn en bij koepelorganisaties voor verzekerings- en bedrijfsartsen. Ingeschat wordt dat voor de honorering van 3 tot 4 projecten hier 1.5 miljoen euro gemoeid zal zijn.

### Internationale uitwisseling

Binnen het budget van het ME/CVS-programma moet geld gereserveerd worden voor onderzoekers om deel te nemen aan een (NWO-)fellowship programma. Met dit subsidie-instrument wordt geprobeerd aansluiting te vinden bij internationale onderzoeksgroepen en onderzoeksprogramma's en wordt getracht de ontwikkeling van een Nederlandse infrastructuur te stimuleren. Dit door onder andere specifieke eisen aan het toekennen van een fellowship te verbinden als het gaat om de opzet van Nederlands onderzoek dat aansluit bij internationaal onderzoek. Met het toekennen van 3 fellowships is circa 1,5 miljoen euro gemoeid.

### Communicatie en implementatie

ME/CVS is een betrekkelijk onbekende ziekte. Het is van groot belang voor de positie van patiënten dat kennis op het gebied van ME/CVS en resultaten uit het onderzoeksprogramma geïmplementeerd worden in het onderzoeksveld en de praktijk. Daarvoor zijn verschillende communicatie- en implementatie-instrumenten beschikbaar die actief door ZonMw kunnen worden ingezet. Publiceren van resultaten op websites is een eenvoudig te gebruiken instrument en zal zeker worden ingezet, maar de stuurgroep denkt dat er meer nodig is. Er moeten bijeenkomsten worden georganiseerd waar kennisoverdracht kan plaatsvinden, hierbij valt te denken aan projectleidersbijeenkomsten, seminars voor zorgprofessionals en dergelijke. Ook het werken met consortia en multicenteronderzoek is een basis voor het centraliseren van wetenschappelijke kennis over de oorzaken en behandeling van ME/CVS. Er moet sprake zijn van netwerkvorming en de ontwikkeling van een platform waarop resultaten voor iedereen toegankelijk zijn. Dit vergt meer kosten voor communicatie, implementatie en kennisoverdracht dan bij een meer regulier onderzoeksprogramma. Geschat wordt dat voor deze activiteiten 3 tot 4 miljoen euro noodzakelijk is.

**Tabel 1: Indicatieve voorrekening budget Onderzoeksprogramma ME/CVS\***

| Onderdeel                                      | Bedrag in miljoen euro |
|------------------------------------------------|------------------------|
| Patiëntcohort                                  | 3,0                    |
| Onderzoeksinfrastructuur/multicenter onderzoek | 10                     |
| Monodisciplinair onderzoek                     | 2,0                    |
| Klinisch onderzoek                             | 4,0                    |
| Populatieonderzoek                             | 3,0                    |
| Praktijk- en actieonderzoek                    | 1,5                    |
| Internationale uitwisseling                    | 1,5                    |
| Communicatie/implementatie                     | 3,5                    |
| <b>Totaal</b>                                  | <b>28,5</b>            |

\* Deze onderbouwing van het budget van het onderzoeksprogramma is exclusief de uitvoeringskosten van het programma.

# Bijlagen

## **Bijlage A: Opdrachtbrief Onderzoeksagenda ME/CVS**





Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 20350 2500 EJ Den Haag

ZonMw  
Het bestuur  
Postbus 93245  
2509 AE DEN HAAG

**DG Volksgezondheid**  
Directie Publieke Gezondheid  
Openbare en Jeugd  
Gezondheidszorg

**Bezoekadres**  
Parnassusplein 5  
2511 VX Den Haag  
T 070 340 79 11  
F 070 340 78 34  
[www.rijksoverheid.nl](http://www.rijksoverheid.nl)

Datum **29 MAART 2019**  
Betreft **Opdracht om te komen tot een onderzoeksagenda**

**Kenmerk**  
1494082-187928-PG

**Uw brief**

**Bijlage(n)**

Geacht bestuur,

In de brief van 11 december 2018 heeft minister voor Medische Zorg en Sport zijn voornemen kenbaar gemaakt ZonMw de opdracht te geven een onderzoeksagenda te ontwikkelen voor myalgische encefalomyelitis / chronisch vermoeidheidssyndroom (ME/CVS) als opstap naar het inrichten van een onderzoeksprogramma. Met deze brief wil ik u vragen een voorstel te maken voor hoe ZonMw deze opdracht uit zou willen voeren. Hierbij geef ik u graag een aantal belangrijke aandachtspunten mee.

*Correspondentie uitsluitend richten aan het retouradres met vermelding van de datum en het kenmerk van deze brief.*

De onderzoeksagenda moet veelbelovende kennisvragen identificeren waar nader onderzoek voor nodig is, en waarmee perspectief kan worden geboden op een daadwerkelijk verbeterde situatie voor patiënten. Ook zal de onderzoeksagenda prioriteiten moeten aanbrengen binnen deze onderzoeksvragen. De onderzoeksagenda dient vervolgens als basis voor een nog nader in te richten onderzoeksprogramma. Tevens moet op basis hiervan bepaald kunnen worden welke middelen nodig zijn voor het uitvoeren van het onderzoek.

Zoals de minister in zijn beleidsreactie op het Gezondheidsraadadvies heeft aangegeven, legt de te ontwikkelen onderzoeksagenda de nadruk op biomedisch wetenschappelijk onderzoek en richt deze zich op drie aspecten:

- onderzoek dat kan leiden tot een betere onderbouwing van de diagnose ME/CVS (en eventuele betekenisvolle subcategorieën);
- onderzoek naar het ontstaan van ME/CVS;
- onderzoek naar de behandeling van ME/CVS.

De onderzoeksagenda moet aansluiten bij de behoeften van patiënten en hun omgeving, waaronder zorgprofessionals en mantelzorgers, die handvatten willen om de situatie van patiënten te verbeteren. Daarbij is van belang dat de onderzoeksagenda aansluit bij de huidige stand van de (internationale) wetenschap. De onderzoeksagenda moet zo goed mogelijk bijdragen aan een



verbetering van het perspectief voor patiënten.

Bij het ontwikkelen van de onderzoeksagenda is het essentieel dat patiënten(vertegenwoordigers) vanuit hun betrokkenheid bij dit onderwerp actief kunnen participeren en dat de aanpak hen daarin faciliteert. Daarnaast is het belangrijk dat de partijen uit de praktijk die betrokken zijn bij de zorg voor mensen met ME/CVS, zoals de zorgprofessionals en wetenschappers, goed betrokken worden bij het opstellen van de onderzoeksagenda. Het streven is naar een onderzoeksagenda die draagvlak geniet bij zowel patiënten als mantelzorgers, zorgprofessionals en wetenschappers.

Ik verzoek u om de afspraken die zijn gemaakt tijdens het overleg van 7 maart jl. en de inbreng die bij die gelegenheid is ingebracht mee te nemen in het voorstel voor een traject om te komen tot een onderzoeksagenda (zie hiervoor het verslag dat apart wordt gestuurd). Een van de afspraken luidt dat de agenda tot stand komt via een open en transparant proces. Ik verzoek u nadrukkelijk rekening te houden met de mogelijkheden en omstandigheden van de patiënten(vertegenwoordigers), bijvoorbeeld door voldoende tijd in te ruimen voor de patiënten(vertegenwoordigers) om af te stemmen met hun achterban.

Ik verzoek u het voorstel voor uw aanpak te voorzien van een planning en een uitgewerkte begroting en liquiditeitenprognose. In het geval u risico's voorziet bij de uitvoering dan vraag ik u deze te beschrijven en aan te geven welke mogelijkheden u ziet om in het traject deze risico's te ondervangen. Ik zie uw voorstel met belangstelling tegemoet.

Hoogachtend,

de directeur-generaal Volksgezondheid,

mw. drs. A. Berg

**DG Volksgezondheid**  
Directie Publieke Gezondheid  
Openbare en Jeugd  
Gezondheidszorg

**Kenmerk**  
1494082-187928-PG

## **Bijlage B: Samenstelling stuurgroep onderzoeksagenda ME/CVS**

### **Voorzitter**

De heer J.K. (Jan) van Wijngaarden

### **Stuurgroepleden**

De heer prof. dr. J.W. (Jan Willem) Cohen Tervaert

De heer drs. L. (Lou) Corsius (ME/cvs Vereniging)

De heer prof. dr. H. (Hemmo) Drexhage

Mevrouw drs. Y. (Ynske) Jansen (Steungroep ME en Arbeidsongeschiktheid)

Mevrouw prof. dr. A.D. (Aletta) Kraneveld

De heer T. (Theo) Kuiphof (ME/CVS Stichting)

De heer prof. dr. P.J. (Peter) v.d. Spek

De heer F.C. (Frans) Visser (*tot 13 april 2020*)

De heer R. (Rob) Wijbenga (Groep ME-Den Haag)

### **Waarnemer VWS**

Mevrouw R. (Renske) van Tol

## **Bijlage C: Voortgangsbrief Onderzoeksagenda ME/CVS**

**Dossiernummer**

10090511910001

**Ons kenmerk**

2020/17244/ZONMW

**Datum**

29 mei 2020

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Aan de Directeur-Generaal Volksgezondheid  
Mevrouw Drs. A. Berg  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

**Onderwerp**

Voortgangsbrief onderzoeksagenda ME/ CVS

Geachte mevrouw Berg,

Het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) heeft ZonMw gevraagd om in het eerste kwartaal van 2020 inzicht te geven in de contouren van de onderzoeksagenda ME/ CVS. Er is veel tijd nodig geweest om te zorgen voor een adequate ondersteuning ten behoeve van een optimale inbreng van de patiëntenorganisaties, zoals door hen uitdrukkelijk gevraagd, om meer tijd te hebben om zich voor te bereiden. Daarnaast kostte het enige tijd om te komen tot een evenwichtig samengestelde en gedragen stuurgroep. Daar is de coronacrisis sinds maart jl. bij gekomen. Door al deze zaken is de planning gewijzigd. Hierover heeft op ambtelijk niveau afstemming plaatsgevonden tussen VWS en ZonMw en VWS is hiermee akkoord gegaan.

De stuurgroep heeft gerapporteerd aan het bestuur van ZonMw. De inhoud hiervan, waaronder de nieuwe planning, wordt integraal gedragen door de leden van de stuurgroep. Zoals op 2 maart 2020 is afgesproken in het afstemmingsoverleg tussen VWS en ZonMw informeren wij u graag in deze brief over deze inhoud, specifiek over de volgende zaken:

- De voortgang van de totstandkoming van de biomedische onderzoeksagenda ME/ CVS en de nog te zetten stappen;
- De uitkomsten van een enquête onder internationale onderzoekers over het opzetten en uitvoeren van biomedisch onderzoek op dit onderwerp;
- De concept-onderzoeksagenda en in hoofdlijnen de invulling en duur daarvan;
- De inschatting van het hiervoor benodigde onderzoeksbudget.

De concept onderzoeksagenda die in deze brief wordt beschreven komt voort uit de inbreng van de stuurgroep en een raadpleging van internationale wetenschappers en klinici op het gebied van ME/ CVS. In de volgende stappen van het traject wordt deze concept onderzoeksagenda getoetst bij Nederlandse onderzoekers en behandelaren.

## 1. Opdrachtomschrijving

In de opdrachtbrief van het ministerie van VWS aan ZonMw (bijlage) ligt de nadruk op het ontwikkelen van kennis over ME/CVS. In navolging van het adviesrapport van de Gezondheidsraad moet de onderzoeksagenda zich richten op drie aspecten:

- Onderzoek dat kan leiden tot een betere onderbouwing van de diagnose ME/CVS (en eventuele betekenisvolle subcategorieën);
- Onderzoek naar het ontstaan van ME/CVS;
- Onderzoek naar de behandeling van ME/CVS.

De aanbevelingen van de Gezondheidsraad vormen het vertrekpunt van de onderzoeksagenda. Het doel van de onderzoeksagenda is om prangende kennisvragen te identificeren waar nader onderzoek voor nodig is en die perspectief bieden op een daadwerkelijk betere situatie voor patiënten. In de onderzoeksagenda wordt ook bepaald welke onderzoeksvragen prioriteit hebben. Omdat de onderzoeksagenda dient als basis voor een toekomstig onderzoeksprogramma, moet op basis van de agenda ook bepaald kunnen worden hoeveel budget er nodig is voor het uitvoeren van het onderzoeksprogramma.

Omdat er op internationaal gebied al veel kennis is ontwikkeld over ME/CVS – en Nederland volgens de Gezondheidsraad een inhaalslag te maken heeft – is aansluiting bij de internationale wetenschap een belangrijk uitgangspunt van de onderzoeksagenda.

## 2. Voortgang van het traject

In de periode mei tot en met oktober 2019 heeft ZonMw kennisgemaakt met de deelnemende patiëntenorganisaties en in samenspraak met hen een plan van aanpak opgesteld voor de onderzoeksagenda. Hierna is een stuurgroep geïnstalleerd voor het ontwikkelen van de onderzoeksagenda. De stuurgroep bestaande uit vertegenwoordigers van patiëntenorganisaties, behandelpraktijk en wetenschap heeft drie vergaderingen gehouden. Vanwege de coronacrisis vond de laatste vergadering online plaats. In de stuurgroepvergaderingen zijn de volgende punten besproken en vastgesteld.

### Besproken

- De meest geëigende weg om tot een onderzoeksagenda te komen. Daarbij is in het bijzonder aandacht geweest voor hoe Nederland aansluiting kan vinden bij en een toegevoegde waarde kan hebben op lopend internationaal onderzoek.
- De inhoud van een enquête onder internationale onderzoekers.
- De te benaderen internationale onderzoekers. Dankzij de bereidheid van de patiëntenorganisaties om de eigen netwerken in te zetten is de respons op de enquête hoog.
- Via e-mail zijn de patiëntenorganisaties geraadpleegd over de inhoud van een factsheet.

**Gerealiseerd**

- De voorbereiding van een internationale raadpleging;
- Het benaderen van internationale onderzoekers en onderzoeksgroepen;
- Het uitzetten van een enquête onder 55 internationale onderzoekers en behandelaren, met een respons van bijna 50%;
- Het analyseren van de uitkomsten van de enquête (bijlage);
- De voorbereiding van een nationale raadpleging;
- Het samenstellen van een 'communicatiewerkgroep' die zich gaat bezighouden met de vormgeving en inhoud van een aantal werksessies en een programmadag (zie verder onder planning);
- Het opstellen van een factsheet.

**3. Planning****Noot vooraf:**

Vanwege het coronavirus en de gevolgen daarvan is de planning aangepast. Mogelijk wordt de planning nog bijgesteld als nieuwe ontwikkelingen en/of overheidsmaatregelen daar om vragen.

**Mei-augustus 2020**

In de komende periode wordt de concept-onderzoeksagenda op basis van de input uit de stuurgroepvergadering van 24 april verder uitgewerkt. Daarnaast is de communicatiewerkgroep actief met de organisatie van werksessies en een landelijke programmadag. De werksessies worden georganiseerd samen met academische onderzoeksinstituten. Vanwege het coronavirus worden deze bijeenkomsten in principe online georganiseerd, tenzij fysieke bijeenkomsten tegen die tijd weer mogelijk zijn. Er wordt een overzicht opgesteld van onderzoekers die uitgenodigd kunnen worden voor deze bijeenkomsten. Ook wordt er een inventarisatie gemaakt van mogelijke sprekers voor de programmadag. ZonMw zal onder meer via de netwerken van de leden van de stuurgroep potentiële deelnemers en sprekers benaderen.

**September/oktober 2020: werksessies**

In september en oktober vinden in samenwerking met geïnteresseerde academische onderzoeksinstituten de werksessies plaats. Hierin worden de resultaten van de internationale veldraadpleging besproken, netwerken verkend en deelnemers enthousiast gemaakt voor het doen van onderzoek naar ME/CVS.

**November 2020: programmadag**

Op de programmadag wordt de concept-onderzoeksagenda aan het Nederlandse veld voorgelegd. Tijdens deze bijeenkomst vertellen internationale sprekers over de laatste ontwikkelingen ME/CVS-onderzoek in relatie tot de concept-onderzoeksagenda. Het doel van de programmadag is om aanwezigen te informeren over internationaal ME/CVS-onderzoek, de aandacht te vestigen op het beoogde onderzoeksprogramma ME/CVS en de eventuele subsidiemogelijkheden die daaruit voort zouden vloeien. We willen tijdens de programmadag het commitment onder belanghebbenden tot het doen van onderzoek op het gebied van ME/CVS in Nederland vergroten. Ook is voorzien in een actieve participatie van patiëntvertegenwoordigers op de programmadag.

**November/december 2020**

In november en december worden de opbrengsten van de werksessies en de programmadag verwerkt in de onderzoeksagenda.

**2021: onderzoeksprogramma**

Bij het verkrijgen van de opdracht voor een onderzoeksprogramma is het voornemen om in de eerste helft van 2021 de programmamtekst te schrijven, de programmacommissie samen te stellen en de oproep tot het indienen van aanvragen voor de eerste ronde te formuleren. De oproep tot het indienen van aanvragen kan rond de zomer 2021 bekend worden gemaakt. Welke aanvragen voor honorering in aanmerking komen is eind 2021 bekend.

#### **4. Inhoud programma ME/ CVS**

Op basis van de informatie die nu voorhanden is beveelt de stuurgroep op dit moment een onderzoeksprogramma aan met onderstaande inhoud. Deze aanbeveling wordt in een later stadium van het traject verder getoetst bij belanghebbenden in Nederland.

##### *Onderzoeksinfrastructuur & patiëntcohort*

ME/ CVS wordt in een toekomstig onderzoeksprogramma ME/ CVS als multisysteemziekte onderzocht vanuit diverse biomedische disciplines. Hierbij ligt de nadruk op immunologie, neurologie, microbiologie, cardiologie en celbiologie. Samenwerking tussen deze disciplines is bij honorering een pré, maar het is ook mogelijk samenwerkingsverbanden aan te gaan met andere disciplines of op andere onderwerpen. Zo kan kruisbestuiving plaatsvinden en kunnen nieuwe invalshoeken worden aangedragen. Alle onderzoeksaanvragen dienen aan te sluiten op internationale wetenschappelijke literatuur en worden mede beoordeeld op internationale samenwerking.

De stuurgroep beoogt via het onderzoeksprogramma in Nederland een onderzoeksinfrastructuur voor ME/ CVS-onderzoek aan te leggen. Onderzoek in het programma moet elkaar wederzijds verrijken en ook internationaal zijn vruchten afwerpen. De projecten in het programma moeten een onderlinge samenhang vertonen, waarbij fundamenteel onderzoek, epidemiologisch onderzoek en klinisch onderzoek met elkaar verweven zijn. Het programma beoogt zo een netwerk op te bouwen waarin wetenschappers, behandelaren en patiënten structureel samenwerken.

Een samenbindend element in het programma is de opbouw van een Nederlands patiëntcohort, dat epidemiologisch goed is gekarakteriseerd en over een aantal jaren wordt gevolgd. In de samenstelling van dit cohort gaat speciale aandacht uit naar de kwaliteit van de selectie van patiënten voor onderzoek. Deze kwaliteit wordt gewaarborgd door het volgen van een vastgelegd diagnostisch protocol en een beoordeling die uitgevoerd wordt door deskundige en ervaren klinici. Materialen en data (bloed, hersenscans, cardiovasculaire gegevens, vragenlijsten, enz.) worden zo veel mogelijk gestandaardiseerd afgenomen en opgeslagen. Dit faciliteert de aansluiting van onderzoeksresultaten bij ander nationaal en internationaal onderzoek. Hoe die standaardisering er precies uit komt te zien wordt in een latere fase van de onderzoeksagenda besproken.

##### *Onderzoekslijnen*

Wat betreft fundamenteel onderzoek spelen de volgende onderzoekslijnen een belangrijke rol:

- Onderzoek naar (chronische) immuun-activatie (waaronder gastheer-microbe interacties), immuun-metabolisme of neurologische afwijkingen;
- Beeldvormend onderzoek naar de hersenen om verstoringen in het hersenmetabolisme te onderzoeken;
- Onderzoek naar de cellulaire energiehuishouding gekoppeld aan celfunctie.



Wat betreft epidemiologisch onderzoek ligt de nadruk op:

- Onderzoek gericht op het ontstaan van ME/CVS: een (epi)genetische grondslag van ME/CVS, de invloed van omgevingsfactoren, of onderzoek naar infectieuze oorzaken;
- Longitudinaal onderzoek naar het beloop van ME/CVS en/of prognostische studies;
- Onderzoek gericht op een betere beschrijving van ME/CVS, zodat er een betere diagnose gesteld kan worden. Subgroepen en/of co-morbiditeiten kunnen hierbij worden vastgesteld.

Tot er meer begrip is van de oorzaak of biologische mechanismen van ME/CVS is er voor klinisch onderzoek in het begin van het programma beperkt ruimte. Dit kan in de loop van het programma verschuiven. Gedacht kan worden aan:

- Onderzoek gericht op een betere diagnosestelling, bijvoorbeeld middels fysiologische testen zoals inspanningstesten en het bepalen van biomarkers;
- Het testen van therapieën die bekend zijn uit andere aandoeningen;
- Het testen van behandelingen die belangrijke symptomen verlichten.

Het is de uitdrukkelijke wens van de stuurgroep een biomedische onderzoeksagenda op te stellen. Er bestaat echter een spanningsveld tussen de lange looptijd van veel biomedisch onderzoek en de wens iets aan de acute situatie van patiënten te doen. Naast bovenstaande onderzoekslijnen reserveert de stuurgroep daarom enige ruimte voor praktijk-/actieonderzoek om de positie van patiënten in kliniek en samenleving te verbeteren. Het doel hiervan is resultaten te behalen op kortere termijn dan de looptijd van het gehele programma. Uiteraard moeten ook tussentijdse onderzoeksresultaten, zoals de resultaten van afzonderlijke onderzoeksprojecten, zo snel mogelijk worden gedeeld met onderzoekers en behandelaren in binnen- en buitenland.

## **5. Duur & budget programma ME/CVS**

### *Duur van het programma*

De Gezondheidsraad adviseerde een langlopend onderzoeksprogramma. De stuurgroep gaat uit van een 10 jaar lopend biomedisch onderzoeksprogramma. Dit is nodig vanwege de opbouw van een patiëntencohort, een onderzoeksinfrastructuur en het fundamenteel, epidemiologisch en klinisch onderzoek dat hierboven is beschreven.

De stuurgroep is van mening dat het niet raadzaam is exacte onderzoekslijnen voor 10 jaar vast te leggen. Daarmee verdwijnt de mogelijkheid aanpassingen in de programmering aan te brengen op basis van resultaten van onderzoek en/of nieuwe inzichten. Voorgesteld wordt de komende 4 jaar zo goed mogelijk te vullen met internationaal beoordeelde projectvoorstellen op een van de hieronder genoemde onderzoeksprioriteiten (zie kopje 'budget'). Op basis van de resultaten kunnen na de eerste drie jaar de onderzoekslijnen voor de volgende 4 jaar worden uitgezet. Dit kan ook deels de implementatie van resultaten van de eerste jaren betreffen.

De laatste 2 jaar wordt hoofdzakelijk ingezet op implementatie van de gebundelde resultaten van de projecten binnen de betreffende beroepsgroepen. Gedurende de gehele looptijd van het onderzoeksprogramma zal ZonMw patiënten(-organisaties) en onderzoekers/onderzoeksgroepen met elkaar in verbinding brengen.

**Budget**

Gezien de voorgestelde lengte van het toekomstige onderzoeksprogramma ME/CVS verwacht de stuurgroep in totaal een budget van 20 tot 29,5 miljoen euro nodig te hebben. Hiervan zal 2,5 miljoen worden besteed aan de opbouw van een patiëntcohort en de aanleg van een onderzoeksinfrastructuur voor ME/CVS in Nederland. Onder geleide van de uitkomsten van de veldraadpleging van de nationale wetenschap zal een verdere verdeling van middelen worden gegeven.

De onderzoeksprioriteiten voor de komende 4 jaar zijn:

- De opbouw van een patiënten-cohort van voldoende omvang, met bijbehorende middelen voor het ontwikkelen van protocollen en faciliteiten voor opslag van data en materialen;
- Fundamenteel biomedisch onderzoek gericht op: immuun-activatie, immuun-metabolisme, neurologische afwijkingen, verstoringen in het hersenmetabolisme, de cellulaire energiehuishouding;
- Longitudinaal onderzoek naar het ontstaan en beloop van ME/CVS;
- Klinisch onderzoek voor het ontwikkelen van fysiologische en biomarker testen en het ontwikkelen van behandelingen die symptomen verlichten, en onderzoek ter verbetering van de bejegening van patiënten.

Het is op dit moment lastig een exacte verdeling van budget over de 4 prioriteiten te maken. De verdeling van onderzoeksgelden in de eerste 4 jaar van het programma wordt bij de definitieve onderzoeksagenda gepresenteerd.

**6. Besluit**

Namens de stuurgroep 'onderzoeksagenda ME/CVS' bieden wij u deze brief aan. Wij hopen u hiermee voor dit moment voldoende te hebben geïnformeerd over de stand van zaken met betrekking tot de onderzoeksagenda ME/CVS. De definitieve onderzoeksagenda zal u in december worden aangeboden.

Met vriendelijke groet,  
Namens het bestuur,

Véronique Timmerhuis,  
Algemeen directeur

Bijlage(n)  
- Opdracht brief  
- Analyse internationale raadpleging

Kopie  
-



Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 20350 2500 EJ Den Haag

Aan het bestuur van ZonMw  
Postbus 93245  
2509 AE DEN HAAG

**Directie Publieke  
Gezondheid**

Openbare en Jeugd  
Gezondheidszorg

**Bezoekadres**

Parnassusplein 5  
2511 VX Den Haag  
T 070 340 79 11  
F 070 340 78 34  
[www.rijksoverheid.nl](http://www.rijksoverheid.nl)

Datum  
Betreft

**19 NOV. 2019**  
Onderzoeksagenda ME CVS

**Kenmerk**

1597412-197282-PG

**Uw brief**

**Bijlage(n)**

Geacht Bestuur,

Op 28 oktober jl. ontving ik uw plan van aanpak voor het opstellen van een onderzoeksagenda in reactie op mijn verzoek van 29 maart 2019. Met deze brief verzoek ik u dit plan van aanpak tot uitvoering te brengen. Voor de uitvoering van de opdracht 'Onderzoeksagenda ME/CVS' is € 391.000 beschikbaar. De jaarlijkse verdeling is als volgt (conform uw liquiditeitenprognose):

2019: € 196.000  
2020: € 195.000

Verder verzoek ik u in de eerstvolgende (voortgangs)rapportage deze opdracht zowel inhoudelijk als financieel op te nemen. Ik zal uw meerjarige uitgaven- en verplichtingenplafond verhogen voor deze opdracht. U ontvangt hierover een aanvullend schrijven op mijn brief van 14 december 2018, kenmerk 1448985-184281-BPZ, inzake de goedkeuring Jaarplan en begroting 2019. Tevens zijn de werkafspraken planning & control VWS, NWO en ZonMw van toepassing.

Hoogachtend,

de minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport,  
namens deze,  
de directeur-generaal Volksgezondheid,

mw. drs. A. Berg

*Correspondentie uitsluitend  
richten aan het retouradres  
met vermelding van de  
datum en het kenmerk van  
deze brief.*

## Internationale veldrapportage ME/CVS

Sabine de Jong, Programma manager ZonMw  
28 maart 2020

### Inleiding

Hier leest u de resultaten van een kortlopend kwalitatief onderzoek bestaande uit een vragenlijst met 26 vragen onder internationale onderzoekers over onderzoek naar ME/CVS. De onderzoeksresultaten zijn vergaard in de periode 1-18 maart. In totaal heeft ZonMw 58 onderzoekers aangeschreven, waarvan 23 onderzoekers in dit tijdbestek hebben gereageerd.

De resultaten van de enquête zijn geanonimiseerd en staan hieronder samengevat. In blokhaken is achter ieder kopje de corresponderende enquêtevraag aangegeven; ten behoeve van de leesbaarheid van dit document is de volgorde van de 26 vragen iets aangepast (vraag 1, 2 en 3 betroffen vragen over de respondent zelf en zijn derhalve niet opgenomen in deze samenvatting).

De getallen tussen haken () geven aan hoeveel respondenten dit antwoord hebben gegeven, waarna die resultaten waar mogelijk nader worden uitgesplitst. Sommige respondenten hebben bij enkele vragen informatie aangedragen die beter paste bij een andere vraag. Deze informatie is dan opgenomen bij die vraag.

Voor de leesbaarheid is deze samenvatting geordend in de volgende vier hoofdthema's:

- Soort onderzoek
- Onderzoekspopulatie en subgroepen
- Data & Methode
- Onderzoeksorganisatie

## Soort onderzoek

### Type onderzoek [Q5]

Als onderzoekers moeten kiezen voor het type ME/CVS onderzoek dat het best nu gestart kan worden noemen zij:

- Fundamenteel/mechanistisch onderzoek (12);
- Longitudinale studies met goed gedefinieerde groepen patiënten (6) en het aanleggen van datasets (12) en/of ander epidemiologisch onderzoek (5);
- Klinische studies (6), waarin biomarkers kunnen worden geïdentificeerd (3);
- Replicatie studies (3);
- Onderzoek naar behandeling om de belangrijkste symptomen te verlichten (2);
- Vergelijking van hoe in verschillende landen ME/CVS wordt gediagnosticeerd, om vergelijkbaarheid van onderzoeksresultaten te vergroten (1).

### Discipline [Q6]

Veel onderzoekers benadrukken het belang een multidisciplinaire insteek (12). Als ze een disciplinaire voorkeur moeten geven dan is dat voor onderzoek vanuit de:

- Immunologie (12);
- Neurologie (12), waaronder valt: beeldvormend hersenonderzoek (3);
- Celbiologie (cellulaire energiehuishouding) (9);
- Cardiologie (7);
- Microbiologie (5);
- Genetica (4), of andere “omics”-aanpak (2);
- Virologie (1);
- Fysiotherapie (1).

### Betrokken lichaamssystemen [Q7]

Veel onderzoekers benadrukken dat ME/CVS onderzocht moet worden als multisysteem aandoening (8), waarmee onderzoekers vanuit hun eigen rationale aan de slag moeten gaan (1). Zij achten de volgende lichaamssystemen relevant om te onderzoeken bij ME/CVS:

- Immuunsysteem (13);
- Autonoom en centraal zenuwstelsel (12), en de hersenen (4);
- Cardiovasculair systeem (6);
- Maag-darmstelsel (5);
- Neuroendocrien systeem (5);
- Cellulaire energie huishouding (3);
- Bindweefsel (1);
- Genetica (1).

### Pathofysiologisch onderzoek [Q8]

Om de pathofysiologie van ME/CVS beter te begrijpen raden onderzoekers deze onderzoekslijnen aan:

- Celonderzoek, waaronder onderzoek naar de cellulaire energie huishouding (bv in de mitochondriën) (11), of naar het functioneren van ion-kanalen (2). Dit kan in provocatiestudies (oproepen van PEM) (4). Cellulair onderzoek kan meegenomen worden in longitudinaal onderzoek (2);
- Onderzoek naar (chronische) immuun-activatie (7) of neuro-inflammatie (4);
- Beeldvormend onderzoek van de hersenen om verstoringen in het hersenmetabolisme te onderzoeken (4);
- Onderzoek van het microbioom (3);
- Onderzoek naar een klinisch relevante biomarker (2);
- Onderzoek naar een (epi)genetische grondslag van ME/CVS (2), de invloed van omgevingsfactoren (2), of onderzoek naar een virale oorzaak (1);
- Onderzoek naar comorbiditeiten (1) of onderzoek voor het definiëren van subgroepen (1);

- Onderzoek naar orthostatische intolerantie (1);
- Onderzoek naar anatomische afwijkingen in de cervicale gebied van de ruggengraat (1).

### **Onderzoek naar diagnose [Q9]**

Voor het bevorderen van een goede diagnose vinden onderzoekers dat er onderzoek verricht moet worden naar:

- Een betere beschrijving van ME/CVS (3), met diagnostische criteria die gericht zijn op inspanningsintolerantie (1);
- Goede diagnostische middelen (2), zoals:
  - Scoringssystemen (1);
  - Fysiologische testen (10) op basis van een biomarker (8), bv testen die:
    - het functioneren van het immuunsysteem onderzoeken (4);
    - energiehuishouding in de cellen onderzoeken (1);
    - een specifiek symptoom vast te stellen, zoals “brain fog”(1);
    - DNA methyleringsprofielen onderzoeken (1);
    - Het functioneren van cellulaire ion-kanalen onderzoeken (11).

Voor het ontwikkelen van fysiologische testen zou gebruik gemaakt kunnen worden van celonderzoek waarbij serum van mensen met ME/CVS en dat van gezonde controles is verruild (1).
- Subgroepen binnen de ME/CVS populatie (3) en comorbiditeiten van ME/CVS (1);
- Longitudinaal onderzoek waarbij lichaamsmateriaal wordt verzameld (1) of ander epidemiologisch onderzoek (1);
- Pathogenen of microboom-componenten specifiek voor ME/CVS met negatieve gezondheidseffecten (1).

### **Onderzoek naar behandeling [Q10]**

Eén onderzoeker stelt dat om behandeling te verbeteren eerder verrichte klinische trials onderzocht zouden moeten worden, om te begrijpen waarom sommige participanten beter op therapieën reageren dan anderen (1). Sommige onderzoekers menen dat er geen onderzoek naar specifieke therapieën plaats zou moeten vinden, voordat de oorzaak van ME/CVS begrepen is (2). Andere onderzoekers raden aan therapieën te ontwikkelen gericht/gebaseerd op:

- Immunologische afwijkingen (autoimmunitet, allergie) (8);
- Het remmen van ontstekingsreacties (anti-viraal, neurinflammatie) (3);
- Mitochondriale afwijkingen (1) en/of oxidative stress (1);
- Stimulatie van de hersenzenuwen (1);
- Een micro-biologische oorzaak (1);
- Afwijkingen in neurodynamische processen (1) en/of het verhelpen van orthostatische intolerantie (1);
- Low Dose Naltrexone (LDN) (1);

Ook zou gekeken kunnen worden of bepaalde subgroepen meer baat hebben bij specifieke behandelingen dan andere (1). Onderzoek naar biomarkers voor het onderscheiden van subgroepen zou de behandeling van patiënten kunnen verbeteren (1).

Onderzoekers menen verder dat de behandeling van ME/CVS verbeterd kan worden door kritisch onderzoek te verrichten naar hoe patiënten gediagnosticeerd en behandeld worden (1), waaruit wellicht blijkt dat multidisciplinaire rehabilitatie centra waarin kliniek en onderzoek samenkomen een goede manier zijn voor het bevorderen van onderzoek (1).

### **Op de korte termijn [Q11]**

Sommige onderzoekers geven aan dat op de korte termijn onderzoek niet veel kan betekenen voor ME/CVS patiënten, omdat eerst de onderliggende oorzaak van ME/CVS uitgezocht moet worden (3). Wel zou een verandering van attitude in de zorg snel tot verbetering kunnen leiden (1). Andere onderzoekers menen dat met name geneesmiddelenontwikkeling op korte termijn de kwaliteit van leven van mensen met ME/CVS zou kunnen verbeteren. Zij noemen:

- Klinische studies (7): gericht op het immuunsysteem (1) of therapieën bekend vanuit gerelateerde aandoeningen (2);

- Klinische studies voor het optimaliseren van de behandeling van de belangrijke symptomen (2), zoals: orthostatische intolerantie (1), 'brain fog' (1) en Post Exertional Malaise (1);
- Epidemiologische studie van behandelingen die (al) werkzaam zijn (1).

Verder noemden onderzoekers de volgende soorten onderzoek als meest veelbelovend op de korte termijn:

- Het ontwikkelen van diagnostische testen (2);
- Betere karakterisering van patiënten, op basis van een gedetailleerde analyse van hun medische voorgeschiedenis (1);
- Het verbeteren van 'cytokine en mitochondriale gezondheid' (1).

Tot slot noemen onderzoekers onderzoek naar:

- Het aanpassen van energieverbruik ('pacing') (1);
- Fysiotherapie gericht op het behandelen van zwak bindweefsel (1) of gericht op neurodynamische afwijkingen (1);
- Rehabilitatie programma's (1).

## Onderzoekspopulatie en subgroepen

### Definitie onderzoekspopulatie [Q12]

Eén van de problemen bij het verrichten van onderzoek naar ME/CVS is hoe de onderzoekspopulatie afgebakend moet worden. De ME/CVS populatie valt volgens sommige onderzoekers nog niet goed te definiëren (2), onder andere omdat er nog geen biomarkers voor ME/CVS bestaan (1). Eén respondent meent dat patiënten, onderzoekers en overheid samen moeten afspreken hoe de te onderzoeken populatie moet worden afgegrensd (1).

Onderzoekers hebben verschillende ideeën over hoe inclusie in studies tot stand gebracht moet worden. Onderzoekers stellen voor patiënten te includeren:

- Op basis van de juiste inclusie criteria (6) (zie volgende paragraaf voor *welke* inclusiecriteria);
- Via eigen score-systemen (/schalen) (1);
- Op basis van een uitgebreide klinische beoordeling, die het mogelijk maakt subgroepen te onderscheiden (1). Zo kunnen fenotypische subsets zichtbaar gemaakt worden (1). Relevante subgroepen zijn:
  - Huisgebonden patiënten (1);
  - < 5 jaar ziek (1);
  - Multiplex families (1);
  - Identieke tweelingen (1).

Onderzoekers hebben ook ideeën over wie of waar de klinische beoordeling van patiënten moet plaatsvinden:

- In gespecialiseerde klinieken (1);
- Steeds door dezelfde clinicus (1);
- Door klinici met klinische én ME/CVS ervaring (1);
- Ondersteund door EMERG klinici (1).

Bij inclusie dienen de volgende data te worden verzameld:

- Geslacht (1);
- Leeftijd (1);
- Duur van de ziekte (1);
- Gebruikte medicatie (1);
- Seizoen van afname van test of biologisch monster (1);
- Geografisch gebied (1).

Het afnemen van een biologisch monster moet altijd gecombineerd worden met een symptoom-vragenlijst (1) en data dienen opgeslagen te worden volgens het 'common data systeem elements'-systeem van de NIH (1).

### Inclusiecriteria [Q13]

Onderzoekers raden aan de volgende inclusiecriteria te gebruiken:

- Canadian Consensus Criteria (CCC) (12);
- Criteria van de Institutes of Medicine (IOM) (6), want CCC en ICC vangen niet goed het belang van orthostatische intolerantie (1);
- International Consensus Criteria (ICC) (4);
- Fukuda criteria (2), of Fukuda plus orthostatische intolerantie (1);
- In onderzoek bij kinderen: criteria zoals beschreven in Jason et al. 2006 (1);
- Inclusie gebaseerd op inspanningsintolerantie, cognitieve achteruitgang, slaapproblemen (1).

### Post Exertional Malaise (PEM)/ Post-exertional Neuroimmune Exhaustion (PENE) [Q15]

PEM speelt volgens veel onderzoekers een belangrijke rol in het stellen van de diagnose ME/CVS (16). Volgens sommigen van hen is PEM zelfs hét onderscheidend criterium op basis waarvan de diagnose gesteld ME/CVS mag worden (6), terwijl anderen PEM als symptoom maar beperkt bruikbaar vinden in de diagnose (1). Eén onderzoeker gebruikt PEM als maat voor het meten van de mate van ernst van ME/CVS (1).



Twee onderzoekers stellen dat PEM een belangrijke rol speelt in provocatiestudies (2), terwijl één onderzoeker meent dat het opwekken van vermoeidheid door inspanning onacceptabel is in onderzoek met ME/CVS patiënten (1).

### **ME/CVS subgroepen [Q16]**

Sommige respondenten menen dat onderzoek zich (nog) niet zou moeten richten op ME/CVS subgroepen (3), maar dat onderzoek met voldoende statistische kracht die relevante subgroepen eerst nog moet aanwijzen (1). De meeste onderzoekers raden echter wel aan onderzoek te richten op specifieke subgroepen (13), omdat wat nu onder ME/CVS verstaan wordt waarschijnlijk niet naar één onderliggende aandoening verwijst (1). De volgende subgroepen worden als relevant onderscheiden:

- Meest ernstig zieken (6);
- Kinderen (4);
- Goed reagerend op behandelingen van verschillende aard (2), bv op behandeling van depressie, angsten, slaap, pijn; anti-viraal; hemodynamische geneesmiddelen; Ampligen; aminozuurinfusies; stimulantia (1);
- Familiegeschiedenis met ME/CVS, Fibromyalgie, auto-immuunziekten of vergelijkbare aandoeningen (2);
- Eerste 6 maanden ziek (1);
- Plotseling verschijnen van eerste symptomen (vs meer gradueel beloop) (1);
- Leeftijd van het verschijnen van eerste symptomen (1);
- (Specifieke) comorbiditeiten (vs geen comorbiditeiten) (1).

### **Comorbiditeiten [Q18]**

Onderzoekers achten de volgende comorbiditeiten relevant voor ME/CVS onderzoek:

- Afwijkingen in het autonome zenuwstelsel (8), waarbij specifiek genoemd worden:
  - Posturaal Orthostatisch Tachycardie Syndroom (POTS) (3);
  - Orthostatische intolerantie/Neuraal Gemedieerde Hypotensie (4);
  - Cardiovasculaire afwijkingen (1);
- Maag-darm aandoeningen (7), waaronder Irritable Bowel Syndrome (6);
- Fibromyalgie (6);
- Collageen aandoeningen (4), waaronder:
  - Joint Hypermobility Syndrome (2);
  - Ehlers Danlos syndroom (1);
- Auto-immuun aandoeningen (4), waaronder de ziekte van Hashimoto (1);
- Psychologische/psychiatrische aandoeningen (4), meer specifiek:
  - Depressie (volgend op ME/CVS) (1);
  - Onverklaarde angsten (1);
- Allergieën/mestcel gemedieerde afwijkingen (3);
- Endocriene aandoeningen, zoals de ziekte van Hashimoto (1);
- Migraine (2);
- Afwijkingen in het cranio-cervicale gebied (1);
- Afwijkingen in het slaapritme (1);
- Chronische pijn aandoeningen in het algemeen (1);
- Endometriose (1) of menstruele verstoringen (1);
- Multiple chemical sensitivity syndrome (1);
- Neurodynamische afwijkingen (1);
- Neurologische achteruitgang: gevoelig voor licht, geluid, aanraking (1);
- Osteoporose, osteoarthritis (1);
- 'Sommige soorten' kanker (1).

## Data & Methode

### Testen op ME/ CVS [Q14]

In onderzoek naar ME/ CVS raden onderzoekers aan de volgende testen te gebruiken:

- Laboratorium testen om andere aandoeningen uit te sluiten (4), zoals: FBC, ESR, CRP, Auto-immuun profiel, U&Es, LFTs, T4, TSH, ferritin, anti-TTG antilichamen voor glutenallergie en serum immunoglobulinen (1);
- Reactie op orthostatische stress (3), eventueel gecombineerd met extracraniale Doppler van cerebrale bloedcirculatie (1);
- Eigen testen (2);
- Testen voor:
  - ion-kanaal functioneren (1);
  - virussen (1);
  - immuun markers (1);
  - 'bepaalde biochemische factoren' (1);
- DSQ-2 Cure ME Biobank vragenlijsten (1);
- Conditie meetinstrumenten als 'Biostrap' waarbij vergaarde data worden vastgelegd als NIH common data elements (1).

### Aanpassen methode ernstigst zieken [Q17]

De inclusie van huisgebonden patiënten wordt door bijna alle onderzoekers als belangrijk ervaren. Huisgebonden patiënten kunnen echter niet naar de kliniek komen om geïnccludeerd te worden in onderzoek en daarom dreigt de ernstigst aangedane groep patiënten met ME/ CVS buiten onderzoek te vallen. Eén respondent gaf aan dat buiten de kliniek nooit adequaat getest kan worden op ME/ CVS (1). Andere onderzoekers vertrouwen wel op inclusie buiten evaluatie in de kliniek om en gaven aan dat zij de volgende aanpassingen in hun onderzoekprotocollen opnamen, om deelname van alle ME/ CVS patiënten mogelijk te maken:

- Het beperken van het aantal testen bij bezoek aan de kliniek (2);
- Post-verstuurde monsters om huisbezoeken te vermijden (2);
- Online data collectie (1);
- Een 'smart vest' of digitale markers (1);
- Het betrekken van mantelzorgers om data te vergaren (1);
- Huisbezoeken voor het afnemen van biologische monsters (8). Hierbij zou gebruik gemaakt kunnen worden van:
  - Onderzoeksbussen (2);
  - Draagbare testen (1).

Hiernaast zijn de volgende methodologische overwegingen relevant voor toekomstig onderzoek:

- Venesectie is lastig bij ME/ CVS patiënten vanwege 'peripheral vascular collapse' (1).
- Het is moeilijk geschikte controle groepen te vinden voor huisgebonden patiënten (gematched in leefstijl), dus is het raadzaam onderzoek te beperken tot ex vivo/in vitro analyses (1).

### Big data [Q19]

Veel onderzoekers zijn van mening dat een big data aanpak gewenst is in ME/ CVS onderzoek (12). Het is hierbij belangrijk gevalideerde en gestandaardiseerde methoden te gebruiken (3), bv gebruik makend van de NIH common data elements voor beschrijvingen (2).

Andere onderzoekers vinden een big data aanpak nu niet verstandig (6). Tot er een biomarker voor ME/ CVS is (2) moet gewerkt worden met kleinere (maar  $n > 100$ ) goed gekarakteriseerde cohorten (1).

### Hergebruik van onderzoeksdata [Q20]

Op de vraag of onderzoekers onderzoeksdata uit ouder onderzoek hergebruiken antwoorden onderzoekers:

- Ja (15), maar data moeten gestandaardiseerd om hergebruik beter mogelijk te maken (1);
- Nee (3);

- In biobanken (2).

## Onderzoeksorganisatie

### Historische ontwikkelingen in ME/CVS [Q23]

Op basis van ontwikkelingen in ME/CVS onderzoek zijn dit de belangrijkste punten om in het achterhoofd te houden bij het opzetten van nieuw onderzoek:

- Hoe de diagnose ME/CVS wordt vastgesteld heeft invloed op het onderzoek naar ME/CVS (4). Men dient zich bewust te zijn dat casus beschrijvingen binnen en tussen studies kunnen verschillen en bovendien in de tijd veranderen, wat consequenties heeft voor het vergelijken van resultaten tussen studies (1).
- Het IOM rapport (2) en de aanpak van NIH onderzoek (1) kunnen richting geven aan hoe nieuw onderzoek wordt ingericht.
- Onderzoekers waarschuwen voor kwakzalverij en noemen hierbij microbiom-onderzoek (2), en psychologisch onderzoek (en/of GET) (2) bij ME/CVS. Inspanningstesten moeten vermeden worden (1).
- Er is behoefte aan grote studies om statistisch relevante resultaten te verkrijgen en daarbij onderzoekssubjecten te onderscheiden op basis van leeftijd, geslacht, soort start/voorgeschiedenis van de aandoening, ziekteduur, comorbiditeiten, mate van ernst (2)
- Er zijn geen pathogenen gevonden in ME/CVS bloedmonsters die ME/CVS verklaren (1).
- Observaties in de kliniek moeten het uitgangspunt te zijn voor het opzetten van onderzoek; daar zijn bv orthostatische intolerantie en bindweefsel-problemen belangrijke observaties (1).
- Het is belangrijk patiënten geen valse hoop te geven, zoals (niet-geslaagde) trials in het verleden wel gedaan hebben (1).
- Onderzoeksresultaten laten afwijkingen in de energie huishouding van cellen zien. Dit verklaart convergentie tussen verschillende soorten cellen (immuun-, darm-, spier-, en hersencellen) (1).

### Patiënten participatie [Q24]

Alle onderzoekers betrekken patiënten op één of andere wijze bij hun onderzoek, maar de mate van betrokkenheid verschilt sterk: sommige onderzoekers spreken van patiënt-betrokkenheid als patiëntgegevens uit de kliniek onderzocht worden (retrospectief onderzoek), terwijl in ander onderzoek patiënten zij-aan-zij samenwerken met onderzoekers. Dit is in (min of meer) oplopende volgorde de mate van betrokkenheid die onderzoekers vanuit hun eigen onderzoek aangeven:

- Alleen bestaande gegevens van patiënten worden gebruikt: in retrospectief onderzoek (1);
- Onderzoekers informeren patiënten over onderzoek dat gedaan wordt (2);
- Patiënten zijn betrokken als onderzoekssubjecten: in cohort studies (2) waarin ze biomateriaal leveren (2);
- Patiënten hebben een formele rol in patiëntenpanels (3) en geven daarin feedback op onderzoek(-protocollen) (2), bv over de belasting van patiënten in voorgesteld onderzoek (1);
- Onderzoekers delen onderzoeksgegevens met patiënten (2);
- Onderzoekers overdenken hun onderzoek 1-op-1 met patiënten (3);
- Patiënten hebben een rol in het onderhouden van het onderzoeksnetwerk (2) of helpen bij het ophalen van onderzoeksgelden (1);
- Patiënten werken zij aan zij met onderzoekers (2).

Eén onderzoeker raadt aan gebruik te maken van “Involve online” (<https://www.invo.org.uk/>); het Britse overheidsprogramma voor het vormgeven van betrokkenheid van burgers bij sociaal wetenschappelijk en gezondheidsonderzoek (1).

### Multidisciplinair onderzoek [Q21]

Om multidisciplinair onderzoek te stimuleren raden onderzoekers aan samen te werken:

- Met andere onderzoeksgroepen in het land (4);
- Met andere onderzoeksgroepen in de wereld (2);
- Met belangengroeperingen (1);
- Met onderzoekers uit andere disciplines voor het inbrengen van een ‘frisse blik’ (2);
- Op conferenties en andere bijeenkomsten (1).

Deze samenwerkingsverbanden kunnen gestimuleerd worden door alleen subsidieaanvragen van samenwerkingsverbanden te honoreren (3). Sommige onderzoekers menen dat je daarbij moet streven naar meerdere kleine interdisciplinaire teams (1), terwijl anderen juist menen dat onderzoek het best verricht kan worden in één centrale 'hub' (1). Klinische onderzoekscentra zouden de dialoog tussen onderzoekers en klinici kunnen bevorderen, wat tot een betere interpretatie van onderzoeksgegevens zou kunnen leiden (1).

Qua samenstelling van multidisciplinaire teams raden onderzoekers de volgende combinaties aan:

- Jongere en oudere onderzoekers, klinici en patiënten (1);
- Neurologen, immunologen en celbiologen (1);
- Bioinformatici, statistici, biologen en klinici (1).

Tot slot zou multidisciplinaire samenwerking bevorderd kunnen worden door:

- Het in subsidievoorwaarden verplichtstellen van het delen van data (1);
- Het mogelijk maken van lange auteurslijsten (1). Hierbij wordt een voorbeeld gegeven vanuit de genetica waar artikelen soms meer dan 100 co-auteurs noemen.

### **Betrekken (jonge) onderzoekers [Q25]**

Onderzoekers hebben de volgende ideeën voor het betrekken (en behouden) van (jonge) onderzoekers voor ME/CVS onderzoek:

- Het organiseren van constante financiële ondersteuning (8), of ondersteuning voor ten minste 3 jaar (1).
- Het aan-/betrekken van promotiestudenten of zelfs master studenten (4), of het alleen financieren van promotieonderzoek (1).
- Het benadrukken dat ME/CVS een spannend onderzoeksveld is, omdat er nog weinig over bekend is (3).
- Junior onderzoekers in contact brengen met patiënten (2) of het stimuleren van samenwerking tussen (junior) onderzoekers en onderzoekers die zelf ME/CVS hebben (1).
- Het maken van een verbinding tussen ME/CVS en andere onderzoeksgebieden, zodat onderzoekers met verschillende profielen geschikt zijn voor het doen van onderzoek naar ME/CVS (2).
- Het behandelen van ME/CVS in het medisch en/of psychologisch curriculum (1) en/of het overtuigen van de medische professie dat ME/CVS een echte aandoening is (1).
- Het verplicht stellen van jonge onderzoekers als co-principal of principal investigator (1).
- Universitaire promotiecommissies dwingen om ME/CVS onderzoek te waarderen (deze onderzoeker meent dat hier nu vaak op wordt neergekeken) (1).
- Het organiseren van nationale en internationale conferenties van hoge kwaliteit (1).

### **Internationale samenwerking [Q4]**

Onderzoekers werken samen op het onderwerp ME/CVS in de volgende samenwerkingsverbanden:

- Invest in ME (UK) (2);
- EMERG (2);
- Open Medicine Foundation centre (2);
- IACFS/ME (1);
- ICanCME (Canada) (1);
- Centers of excellence for ME/CFS funded by NIH (1);
- UK ME/CFS research collaborative /Action for ME (1);
- Quadram Institute: virome studies (1);
- UK ME/CFS Biobank (1).

Ook zijn er samenwerkingsverbanden met specifieke onderzoekers en op comorbiditeitsonderwerpen genoemd.

### **Samenwerking met Nederlandse onderzoekers [Q22]**

Onderzoekers geven aan in principe open te staan voor samenwerking met Nederlandse onderzoekers, mits dit goede onderzoekers of onderzoeksgroepen zijn (op basis van publicatielijst en reputatie). Genoemd worden:

- Prof dr Aletta Kraneveld;
- Prof dr. Hans Westerhoff;
- Prof Johannes van Lieshout;
- Dhr. Frank Twisk;
- Radboud Universiteit Nijmegen;
- Erasmus Universiteit Rotterdam.

**Refereren onderzoeksvoorstellen [Q26]**

Veel onderzoekers (18) zijn bereid om als referent op te treden in de beoordeling van onderzoeksvoorstellen in een toekomstig onderzoeksprogramma ME/ CVS.

## **Bijlage D: Samenvatting advies ME/ CVS Gezondheidsraad & aanbevelingen richting wetenschappelijk onderzoek**

# ME/CVS

Nr. 2018/07

## Samenvatting

---

Gezondheidsraad





ME/CVS is een ernstige chronische ziekte, die het functioneren en de kwaliteit van leven van mensen die eraan lijden substantieel beperkt. Patiënten met ME/CVS strijden al jaren voor erkenning en betere behandeling van hun aandoening. Naar aanleiding van een burgerinitiatief heeft de Tweede Kamer de Gezondheidsraad gevraagd inzicht te geven in wat er wetenschappelijk bekend is over de ziekte en welke ontwikkelingen daarin te verwachten zijn. De Commissie ME/CVS heeft zich hierover gebogen. In deze commissie hadden zowel deskundigen uit diverse vakgebieden als vertegenwoordigers van patiënten zitting en waren uiteenlopende visies op ME/CVS vertegenwoordigd.<sup>a</sup>

### **De ziekte: verschijnselen, ontstaan en diagnose**

Mensen met ME/CVS kampen met een aanzienlijke en langer dan zes maanden durende vermindering van het vermogen om maatschappelijke en persoonlijke activiteiten te onder-

nemen op het niveau dat voor de ziekte gebruikelijk was. Ze lijden aan een ernstige vermoeidheid, die niet veroorzaakt wordt door inspanning en niet aanzienlijk vermindert door rust. Een kleine lichamelijke of geestelijke inspanning kan al leiden tot verergering van de klachten. Vrijwel alle patiënten hebben een verstoorde slaap. Ook komen neuro-cognitieve problemen (concentratie, herinneren, begrijpen) en orthostatische intolerantie (zoals duizeligheid, misselijkheid, hoofdpijn, zwakte) veel voor. Daarnaast kunnen onder andere pijn, koorts en verhoogde gevoeligheid optreden.

De commissie stelt vast dat over het ontstaan van de ziekte nog weinig met zekerheid bekend is. Verschillende lichaamssystemen kunnen erbij betrokken zijn, zoals het immuunsysteem, het metabole systeem, het cardiovasculaire systeem, het centrale zenuwstelsel, het neuro-endocriene systeem, het microbioom en het genoom. ME/CVS wordt daarom een ‘multisysteemziekte’ genoemd. Hoe de betrokken systemen precies op elkaar inwerken bij

ontstaan en voortbestaan van ME/CVS is niet duidelijk. Ook kan het zijn dat er verschillende ziekten schuilgaan onder de noemer ME/CVS.

De diagnose ME/CVS wordt gesteld aan de hand van symptomen. Er bestaat in de wetenschappelijke literatuur geen overeenstemming over de criteria die daarbij zouden moeten gelden. De commissie vindt dat de diagnostische criteria die in 2015 werden voorgesteld door het *Institute of Medicine* (thans: *National Academy of Medicine*) voor de praktijk voorlopig een goed handvat bieden.

Net als over het ontstaan is over het vóórkomen en het verloop van de ziekte weinig met zekerheid te zeggen. Vermoedelijk zijn er in Nederland 30.000 tot 40.000 patiënten met ME/CVS, waarvan het merendeel vrouw is. Hun kans op volledig herstel is gering.

### **Behandeling van ME/CVS**

Behandeling van ME/CVS kan niet gericht zijn op de aanpak van de oorzaken van de ziekte, bij

<sup>a</sup> Commissielid Wijbenga formuleerde een minderheidsstandpunt waarin hij op een aantal punten afstand neemt van het advies (zie bijlage A).



gebrek aan goed inzicht daarin. Wel is het soms mogelijk de symptomen van de ziekte te verlichten. Van belang is dat arts en patiënt samen de mogelijkheden daartoe verkennen. Zo kunnen patiënten baat hebben bij geneesmiddelen die bijvoorbeeld de slaap verbeteren, de pijn verminderen of de beweeglijkheid van de darmen gunstig beïnvloeden. Ook cognitieve gedragstherapie (CGT) is een te overwegen behandelingsoptie, zo vindt de meerderheid van de commissie. Vier commissieleden nemen een ander standpunt in. Zij wijzen erop dat veel patiënten met ME/ CVS negatieve ervaringen hebben met de therapie en hebben bezwaar tegen de vorm van CGT die in Nederland bij ME/ CVS wordt toegepast.

### ME/ CVS in de praktijk

Veel artsen koesteren vooroordelen over de ziekte ME/ CVS en over de patiënten die eraan lijden. Zij zijn geneigd de ziekte psychisch te duiden. Het gevolg is dat patiënten geen empathie ervaren van hun arts en zich niet serieus genomen voelen, wat hun gezondheid niet ten

goede komt en hun sociale isolement versterkt. Uit een enquête van de ME/ cvs Vereniging komt naar voren dat 75% van de patiënten de kwaliteit van de zorg een dikke onvoldoende geeft. Ook bij de beoordeling van aanspraken op inkomens-, zorg- en andere voorzieningen ervaren patiënten regelmatig problemen, doordat de beperkingen van hun functionele mogelijkheden niet erkend worden. Dit vloeit voor een deel voort uit een onjuiste interpretatie van de regels. Het komt voor dat patiënten door het Uitvoeringsinstituut Werknemersverzekeringen (UWV) arbeidsgeschikt worden bevonden, omdat volgens een verzekeringsarts geen lichamelijke afwijking kan worden aangetoond of geen eenduidige diagnose gesteld kan worden. Dat zijn volgens de geldende regels echter geen goede redenen om iemands beperkingen buiten beschouwing te laten. Het gaat het erom dat er sprake is van een consistent geheel van stoornissen, beperkingen en handicaps. De commissie benadrukt nogmaals dat ME/ CVS een ernstige ziekte is, die leidt tot substantiële beperkingen van de functionele mogelijkheden. Verder vindt de commissie

dat een patiënt vrij moet zijn om al dan niet te kiezen voor CGT – of, in Nederland als zelfstandige therapie weinig toegepast, voor *graded exercise therapy* (GET) – als onderdeel van zijn behandeling. CGT en GET zijn bij ME/ CVS niet te beschouwen als naar algemeen medische maatstaven adequate behandelingen waartoe patiënten verplicht kunnen worden. De keuze om af te zien van CGT of GET mag niet leiden tot het oordeel dat de patiënt zijn kans op herstel mist, niet meewerkt aan zijn of haar herstel of verwijtbaar handelt.

### Conclusies en aanbevelingen

Wetenschappelijk onderzoek naar ME/ CVS is noodzakelijk om patiënten beter te kunnen helpen. Intussen is het essentieel dat de diagnose ME/ CVS in de praktijk gesteld wordt, dat de ziekteverschijnselen van patiënten serieus genomen worden en zo goed mogelijk worden behandeld. Ook moeten hun functionele beperkingen volledig erkend worden bij de beoordeling van aanspraken op inkomens- en andere voorzieningen.



De commissie beveelt het volgende aan.

- De minister van VWS geeft de opdracht aan ZonMw voor een langjarig en substantieel onderzoeksprogramma naar ME/ CVS. Het onderzoek zou zich vooral moeten richten op onderbouwing van de diagnose, het ontstaan van de ziekte en de behandeling van ME/ CVS.
- Degenen die verantwoordelijk zijn voor opleiding en bij- en nascholing van zorgverleners zorgen dat in opleiding en scholing aandacht besteed wordt aan de ernstige, chronische multisysteemziekte ME/ CVS en aan wat zorgverleners voor de patiënten met deze ziekte kunnen betekenen.
- De Nederlandse Federatie van Universitaire medische centra (NFU) en de zorgverzekeraars wijzen enkele universitaire medische centra aan die – in samenwerking met patiëntenvertegenwoordigers, andere ziekenhuizen, huisartsen, revalidatiecentra, slaapcentra en andere zorgverleners in de regio – een polikliniek openen voor ME/ CVS, met daaraan gekoppelde zorgnetwerken en onderzoeksgroepen.
- Medische beoordelaars in het kader van arbeidsongeschiktheidsverzekeringen, Wet maatschappelijke ondersteuning, Wet langdurige zorg en Participatiewet erkennen dat ME/ CVS een ernstige ziekte is die gepaard gaat met substantiële functionele beperkingen en beschouwen de keus van een patiënt om geen CGT of oefentherapie te doen niet als ‘niet adequaat herstelgedrag’.



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 en het gezondheids(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

U kunt dit document downloaden van [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl).

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. ME/CVS. Den Haag: Gezondheidsraad, 2018; publicatienr. 2018/07.

Auteursrecht voorbehouden



## 6.1 Conclusies

ME/CVS is een ernstige, chronische multisysteemziekte, die het functioneren en de kwaliteit van leven van mensen die eraan lijden substantieel beperkt. Hoe de ziekte ontstaat is onduidelijk, over hoe de diagnose precies gesteld moet worden is geen wetenschappelijke overeenstemming, een oorzakelijke behandeling is helaas nog niet voorhanden.

Wetenschappelijk onderzoek is noodzakelijk om op deze punten vooruitgang te boeken. Intussen is het essentieel dat de diagnose ME/CVS in de praktijk daadwerkelijk gesteld wordt, aan de hand van één set criteria.

Mede gelet op de ontwikkelingen die internationaal gaande zijn, meent de commissie dat het aanbeveling verdient om hiervoor (ook) in Nederland over te stappen op de door het IOM in 2015 geformuleerde diagnostische criteria. Ze acht het voorts van groot belang dat de ziekteverschijnselen van patiënten met ME/CVS serieus genomen en zo goed mogelijk behandeld worden en dat bij de beoordeling van aanspraken op uitkeringen en voorzieningen hun functionele beperkingen volledig erkend worden.

## 6.2 Aanbevelingen

Wetenschappelijk onderzoek is dringend geboden om te komen tot robuuste kennis over diagnostiek, ontstaan en behandeling van ME/CVS. Nederland heeft in dit opzicht een inhaalslag te maken. ZonMw voerde in de jaren 2005-2010 in opdracht van de minister van VWS een beperkt (€ 1,9 miljoen) programma uit dat uitsluitend gericht was op de ontwikkeling en implementatie van een multidisciplinaire richtlijn en van gedrags-

matige interventies. Ook uit andere bronnen kwam er vrijwel geen geld voor biomedisch onderzoek naar ME/CVS. Het multidisciplinaire onderzoek ter vergroting van het inzicht in de oorzaken en de behandeling van ME/CVS, dat de Gezondheidsraad had aanbevolen,<sup>16</sup> kwam daardoor niet van de grond. Inmiddels zijn echter internationaal, onder andere dankzij subsidies van overheden in de Verenigde Staten, Australië en Noorwegen, aanzienlijke bedragen beschikbaar gekomen en komt het biomedisch onderzoek naar ME/CVS goed op gang. De commissie acht het van groot belang dat Nederland zich bij deze ontwikkeling aansluit en dat ook Nederlandse onderzoekers hun bijdrage leveren aan de internationale ontwikkeling van kennis over ME/CVS. Dit kan bijdragen aan een evenwichtige benadering van de mogelijke oorzaken en gevolgen van de ziekte in Nederland, waar tot nu toe de psychosomatische invalshoek op de voorgrond stond. De commissie komt zo tot haar eerste aanbeveling:

### 1. Aan de minister van VWS

*Verschaf ZonMw de opdracht tot het uitvoeren van een substantieel en langjarig onderzoeksprogramma ME/CVS dat prioriteit geeft aan, maar niet noodzakelijkerwijs beperkt is tot:*

- *onderzoek dat kan leiden tot een betere onderbouwing van de diagnose ME/CVS (en eventuele subdiagnoses);*
- *onderzoek naar het ontstaan van ME/CVS;*
- *onderzoek naar de behandeling van ME/CVS.*





De commissie meent dat Nederland in een goede positie verkeert om een bijdrage te leveren aan de noodzakelijke betere onderbouwing van de diagnose ME/CVS en eventuele subdiagnoses door middel van langlopend epidemiologisch onderzoek in gemengde populaties van voldoende omvang, zodat potentiële diagnostische kenmerken met voldoende statistisch onderscheidingsvermogen gerelateerd kunnen worden aan relevante uitkomsten. Aanvullende steekproeven uit populaties van patiënten met ernstige ME/CVS zullen waarschijnlijk nodig zijn. Alle kenmerken die figureren als diagnostische criteria in de verschillende casusdefinities van ME/CVS zullen in dit onderzoek moeten worden meegenomen. Gegevens over prevalentie, incidentie, ziektelast en verloop van ME/CVS – gedefinieerd op grond van verschillende diagnostische criteria, in een Nederlandse populatie – zijn belangrijke bijproducten van dit onderzoek.

Het onderzoek naar het ontstaan van ME/CVS kan veel verschillende vormen aannemen. Het zal gedeeltelijk plaats kunnen vinden op basis van de gegevens en lichaamsmaterialen die in het epidemiologisch onderzoek verzameld worden. Daarnaast zal er aandacht moeten zijn voor de studie van zeer ernstige gevallen van ME/CVS ('extreme phenotypes') die tot nu toe in het algemeen niet onderzocht zijn. Het onderzoek zal gedeeltelijk kunnen bestaan uit replicatie-onderzoek; de commissie meent dat daaraan bij de huidige stand van zaken veel behoefte is.

De behoefte aan nieuwe behandelingsopties is urgent. Om onderzoekspopulaties van voldoende omvang te bereiken zal in de regel door vele centra, in Nederland en elders, moeten worden samengewerkt. Speciale aandacht zal moeten uitgaan naar de patiënten met ernstige ME/CVS. Onderzoekers zullen in samenwerking met patiëntenorganisaties moeten trachten deze patiënten te benaderen.

Het spreekt voor de commissie vanzelf dat patiënten met ME/CVS en hun naasten en belangenbehartigers een belangrijke, actieve rol behoren te spelen in inrichting en uitvoering van het ZonMw-programma. Gelet op de diversiteit binnen de patiëntengroep vergt de wijze waarop de inbreng van het patiëntenperspectief gestalte krijgt, serieuze aandacht, zowel van ZonMw als van de patiëntenvertegenwoordigers.

Maar het is duidelijk dat er meer nodig is dan wetenschappelijk onderzoek. De commissie is ervan overtuigd dat de zorg voor patiënten met ME/CVS in Nederland hier en nu beter kan én moet. Een eerste vereiste daarvoor is dat vooroordelen en onwetendheid die nu te veel zorgverleners in hun contact met patiënten met ME/CVS parten spelen, worden weggenomen. Opleiding en bij- en nascholing hebben daaraan een belangrijke bijdrage te leveren. De commissie formuleert haar tweede aanbeveling dan ook als volgt:



## 2. Aan de verantwoordelijken voor opleiding en bij- en nascholing van zorgverleners in Nederland

*Besteed in opleiding en bij- en nascholing van artsen en andere zorgverleners aandacht aan de ernstige, chronische multisysteemziekte ME/CVS en aan wat zij voor de patiënten met deze ziekte kunnen betekenen.*

Als centra voor de opleiding van basisartsen spelen de universitair medische centra (umc's) in de verbetering van de zorg voor patiënten met ME/CVS een essentiële rol. Maar er zijn ook andere manieren waarop zij de noodzakelijke kwaliteitsverbetering kunnen stimuleren. Dankzij substantiële publieke investeringen hebben de umc's zich de afgelopen decennia kunnen ontwikkelen tot 'academische motoren voor onderzoek en innovatie in de gezondheidszorg'.<sup>89</sup> Die bijzondere positie brengt verplichtingen met zich mee, in het bijzonder wanneer het gaat om groepen patiënten die elders in de gezondheidszorg nog niet de zorg krijgen die zij nodig hebben. De commissie beveelt op grond hiervan aan:

## 3. Aan de Nederlandse Federatie van Universitair medische centra en de landelijke zorgverzekeraars

*Wijs enkele umc's aan, goed verspreid over het land, die – in samenwerking met patiëntenvertegenwoordigers, andere ziekenhuizen, huisartsen, revalidatiecentra, slaapcentra en andere zorgverleners in de regio – een*

*polikliniek openen voor ME/CVS, met daaraan gekoppelde zorgnetwerken en onderzoeksgroepen.*

De commissie is ervan overtuigd dat het mogelijk is om de kwaliteit van de zorg voor patiënten met ME/CVS naar een hoger plan te tillen, ook als van grote wetenschappelijke doorbraken nog geen sprake is. Zij baseert deze overtuiging op eigen ervaringen, als patiënt, naaste en zorgverlener. De basis van een goede behandeling is een goed diagnostisch onderzoek dat de patiënt vertrouwen inboezemt: een gedegen medisch onderzoek, inclusief een uitgebreide en gedetailleerde anamnese, en aanvullend onderzoek. Veel patiënten hebben een lange, frustrerende zoektocht doorgeemaakt voor zij een arts vonden die goed naar hen luisterde en die ervaring had met patiënten met ME/CVS én de positieve attitude die nodig is om hen adequaat te behandelen en begeleiden. De commissie denkt dat het aanbeveling verdient een aantal van deze artsen samen te brengen – en op te leiden – in gespecialiseerde poliklinieken, die zowel voor patiënten(organisaties) als (huis)artsen, verpleegkundigen en andere zorgverleners goed zichtbaar zijn als centra die patiënten met (mogelijke) ME/CVS zijn toegewijd met *up to date* kennis en ervaring. De inrichting van dergelijke poliklinieken is een uitstekende manier om gestalte te geven aan de regionaal-innovatieve rol, in samenwerking met maatschappelijke partners, die past bij de umc's.<sup>89,90</sup> De umc's zouden de poliklinieken en de daaraan gekoppelde zorgnetwerken en onderzoeksgroepen moeten opzetten in samenwerking met patiëntenvertegenwoordigers en



met andere ziekenhuizen en zorgverleners in de omringende regio. De organisatie van het door het Radboudumc geïnitieerde ParkinsonNet kan als voorbeeld dienen. Het wetenschappelijk onderzoek – uiteenlopend van het systematiseren van klinische ervaring en het monitoren van behandelingen en de uitkomsten daarvan, tot en met het opslaan van lichaamsmateriaal in biobanken en strak geprotocolleerd therapievergelijkend en fundamenteel wetenschappelijk onderzoek – zal onder andere met uit het ZonMw-programma ME/CVS te verwerven subsidies bekostigd kunnen worden. Met name het opzetten van biobanken, waarin lichaamsmaterialen van alle behandelde patiënten worden opgeslagen, zal forse investeringen vergen. Ontwikkeling van een diagnostische richtlijn voor ME/CVS, aansluitend bij internationaal reeds beschikbare richtlijnen, is een project dat door de poliklinieken, al snel na hun instelling, gezamenlijk zou moeten worden aangepakt. Gaandeweg zullen de poliklinieken met hun

netwerken van zorgverleners en onderzoekers kunnen uitgroeien tot ME/CVS-expertisecentra die, net als de aan umc's verbonden expertisecentra voor zeldzame aandoeningen, ook in een Europees samenwerkingsverband zijn ingebed.

De commissie richt zich tot slot speciaal tot een groep medici die in het leven van patiënten een bijzondere rol speelt:

4. Aan medische beoordelaars in het kader van arbeidsongeschiktheidsverzekeringen, Wmo, Wlz en Participatiewet

*Erken dat ME/CVS een ernstige ziekte is die gepaard gaat met substantiële functionele beperkingen en beschouw de keus van een patiënt om geen CGT of GET te doen niet als 'niet adequaat herstelgedrag'.*





## Bijlage E: Literatuurlijst

Carruthers B. M., van de Sande M. I., De Meirleir K. L. et al., Myalgic encephalomyelitis: international consensus criteria. *J Intern Med* 2011; 270: 327 – 38.

Carruthers B. M., Jain A. K., De Meirleir K. L. et al., Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *J Chronic Fatigue Syndr* 2003; 11: 7 – 115.

Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome, Board on the Health of Select Populations, Institute of Medicine, Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. Washington (DC): National Academies Press (US) 2015.

Common Data Elements project. Viewed July 2018, <<https://www.commondataelements.ninds.nih.gov/ProjReview.aspx#tab=Introduction>> <https://www.commondataelements.ninds.nih.gov/Myalgic%20Encephalomyelitis/Chronic%20Fatigue%20Syndrome>

Friedberg F., Legitimizing myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: indications of change over a decade, *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior* 2020; 8: 1, 24-31.

Fukuda K., Straus S. E., Hickie I. et al., The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994; 121: 953 – 9.

Gezondheidsraad. ME/CVS. Den Haag: Gezondheidsraad, 2018.

Green C. R, Cowan, P., Elk R., O'Neill K. M., Rasmussen A. L., National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop: Advancing the Research on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome, *Annals of Internal Medicine*, 2015; 162: 12, 860-865.

IOM (Institute of Medicine). Beyond Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Redefining an illness. Washington, DC: The National Academies Press, 2015.

Jansen Y., Kuijper J., Oortmarssen van B., Ervaringen van ME-patiënten met de medische beoordeling van arbeidsongeschiktheid door het UWV. Steungroep ME en Arbeidsongeschiktheid, ME/cvs Vereniging, ME/CVS Stichting Nederland, 2018.

Jason L.A., Katz B.Z., Sunquist M. et al. The Prevalence of Pediatric Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome in a Community-Based Sample. *Child Youth Care Forum* 2020; 49: 563–579.

Kimpe de A., Crijnen B., Kuijper J., Verhulst I., Ploeg van der Y., Zorg voor ME - Enquête onder ME-patiënten naar hun ervaringen met de zorg in Nederland 2016. Driehuizen: ME/cvs Vereniging, 2016.

Komaroff A. L., Advances in Understanding the Pathophysiology of Chronic Fatigue Syndrome, *JAMA* 2019; 322: 6, 499-500.

Koninklijke Nederlandse Academie voor Wetenschappen, Replication Studies – Improving reproducibility in the empirical sciences. Amsterdam: KNAW, 2018.

Marks D. F., Special Issue: the Pace Trial, *Journal of Health Psychology*, 2017.

ME Association, Index of ME/CFS Published Research, An A-Z index of the most important published research. The ME Association, 2020.

ME/cvs vereniging, Zorg voor betere behandeling bij ME. ME/cvs vereniging, 2019.

National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS): Report of the NINDS council working group for ME/CFS research, 2019.

NHMRC - Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome Advisory Committee, Report to the NHMRC Chief Executive Officer, 2019.

Waaijer K., Pluut B., Onbegrepen ziek: ervaringen van kinderen/jongeren met ME/CVS en hun ouders. VWS – OPaZ, 2020.

Sharpe M. C., Archard L.C., Banatvala J. E. et al; A report—chronic fatigue syndrome: guidelines for research. J R Soc Med 1991; 84: 118 – 21.

Veer, A.J.E. de, Francke, A.L.; Zorg voor ME/CVS-patiënten: ervaringen van de achterban van patiëntenorganisaties met de gezondheidszorg. Utrecht: NIVEL, 2008.

## **Bijlage F: Online vragenlijst buitenlandse ME/ CVS wetenschappers**

### ***Personal details***

*Name:*

*Organisation:*

*Area of expertise:*

*Affiliation:*

*I participate in the following research collaborations on ME/CFS:*

### **Questions internet survey:**

Q1 Name:

Q2 Organisation:

Q3 Area of expertise:

Q4 I participate in the following research collaborations on ME/CFS:

Q5 What type of research would you recommend? (e.g. epidemiological research, fundamental/mechanistic research, replication studies, clinical studies, etc.)

Q6 From what scientific discipline would you recommend conducting research? (e.g. neurology, immunology, genetics, microbiology, metabolomics, mitochondrial function biology...)

Q7 Which body systems are relevant to the study of ME/CFS?

Q8 What research into the pathophysiology of ME/CFS do you find most promising?

Q9 What research on the diagnosis for ME/CFS do you find most promising?

Q10 What research on treatment of ME/CFS do you find most promising?

Q11 What kind of research do you think could best benefit the lives of patients in the short term?

Q12 How do you ensure a good definition of the research population?

Q13 Which criteria for ME/CFS would you use?

Q14 Which tests would you use?

Q15 What is the role of PEM/PENE?

Q16 Would you recommend targeting research on specific ME/CFS subgroups? (e.g. children, severely affected, etc.)

Q17 How would you adjust a study design to ensure enrollment of severely affected patients?

Q18 Which co-morbidities of ME/CFS do you consider relevant to ME/CFS research?

Q19 Do you consider the use of big data relevant for the research on ME/CFS?

Q20 Do you in your research use data from existing and/or recently conducted studies?

Q21 How would you stimulate the development of multi-disciplinary research and what is the most promising combination?

Q22 What Dutch researchers or research groups would you be interested to collaborate with on ME/CFS?

Q23 What (historical) developments in ME/CFS research are important to keep in mind when setting up new research on ME/CFS? In what way should these affect new research?

Q24 How do patients or patient groups participate in your research?

Q25 How would you engage other (particularly young) researchers in doing research on ME/CFS?

Q26 The foreseen Dutch research grants program on ME/CFS is scheduled be open for calls as of the beginning of 2021. Would you be willing to act as external reviewer to the grants committee, to assess the scientific rigour and relevance of the submitted research proposals?

## **Bijlage G: Analyse online vragenlijst buitenlandse wetenschappers**

Sabine de Jong  
6 april 2020

Hier vindt u een beknopte analyse van de onderzoeksresultaten van een kortlopend kwalitatief onderzoek onder internationale onderzoekers over onderzoek naar ME/CVS. De onderzoeksresultaten zijn vergaard in de periode 1 tot en met 18 maart onder 23 internationale onderzoekers. Deze onderzoeksresultaten dragen bij aan de inhoud van een Nederlandse onderzoeksagenda ME/CVS.

### **Betrokken onderzoeksdisciplines**

ME/CVS is een aandoening waarvan de pathofysiologische achtergrond grotendeels onbekend is. De volgende lichaamssystemen worden in verband gebracht met ME/CVS: het immuunsysteem, het autonoom en centraal zenuwstelsel, het cardiovasculair systeem en het maagdarmsstelsel. Eén hypothese is dat de cellulaire energiehuishouding in deze lichaamssystemen ontregeld is, wat gevonden afwijkingen in deze lichaamssystemen veroorzaakt.

ME/CVS wordt aldus opgevat als multisysteemaandoening en er moet in een Nederlands onderzoeksprogramma dan ook ruimte zijn om vanuit diverse disciplines aan ME/CVS te werken. Onderzoekers die de vragenlijst hebben ingevuld leggen hierbij de nadruk op de immunologie, de neurologie (waaronder ook valt beeldvormend hersenonderzoek), de cardiologie en de celbiologie. Multidisciplinaire, internationale samenwerking tussen deze disciplines lijkt binnen het onderzoeksprogramma gewenst. Evenwel moet het binnen individuele onderzoeken mogelijk zijn samenwerkingsverbanden aan te gaan met andere disciplines of op andere onderwerpen. Zo kan kruisbestuiving plaatsvinden en kunnen nieuwe invalshoeken worden aangedragen.

### **Type onderzoek**

Onderzoekers menen dat in het Nederlandse onderzoeksprogramma vooral fundamenteel onderzoek, epidemiologisch onderzoek en klinische studies verricht zouden moeten worden.

#### **Fundamenteel**

Onderzoekers geven hierbij de hoogste prioriteit aan het verrichten van fundamenteel onderzoek naar ME/CVS. Er zijn veel onderzoeksvragen die bij zouden kunnen dragen tot een beter begrip van de pathofysiologie van ME/CVS; voor deze verscheidenheid moet ruimte zijn binnen een onderzoeksprogramma ME/CVS. Op basis van de online vragenlijst verdienen de volgende onderzoekslijnen een prominente rol:

- Onderzoek naar (chronische) immuun-activatie of neurologische afwijkingen.
- Beeldvormend onderzoek aan de hersenen om verstoringen in het hersenmetabolisme te onderzoeken.
- Celonderzoek waarin de cellulaire energiehuishouding wordt onderzocht.
- Onderzoek dat bij kan dragen aan het ontwikkelen van fysiologische testen en/of het vinden van een klinisch bruikbare biomarker voor ME/CVS.

#### **Epidemiologisch**

Bij het verrichten van epidemiologisch onderzoek kan zowel gedacht worden aan prospectief als retrospectief onderzoek, vanuit bestaande data. Hierbij dienen patiëntengroepen goed gedefinieerd te worden, data waar mogelijk gestandaardiseerd te worden en kan ook lichaamsmateriaal worden verzameld. Qua vraagstelling kan hier gedacht worden aan:

- Onderzoek gericht op het ontstaan van ME/CVS: een (epi)genetische grondslag van ME/CVS, de invloed van omgevingsfactoren, of onderzoek naar infectieuze oorzaken.
- Longitudinaal onderzoek naar het beloop van ME/CVS en/of prognostische studies.
- Onderzoek gericht op een betere beschrijving van ME/CVS wat kan bijdragen aan een betere diagnose; subgroepen en/of comorbiditeiten kunnen hierbij worden vastgesteld.
- Een vergelijking van hoe in verschillende landen ME/CVS wordt gediagnosticeerd, om vergelijkbaarheid van onderzoeksresultaten te vergroten.

## Klinisch

Als het gaat om het op korte termijn verbeteren van de situatie van patiënten via biomedisch onderzoek, dan zien onderzoekers de meeste kansen in klinisch onderzoek. De kans dat klinisch onderzoek relevante resultaten oplevert is echter groter zodra de pathofysiologie van ME/CVS begrepen wordt. Bij klinische studies kan gedacht worden aan:

- Onderzoek gericht op een betere diagnosestelling, bv middels fysiologische testen zoals inspanningstesten en biomarkers;
- Het testen van behandelingen op basis van hypothesen wat betreft de pathofysiologie van ME/CVS;
- Het testen van therapieën die bekend zijn uit gerelateerde aandoeningen;
- Het testen van behandelingen die belangrijke symptomen verlichten;
- Onderzoek in subpopulaties om te kijken of deze groepen meer baat hebben bij specifieke behandelingen dan andere. Voorlopig moet hier vooral gedacht worden aan bv kinderen of de groep meest zieke patiënten. Op termijn kan dit wellicht op basis van biomarkers.

## Uitvoering onderzoek

Uit het vragenlijstonderzoek volgen een aantal wenken wat betreft de uitvoering van onderzoek naar ME/CVS die belangrijk zijn bij het opstellen van een onderzoeksprogramma:

- Allereerst: onder *wie* wordt onderzoek verricht? Zolang de pathofysiologie van ME/CVS niet goed begrepen wordt, is er geen klinische standaard op basis waarvan de ME/CVS populatie gedefinieerd is. Hoe ME/CVS tussen studies en in de loop van de tijd beschreven wordt verschilt, wat consequenties heeft voor het vergelijken van resultaten tussen studies. Voor nu vertrouwen veel onderzoekers op de 'Canadian Consensus Criteria' voor de afbakening van de populatie binnen hun studies, maar per onderzoek moet hierin een *beargumenteerde* keuze worden gemaakt.
- Ten tweede: *hoe* wordt dit onderzoek verricht? Het is belangrijk dat onderzoekers hierover goed nadenken, enerzijds om patiënten niet onnodig te belasten. Onderzoekers in die de vragenlijst hebben ingevuld leggen daarom huisbezoeken af of laten biomateriaal of vragenlijsten per post versturen. Anderzijds is het een uitdaging in leefstijl vergelijkbare controlegroepen te vinden voor onderzoek voorgesteld onder – zeker de meest zieke – ME/CVS patiënten. In het kader van haalbaarheid dient voorgesteld onderzoek hier vooraf een oplossing voor te beschrijven.
- Ten slotte geven onderzoekers aan dat het in ME/CVS onderzoek belangrijk is rekening te houden met ME/CVS-specifieke factoren. De start/voorgeschiedenis van de aandoening, ziekte duur en/of het moment van de dag waarop lichaamsmateriaal is afgenomen zijn een aantal van dergelijke factoren die bv in epidemiologisch onderzoek voor relevante onderscheidingen zouden kunnen zorgen.

## Bijlage H: Lijst van geraadpleegde personen

Aan de werksessies en de programmadag hebben in wisselende samenstellingen onderzoekers, zorgverleners, patiënten, beleidsmakers en andere belanghebbenden deelgenomen. In tabel 1 wordt het aantal deelnemers per bijeenkomst aangegeven. In tabel 2 vindt u een lijst met deelnemers aan de werksessies en de programmadag die schriftelijk toestemming hebben gegeven voor opname van hun naam in de onderzoeksagenda.

**Tabel 1: aantallen deelnemers werksessies en programmadag**

| Bijeenkomst          | Datum            | Aantal deelnemers |
|----------------------|------------------|-------------------|
| Werksessie Rotterdam | 25 augustus 2020 | 13                |
| Werksessie Leiden    | 28 oktober 2020  | 18                |
| Werksessie Amsterdam | 2 november 2020  | 33                |
| Werksessie Utrecht   | 4 november 2020  | 29                |
| Programmadag         | 19 november 2020 | 165               |

**Tabel 2: deelnemers werksessies en programmadag (AVG-toestemming)**

|                             |                          |
|-----------------------------|--------------------------|
| 1 Ona Albizu                | 41 Carolien van Leijen   |
| 2 Peter van Baarlen         | 42 Esther Leijte         |
| 3 Ronald Bartels            | 43 Henk Lindeman         |
| 4 Heleen Beckerman          | 44 Paul Lucassen         |
| 5 Celia Berkers             | 45 Evy Maas              |
| 6 Anneke Blom               | 46 Olivia Manusama       |
| 7 Marco Borhem              | 47 Jos van der Meer      |
| 8 Jos Bosch                 | 48 Paula Metselaar       |
| 9 Martine Brandt            | 49 Frank Meuter          |
| 10 Evelien van der Brink    | 50 Fenny Michel          |
| 11 Brian Buddenberg         | 51 Renate van der Molen  |
| 12 Dan Cohen                | 52 Max Nieuwdorp         |
| 13 Ellie Corazolla          | 53 Cor Oosterwijk        |
| 14 Annemiek van der Doe     | 54 Antoine van Orsouw    |
| 15 Mieke van Dokkum         | 55 Martina den Otter     |
| 16 Aafje Dotinga            | 56 Jolien Plantinga      |
| 17 Miek de Dreu             | 57 Celine Ripzaad        |
| 18 Petra van Driel          | 58 Simone Ros            |
| 19 Marleen Eijckholt        | 59 Pierre de Roy         |
| 20 Fernando Estevez-Lopez   | 60 Magda van Schijndel   |
| 21 Marijke Geutkens         | 61 Simone Schweizer      |
| 22 Dink van Ginkel          | 62 Peter Slood           |
| 23 Daphne Gorter            | 63 Martijn Spruit        |
| 24 Jorg Hamann              | 64 Michiel Tack          |
| 25 Michelle van der Heijden | 65 Tanja Valeri          |
| 26 Sigrid Heinsbroek        | 66 Mary-Anne Verhoofstad |
| 27 Bob van Heukelom         | 67 Ruud Vermeulen        |
| 28 Anouk Holthausen         | 68 Celine Verweij        |
| 29 Rini Holthausen          | 69 Arnaud Vincent        |
| 30 Witte Hoogendijk         | 70 Egbert Vis            |
| 31 Riekelt Houtkoper        | 71 Berber Vlieg-Boerstra |
| 32 Hanneke Hulst            | 72 Clemens Vloedgraven   |
| 33 Ettie de Jong            | 73 Remco Westerink       |
| 34 Brigit de Jong           | 74 Eelco Wicherts        |
| 35 Frans Kingma             | 75 Guido van Wingen      |
| 36 Maarten Klatte           | 76 Saskia de Wit         |
| 37 Natasja Koldijk          | 77 Marjon Wormgoor       |

|                   |                    |
|-------------------|--------------------|
| 38 Erwin Kompanje | 78 Nico Wulffraat  |
| 39 Sophie Kooman  | 79 Marcel de Zoete |
| 40 Cor Langedijk  | 80 Anke Zoontjens  |



## Bijlage I: Programma's werksessies

### Programma werksessie ME/CVS Rotterdam

Erasmus MC en ZonMw



### Datum

Dinsdag 25 augustus 2020

### Tijd

13.45 – 17.00 uur

### Programma

13.30 Inloop

13.45 Welkom door prof. Peter van der Spek, inleiding vanuit Erasmus MC

14.00 Welkom namens ZonMw, Sabine de Jong

14.10 Arnaud Vincent over infectie van de hersenen

14.30 Nicole Kien over ME/CVS zorgpaden

14.50 Rogier Louwen over ME/CVS onderzoeksvisie

15.10 Pauze

15.25 Vragenronde en discussie

16.10 Afsluiting door Sabine de Jong (ZonMw)

16.15 Afsluiting en borrel

## **Programma werksessie ME/CVS**

### **Leiden LUMC en ZonMw**



### **Datum**

Woensdag 28 oktober 2020

### **Tijd**

14.00 – 16.30 uur

## **Programma**

- 14.00    Opening door werksessieleider: Wilco Peul, neurochirurg LUMC
  
- 14.10    Opening door ZonMw en toelichting op onderzoeksagenda: Sabine de Jong, programmamanager ME/CVS bij ZonMw
  
- 14.30    Perspectief van patiëntvertegenwoordiger: Saskia Lloyd-de Wit, ME/CVS Stichting
  
- 14.40    CCI; Hypermobiliteit bij ME/CVS; CCI vs. CCH. Wilco Peul en Jeroen van Dijck, LUMC-  
HMC-  
HAGA
  
- 15.10    Ervaringen met revalidatiebehandeling CCH bij ME/CVS: Maarten Klatte, revalidatiearts
  
- 15.40    Morele dilemma's m.b.t. nog niet gevalideerde CCH bij ernstige invalide ME/CVS: Marleen Eijkholt, jurist en ethicus LUMC
  
- 16.10    Discussie en wrap-up: Wilco Peul, LUMC
  
- 16.25    Afsluiting en hoe verder: Sabine de Jong, ZonMw
  
- 16.30    Einde

# Programma werksessie ME/CVS Amsterdam

Amsterdam UMC en ZonMw



## Datum

Maandag 2 november 2020

## Tijd

15.00 – 17.30 uur

## Programma

- 15.00 Welkom door Jos Bosch, Amsterdam UMC
- 15.10 Toelichting ZonMw op beoogde onderzoeksagenda: Sabine de Jong, programmamanager ZonMw
- 15.30 ME/CVS vanuit patiëntenperspectief: Ynske Jansen, Steungroep ME en Arbeidsongeschiktheid
- 15.45 Thema 1: Infrastructuur en biobank:  
*Eliana Lacerda van Cure-ME (UK) Biobank: 'lessons learned' (Engelstalig)*
- 16.05 Discussie
- 16.15 Thema 2: Diagnostiek en behandeling:  
o.a. diagnostische criteria, relevante controlegroepen, huidige status behandelopties (ronde tafel met behandelaars)
- 16.50 Thema 3: Biomedisch onderzoek: multidisciplinariteit en samenwerking in binnen- en buitenland
- 17.20 Afsluiting Amsterdam UMC en ZonMw: Jos Bosch en Sabine de Jong
- 17.30 Einde

# **Programma werksessie ME/CVS**

## **Utrecht Universiteit Utrecht en ZonMw**



**Universiteit Utrecht**

### **Datum**

Woensdag 4 november 2020

### **Tijd**

14.00 – 16.30 uur

### **Programma**

- 14.00 Welkom en korte voorstelronde: Aletta Kraneveld, Universiteit Utrecht (10 min)
- 14.10 Welkom en toelichting ZonMw op onderzoeksagenda: Sabine de Jong, ZonMw (10 min)
- 14.20 Verstoorde biomedische processen ME/CVS: dokters perspectief: Kenny De Meirleir (20 min)
- 14.40 Pauze (10 min)
- 14.50 Discussie onderzoek darm-brein as (30 min)
- 15.20 Verstoorde biomedische processen ME/CVS: patiënt perspectief: Rob Wijbenga (15 min)
- 15.35 Pauze (10 min)
- 15.45 Discussie onderzoek immuunsysteem en complexiteit (30 min)
- 16.15 Wrap-up: Aletta Kraneveld (10 min)
- 16.25 Afsluiting ZonMw: vervolg onderzoeksagenda, Sabine de Jong (5 min)
- 16.30 Einde

## **Bijlage J: ZonMw programmadag ME/CVS**

### **Programma**

**19 november 2020**

#### **14.15 Opening en welkom**

- Welkom namens stuurgroep (Jan van Wijngaarden)
- Welkom namens ZonMw (Martijn da Costa)
- Welkom namens patiëntenorganisaties in de stuurgroep (Lou Corsius)
- Animatie en toelichting op het traject (Sabine de Jong)

#### **14.30 Onderzoeksupdate vanuit het veld (Engelstalig)**

**Discussieleider: Aletta Kraneveld**

- Anthony Komaroff
- Michael VanElzakker
- Jennifer Frankovich
- Jonas Bergquist

#### **16.10 Pauze**

#### **16.30 Sessie 'van wetenschap naar kliniek: opzet onderzoeksinfrastructuur'.**

**Discussieleider: Hemmo Drexhage**

- Biobanken, onderzoeksinfrastructuur en bio-data: wat is er nodig? (Peter van der Spek)
- Wat is er nodig vanuit de kliniek? (Jan Willem Cohen-Tervaert)
- Hoe kunnen ME/CVS-patiënten worden betrokken bij de infrastructuur en het onderzoek? (Rob Wijbenga)

#### **17.10 Ervaringen uit de praktijk: kennis en begrip bij professionals**

- Introductie thema (Theo Kuiphof)
- Reactie 1: ervaringen van psychosomatisch fysiotherapeut (Marco Borhem)
- Reactie 2: ervaringen van jongeren met ME/CVS, OPaZ-studie (Bettine Pluut)

#### **17.26 Ervaringen uit de praktijk: sociaal-medische beoordeling en begeleiding bij arbeidsongeschiktheid**

- Introductie thema (Ynske Jansen)
- Reactie 1: ervaringen van een verzekeringsarts (Jim Faas)
- Reactie 2: ervaringen van een bedrijfsarts (Lex de Jong)

#### **17.45 Afsluiting**

- Belangrijkste conclusies van de programmadag (Jan van Wijngaarden)
- ZonMw en VWS: toelichting proces en vooruitblik op programma vanaf 2021 (Martijn da Costa en Renske van Tol)
- Afsluiting door dagvoorzitter (Jan van Wijngaarden)

#### **18.00 Einde**

---

Vooruitgang vraagt om onderzoek en ontwikkeling. ZonMw financiert gezondheidsonderzoek én stimuleert het gebruik van de ontwikkelde kennis – om daarmee de zorg en gezondheid te verbeteren.

ZonMw heeft als hoofdopdrachtgevers het ministerie van VWS en NWO.

Voor meer informatie over het programma Onderzoeksagenda ME/CVS kunt u contact opnemen met het secretariaat via e-mail [mecvs@zonmw.nl](mailto:mecvs@zonmw.nl) of telefoon 070 3495 087.

Auteurs: dr. Sabine de Jong en Simone Korff de Gidts MPH

Illustratie: Rooske Eerden, Scratch Graphics

ZonMw stimuleert  
gezondheidsonderzoek en  
zorginnovatie

Laan van Nieuw Oost-Indië 334  
2593 CE Den Haag  
Postbus 93245  
2509 AE Den Haag  
Telefoon 070 349 51 11  
[mecvs@zonmw.nl](mailto:mecvs@zonmw.nl)  
[www.zonmw.nl/mecvs](http://www.zonmw.nl/mecvs)