

**Multidisciplinaire Richtlijn**

# **Myalgische Encefalomyelitis**

(preconcept)

6 mei 2014



**Stichting ME Research**

Titel:	<b>"Multidisciplinaire Richtlijn Myalgische Encefalomyelitis" (preconcept)</b>
Auteur:	Drs. Guido den Broeder
Uitgever:	Stichting ME Research
Datum:	6 mei 2014

*"Education is the most powerful weapon which you can use to change the world"*

Nelson Mandela

Stichting ME Research  
Igor Stravinskisingel 50  
3069 MA Rotterdam

Website: [www.mereseach.nl](http://www.mereseach.nl)  
Email: [info@mereseach.nl](mailto:info@mereseach.nl)  
Telefoon: 010-4559538  
KvK: 53375734  
IBAN: NL09 TRIO 0212 4115 4

Deze richtlijn is tot stand gekomen onder regie van de ME Vereniging Nederland.

Wij danken de artsen en wetenschappers die deelnamen aan het werkoverleg voor hun kritische inbreng. De Stichting ME Research draagt de volledige verantwoordelijkheid voor de tekst.

#### Productie

Tekst richtlijn	Stichting ME Research
Doorlopende Enquête Patiëntenperspectief	Stichting ME Research
Enquête zorgaanbod	
Beoordeling bewijskracht	

#### Ondersteuning

Vorbereiding werkoverleg	ME Vereniging Nederland
Gespreksleiding werkoverleg	Iz development
Cursus GRADE	PGO Support

#### Financiering

Beoordeling volgens GRADE	
Enquête zorgaanbod	
Werkoverleg	ME Vereniging Nederland
Publicatie	

De richtlijn wordt ter beoordeling van de kwaliteit aangeboden aan het Zorginstituut Nederland. Autorisatie wordt gevraagd aan vakorganisaties en de ME Vereniging Nederland.

© Stichting ME Research

#### **Disclaimer**

De Stichting ME Research is niet verantwoordelijk voor de gevolgen van het toepassen van de in deze richtlijn opgenomen aanbevelingen of het anderszins in de praktijk gebruiken van de inhoud van de richtlijn.

*Let op: dit is een preconcept. De tekst is onvolledig en nog niet geautoriseerd of op kwaliteit beoordeeld. De bewijskracht van de gebruikte literatuur moet nog worden beoordeeld. Data, conclusies en aanbevelingen kunnen nog wijzigingen ondergaan.*

## Inhoudsopgave

<b>Samenvatting</b>	5
Overzicht ziektemodel	6
Overzicht knelpunten	7
Overzicht aanbevelingen	8
<b>Hoofdstukken</b>	
1 Inleiding	10
2 Werkwijze	20
3 Ziektemodel	25
4 Diagnostiek	29
5 Behandeling	30
6 Beoordeling	31
7 Participatie en re-integratie	32
8 Communicatie en bejegening	33
9 Preventie	34
10 Slot	35
<b>Bijlagen</b>	
Werkoverleg	36
Klankbordgroep	37
Enquête zorgaanbod	38
Doorlopende Enquête Patiëntenperspectief	39
Wetenschap voor patiënten	41
Implementatie, evaluatie, herziening en onderhoud	42
GRADE	43
Tabellen	45
Literatuur	46

## Samenvatting

*“Potentially incorrect conclusions, based on faulty analysis, should not be allowed to remain in the literature to be cited uncritically by others”*

Prof. Martin Bland (2000), "Fatigue and psychological distress", BMJ:  
19 februari, 320:515-516

## S1. Overzicht ziektemodel

### Ziektemodel voor ME

1. Een infectie met een enterovirus veroorzaakt een verlies aan controle over een latent EBV in de B-cellen.
2. Dit verstoort het functioneren van het immuunsysteem, en wel zo dat niet volledig met het enterovirus wordt afgerekend.
3. Uiteindelijk resulteert een toestand van laaggradige ontstekingen waarin een deel van het immuunsysteem permanent maar weinig doelmatig actief is.

### Hypothese

De kans op het krijgen van ME en de ernst van de klachten hangen direct samen met de ernst van de oorspronkelijke EBV-infectie.

### Hypothese

Bij ME-patiënten leidt latent EBV bij verlies aan controle versneld tot problemen.

(...)

## S2. Overzicht knelpunten

*"I think it is a mess. There is not a sustained, organized plan on the part of the government to increase research"*

Anthony Komaroff, 2014, ME/CFS Alert episode 60

### S3. Overzicht aanbevelingen

Naarmate de tekst vordert zullen meer aanbevelingen worden gedaan. De aanbevelingen zijn in dit preconcept nog niet voorzien van een aanduiding sterk of zwak.

#### Inleiding

Voor een adequate zorgverlening is het gewenst de internationaal afgesproken terminologie te gebruiken. Dat houdt in, dat de ziektediagnose ME (G93.3, N690) moet worden onderscheiden van de restdiagnose CVS (R53.82, A102).

(Codes ICD-10 en CAS, respectievelijk ICD-10-CM en CAS)

*Hyde (2009), "Missed Diagnoses. Myalgic Encephalomyelitis and Chronic Fatigue Syndrome"*

*Hooper (2010), "Magical Medicine: how to make a disease disappear"*

*Carruthers (2011), "Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria"*

*National Center for Health Statistics (2014), "ICD-10-CM Official Guidelines for Coding and Reporting"*

*Groep ME-Den Haag (2014), "Burgerinitiatief voor de erkenning van ME"*

#### Aanbeveling

Om te voorzien in een kwantitatief adequaat zorgaanbod is het gewenst metingen te verrichten naar de prevalentie en incidentie van ME, per geslacht en leeftijdscategorie, met aandacht voor regionale verschillen.

#### Werkwijze

Voor een complexe aandoening als ME, waarover veel wetenschappelijke kennis nog niet hard is of algemeen verspreid en aanvaard, kan het best een model-based richtlijn worden samengesteld.

*Den Broeder (2011), "Knelpunten in de zorg voor ME-patiënten"*

#### Ziektemodel

#### Diagnostiek

Wetenschappelijk onderzoek naar ME dient plaats te vinden onder een homogene patiëntengroep, zowel qua klachten als pathologie. Eerder onderzoek onder heterogene patiëntengroepen, waarvan een deel een mogelijk kenmerkende afwijking vertoont, dient te worden herhaald onder homogene patiëntengroepen.

#### Behandeling



### **Beoordeling**

Voor een kwalitatief goede beoordeling van de functionele mogelijkheden en beperkingen van ME-patiënten is het gewenst dat het toetsingskader wordt aangevuld met kwaliteitscriteria vanuit het patiëntenperspectief.

*Inspectie Werk en Inkomen (2010), "Het chronisch vermoeidheidssyndroom. De beoordeling door verzekeringsartsen"*

*Steungroep ME en Arbeidsongeschiktheid, Nierpatiëntenvereniging Nederland, Whiplash Stichting Nederland (2014), "Kwaliteitscriteria vanuit patiëntenperspectief voor de verzekeringsgeneeskundige beoordeling"*

### **Participatie en re-integratie**

Ter bevordering van de mogelijkheden tot participatie en re-integratie is het noodzakelijk, dat de omgeving goed over de aandoening is geïnformeerd en de patiënt steunt en begeleidt.

*Coronel Instituut (2012), "Niet-aangeboren Hersenletsel en Arbeidsparticipatie"*

### **Participatie en re-integratie**

Voor het functioneren van de patiënt in een werksituatie is het belangrijk, dat de taken en de omgeving zijn aangepast aan de ervaren beperkingen. Bij ME bevinden die zich onder meer op het vlak van duurbelastbaarheid, concentratie, overprikkeling en multi-tasking.

*Coronel Instituut (2012), "Niet-aangeboren Hersenletsel en Arbeidsparticipatie"*

*Stichting ME Research (te verschijnen), "Ervaringen en opinies van ME-patiënten. De Doorlopende Enquête Patiëntenperspectief"*

### **Communicatie en bejegening**

#### **Preventie**

## 1. Inleiding

### 1.1. Myalgische encefalomyelitis

In deze richtlijn wordt onder ME verstaan de ziekte myalgische encefalomyelitis, zoals deze halverwege de 20e eeuw als ziekte-entiteit is vastgesteld en naamgegeven (Acheson, 1956). De naam betekent ontstekingen (-itis) in hersenen (encefalo) en ruggenmerg (myel), gepaard met spierpijn (myalgie).

Sinds 1969 staat ME als neurologische aandoening vermeld in de internationale ziekteclassificatie van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO). In de huidige classificatie, de ICD-10, staat 'benigne myalgische encefalomyelitis' als enige ziekte vermeld onder de code G93.3 (vermoeidheidssyndroom na virusinfectie) in het hoofdstuk 'overige ziekten van het zenuwstelsel' (WHO, 1992-2010; officiële Nederlandse vertaling: RIVM).

De ziekte heeft gevolgen voor het functioneren van de hersenen alsook voor diverse andere lichamelijke systemen, zoals het immuunsysteem en het cardiovasculair systeem (hart en bloedcirculatie), de energievoorziening en de hormoonproductie. ME wordt vaak aangeduid als een neuro-immunologische aandoening.

### 1.2. Ernst

De aandoening *benign* wordt in de medische literatuur en de praktijk niet gebruikt omdat de aandoening verre van goedaardig is. ME is een ernstige ziekte die het functioneren van de patiënt buitengewoon sterk beperkt.

*"In my experience, (ME) is one of the most disabling diseases that I care for, far exceeding HIV disease except for the terminal stages."*

Daniel Peterson, JCFS, oktober 1994

*"I split my clinical time between the two illnesses, and I can tell you if I had to choose between the two illnesses I would rather have HIV."*

Nancy Klimas, New York Times, 15 oktober 2009

ME wordt in veel gevallen chronisch, en is dan uiteindelijk dodelijk. Bekende doodsoorzaken bij ME zijn:

- verzwakking en complicaties, meestal leidend tot hartfalen;
- zelfdoding;
- verwaarlozing, waaronder het overzien van andere ziekten zoals kanker.

Doodsoorzaken als kanker en zelfdoding lijken bij ME op jongere leeftijd voor te komen dan gemiddeld (Jason, 2006).

### 1.3. Synoniemen

Historische diagnoses die in deze richtlijn synoniem worden geacht aan ME zijn beperkt tot:

- *atypical poliomyelitis* (Gilliam, 1934);
- *low natural killer cell syndrome* (Japan);
- *epidemic neuromyasthenia* (VS).

Daarnaast zijn in de medische literatuur namen te vinden voor afzonderlijke uitbraken van ME. De bekendste daarvan staan vermeld in de lijst van ziekte termen die is opgenomen in de ICD-10, zoals:

- Akureyri disease (ook wel Iceland disease);
- Chronisch Vermoeidheidssyndroom (voor twee uitbraken in de VS in de jaren 1980, tot 1994)
- Royal Free disease (Engeland);
- Tapanui Flu (Nieuw Zeeland).

Aanduidingen als *postviral fatigue syndrome*, myalgische encefalopathie, chronisch vermoeidheidssyndroom en *chronic fatigue and immune deficiency syndrome* zijn geen synoniemen van ME, maar zijn benamingen (CVS van 1994 tot 2011) voor een algemenere problematiek. Wetenschappelijk onderzoek onder deze doelgroepen kan in voorkomende gevallen van betekenis zijn voor ME.

Ziekten met vergelijkbare klachten maar door een andere oorzaak, zoals sommige aangeboren afwijkingen, vergiftigingen en varianten van Lyme, zijn geen ME. Hetzelfde geldt voor ziekte met deels dezelfde (vermoede) oorzaak, maar andere uitwerking, zoals multipale sclerose (MS).

### 1.4. Nevendiagnoses

ME heeft voorts bekende comorbiditeiten die secundair zijn aan de ziekte, maar niet als onderdeel van ME worden beschouwd. De onderstaande tabel geeft een opsomming van enkele veelvoorkomende nevendiagnoses. De percentages zijn vertekend omdat er ook sprake kan zijn van primaire diagnoses die vervielen toen de diagnose ME werd gesteld.

<b>Andere diagnoses bij ME-patiënten</b>	
Fibromyalgie	39%
Prikkelbaredarmsyndroom	37%
Candidiasis, schimmelinfectie	32%
B12-tekort	27%
Hypoglykemie	27%
Depressie	17%
Astma, COPD (chronische bronchitis, emfyseem)	15%
Ziekte van het bewegingsapparaat (zoals reuma, artrose, osteoporose)	15%
Persoonlijkheidsstoornis	15%

Aantal respondenten: 41

Bron: Stichting ME Research, Doorlopende Enquête Patiëntenperspectief, DEP-ME 2013-II

### 1.5. Voorkomen

Aanvankelijk was ME alleen bekend van uitbraken, die soms samenvielen met een polio-epidemie. Een deel van de getroffen bevolking kreeg geen polio, maar ME. Ook een andere groep enterovirussen, coxsackie B, is in verband gebracht met uitbraken van ME (Ramsay, 1986). Sinds de introductie van het poliovaccin lijkt ME vaker, maar voornamelijk sporadisch voor te komen (Hyde, 1992). De laatste decennia zijn geen uitbraken van ME meer gedocumenteerd.

Harde gegevens over het voorkomen van de ziekte ME onder de bevolking ontbreken. Slechts enkele malen zijn in de wereld tellingen geweest onder huisartsen, waarvan de recentste onder volwassenen in enkele regio's in Engeland (Nacul, 2011). Er blijken nog steeds significante verschillen tussen regio's te bestaan, alsook tussen individuele huisartspraktijken.

Op grond van de aannames dat Nederland en deze regio's in Engeland qua prevalentie vergelijkbaar zijn en dat de Canadese criteria voor ME/ CVS (Carruthers, 2003) voornamelijk ME-patiënten selecteren, plus de waarneming dat de ziekte minder vaak voorkomt onder kinderen, ligt de prevalentie van ME even onder de 0,1%. Daarmee is het geen zeldzame aandoening. Nacul geeft in aanvulling op de gemeten prevalentiecijfers geen schatting van incidentiecijfers (het jaarlijkse risico op ME) voor de Canadese criteria.

De ME Vereniging Nederland schat het aantal Nederlandse ME-patiënten op minimaal 14.000 (Den Broeder, 2014). Er zijn geen gegevens bekend over hoe vaak de diagnose wordt gemist of ten onrechte is gesteld, noch over hoeveel patiënten geen huisarts bezoeken. Wel is er Nederlandse informatie over de verdeling naar geslacht, vergelijkbaar met de gegevens van Nacul, alsmede naar leeftijd.

#### Kenmerken van ME-patiënten

Man	24%
Vrouw	76%
Jonger dan 30	8%
Diagnose ME is gesteld	85%

Aantal respondenten: 49

Bron: Stichting ME Research, Doorlopende Enquête Patiëntenperspectief, DEP-ME 2014-I

Het percentage bij wie de diagnose ME feitelijk is gesteld (bij de overige deelnemers is er sprake van een vermoeden) is niet representatief voor de hele populatie. Patiënten met de diagnose zullen immers eerder geneigd zijn, zich aan te sluiten bij de patiëntenvereniging.

### Conclusie

ME is geen zeldzame aandoening. De prevalentie ligt in Nederland vermoedelijk iets onder de 0,1% van de totale bevolking, waarvan het merendeel vrouwen boven de 30.

*Nacul (2011), "Prevalence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) in three regions of England: a repeated cross-sectional study in primary care"*

*Stichting ME Research, Doorlopende Enquête Patiëntenperspectief*

Voor het inschatten van de kwantitatieve zorgbehoefte en de daarmee gepaard gaande kosten worden over het algemeen nauwkeuriger gegevens verlangd. Van ziekten met een vergelijkbare populatie, zoals MS, zijn veel hardere cijfers bekend. Er zijn wereldwijd honderden publicaties over de prevalentie van MS (Rosati, 2001).

### Aanbeveling

Om te voorzien in een kwantitatief adequaat zorgaanbod is het gewenst metingen te verrichten naar de prevalentie en incidentie van ME, per geslacht en leeftijdscategorie, met aandacht voor regionale verschillen.

## 1.6. Symptomen

ME kent geen symptomen (of klachten, vanuit het perspectief van de patiënt) die zodanig uniek of kenmerkend zijn dat deze de ziekte onderscheiden van andere aandoeningen. Ook klachtenpatroon als geheel is niet uniek. Daarom is het niet mogelijk om ME te definiëren of te diagnosticeren op basis van symptomen alleen.

Het is enkel de combinatie van symptomen, tekenen (afwijkingen) en pathogenese (oorzaak, ontwikkeling en verloop) die van ME een afzonderlijke ziekte-entiteit maken. Dat geldt overigens voor vele aandoeningen.

Lichamelijke uitputting is met afstand de belangrijkste klacht bij de ziekte ME, maar zeker niet de enige.

### Klachtenindex

Lichamelijke uitputting	8,5
Geestelijke uitputting	6,6
Slechte nachtrust	6,5
Spierzwakte	6,5
Spierpijn	6,4
Maag- en darmklachten	5,8
Moeite om te volgen wat er gebeurt of wordt gezegd	5,6

Moeite om zelf te spreken of mij op een taak te concentreren	5,5
Keel-, neus- en oorklachten	5,5
Hoofdpijn	4,9
Gewrichtspijn	4,7
Duizeligheid	4,3
Moeite met zien	4,2
Gevoelige lymfeklieren	3,9
Moeite met horen	3,1

*Scores lopen van 0 tot 10 en zijn als volgt gewogen: geen last=0, weinig last=2, nogal wat last=6, veel last=10, gedurende het afgelopen drie maanden*

*Aantal respondenten: 35*

*Bron: Stichting ME Research, Doorlopende Enquête Patiëntenperspectief, DEP-ME 2012-I*

Een uitgebreide beschrijving van de symptomen van ME is terug te vinden in de Internationale Consensus Criteria (Carruthers, 2011). Nochtans geldt ook voor deze criteria dat er patiënten met andere aandoeningen zijn die hieraan voldoen. Voor het stellen van de diagnose is medisch onderzoek daarom altijd noodzakelijk.

### **1.7. Doelstelling**

Het doel van deze richtlijn is het weergeven van de bestaande kennis en inzichten over ME en het doen van verantwoorde aanbevelingen voor de praktijk en de onderzoeksagenda. Daarbij gaat het om een multidisciplinaire richtlijn, wat wil zeggen dat diverse beroepsgroepen in de zorg deze richtlijn kunnen raadplegen. Het is de intentie om de tekst van de richtlijn zodanig te schrijven, dat deze leesbaar is voor personen die niet medisch zijn geschoold.

De ontwikkeling van de richtlijn is onderdeel van een drieluik aan projecten, alle geïnitieerd door de ME Vereniging Nederland. De beide andere projecten, die eveneens worden uitgevoerd door de Stichting ME Research, zijn

- de Doorlopende Enquête Patiëntenperspectief (DEP-ME);
- Wetenschap voor Patiënten (WvP), interviews met en presentaties door wetenschappers en artsen.

Meer informatie vindt u in de bijlagen. De drie projecten zijn zo opgezet dat ze elkaar versterken.

### **1.8. Voorgeschiedenis**

Aan de totstandkoming van deze richtlijn is een lange geschiedenis voorafgegaan. Al in de jaren 1990 vond overleg plaats van patiënten met UWV en de landelijke politiek over (onder meer) de ontwikkeling van kwaliteitsstandaarden voor ME. Aansluitend reserveerde de Tweede Kamer een bedrag van 6 miljoen gulden voor biomedisch onderzoek. Dit budget werd evenwel, na een korting tot 1,9 miljoen euro, door VWS aangewend voor een

Onderzoeksprogramma CVS bij ZonMw, met enkel aandacht voor gedragsstoornissen (ZonMw, 2013).

Op de *invitational conference* van 20 maart 2007 werd door de aanwezigen unaniem afgesproken dat de door CBO te ontwikkelen richtlijn nog wel mede over ME zou gaan. Dit proces kwam echter stil te liggen toen in de kerngroep de voorstanders van gedragstherapie het niet eens konden worden met de andere specialisten.

Na het faillissement van CBO en de overname door TNO vond een herstart plaats met een werkgroep geformeerd rond gedragstherapie bij CVS, en was van ME geen sprake meer. De patiëntenvereniging ontving van ZonMw de suggestie om zelf een richtlijn te organiseren.

In 2011 heeft de ME Vereniging Nederland deze opdracht neergelegd bij de Stichting ME Research. De Stichting ME Research heeft de opdracht aanvaard, gezien de ernstige verwaarlozing van ME-patiënten in Nederland, ondanks het volledig ontbreken van financiële middelen.

### **1.9. Betrokkenheid**

Omdat ME een multisysteemziekte is, zijn zorgprofessionals van verschillende disciplines bij het onderwerp betrokken. De beroepsorganisaties van deze zorgprofessionals worden, naast erkende zorgcentra voor ME en de organisatie van de patiënten, in principe als belanghebbende (*stakeholder*) bij deze richtlijn beschouwd.

#### **Groslijst van belanghebbenden**

ME Vereniging Nederland

Biologisch Medisch Centrum  
CVS/ME Centrum Amsterdam  
Erasmus Medisch Centrum  
Gezondheidscentrum Oosterhout  
Stichting Cardiozorg

Artsenvereniging voor Integrale Geneeskunde  
Nederlands Huisartsen Genootschap  
Nederlandse Internisten Vereniging  
Nederlandse Vereniging Neuroverpleegkundigen en -Verzorgenden  
Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde  
Nederlandse Vereniging voor Cardiologie  
Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie  
Nederlandse Vereniging voor Immunologie  
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde  
Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie  
Nederlandse Vereniging voor Neurologie  
Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Nederlandse Vereniging voor Verzekeringsgeneeskunde Vereniging voor Bewegingswetenschappen Nederland Vereniging van Indicerende en adviserende Artsen Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland
--

In studie bij het Zorginstituut Nederland is het stakeholderschap van andere partijen in de zorg, met name zorgverzekeraars. Men zou bij ME verder nog kunnen denken aan het RIVM, verenigingen voor mantelzorg, maatschappelijk werk, tandartsen en apothekers.

Vertegenwoordigers van de genoemde medische centra hebben deelgenomen aan werkoverleg, presentaties verzorgd en/of interviews gegeven. Sommigen hebben zich gedurende vele jaren in de ziekte ME gespecialiseerd. Daarentegen is de kennis over ME bij richtlijnvertegenwoordigers van de diverse beroepsorganisaties over het algemeen zeer gering. Daarom was het niet zinvol, deze uit te nodigen om aan de ontwikkeling van de richtlijn bij te dragen.

#### **1.10. Chronisch vermoeidheidssyndroom**

Onder de diagnose Chronisch Vermoeidheidssyndroom (CVS) wordt thans (Fukuda, 1994) een samenhangend geheel aan klachten verstaan rond vermoeidheid en malaise, die (nog) niet medisch zijn verklaard. Het is dus geen aandoening, maar een restdiagnose. In de ICD-10-CM (NCHS, 2011) heeft CVS de diagnosecode R53.82. Er zijn diverse, soms zeer brede criteria voor CVS gepubliceerd (Jason, 2004).

Vanzelfsprekend is het de bedoeling om bij deze patiënten alsnog te achterhalen aan welke ziekte zij lijden. In dat geval vervalt de diagnose CVS. Er vindt wetenschappelijk onderzoek plaats naar deze patiëntengroep, om te bezien of er subgroepen kunnen worden onderscheiden (Kerr, 2007), welke afwijkingen voorkomen die tot een ziektediagnose kunnen leiden, en of er ondanks het ontbreken van een ziektediagnose toch adequate zorg kan worden aangeboden (ZonMw, 2013).

Gedurende de periode 1994-2011 was er geen consensus of de diagnose ME als een afdoende verklaring voor de klachten kon worden beschouwd. In 2003 werden criteria gepubliceerd voor ME/CVS, ofwel ME als subgroep van CVS (Carruthers, 2003), ofschoon ME niet in alle gevallen chronisch wordt. Met de publicatie van de Internationale Consensus Criteria (Carruthers, 2011) is de status van ME als eigenstandige aandoening herbevestigd.

Het gaat bij CVS om een omvangrijke doelgroep van patiënten met allerlei verschillende aandoeningen. Bekend is dat het in Nederland nog steeds voorkomt dat ME-patiënten eerst de diagnose CVS ontvangen (Stichting ME Research, 2014). Maar hetzelfde geldt voor patiënten met andere lichamelijke aandoeningen, zoals cardiomyopathie, Ehlers-Danlos, fibromyalgie, Lyme, schildklierstoornissen, enz., alsook voor lijdende aan psychische aandoeningen zoals burn-out en vormen van depressie, en patiënten met psychosomatische klachten. De ME-patiënten die dit overkomt vormen slechts een kleine minderheid binnen de CVS-populatie.



Hoewel dit in de wetenschappelijke literatuur nooit is beoogd, leggen Nederlandse instanties en ook sommige organisaties die zich voor ME-patiënten zeggen in te zetten, de term ME uit alsof het om hetzelfde, per definitie onverklaarde verschijnsel zou gaan als CVS.

Voor ME-patiënten is dit buitengewoon bezwaarlijk. Dat is niet zozeer vanwege de naam, hoewel die een meetbaar effect heeft op hoe ziekte wordt gezien (Jason, 2002), maar omdat:

- niet wordt erkend dat zij aan een postvirale, neuroimmunologische ziekte lijden, waarvoor adequate diagnostiek en behandelingen bestaan en ontwikkeld kunnen worden (Stichting ErkenME, 2009; Groep ME-Den Haag, 2014);
- zorgverleners, instanties en omgeving het beeld dat zij hebben van CVS (kennelijk) op de ME-patiënt projecteren, met ongunstige gevolgen voor communicatie en bejegening (Stichting ME Research, 2014).

Ook andere groepen, zoals Lyme-patiënten, lijden hieronder. Hun ziekte wordt vaak pas veel later ontdekt omdat men meent, in CVS of 'ME/ CVS' een eindiagnose te hebben (gesteld).

#### **Aanbeveling**

Voor een adequate zorgverlening is het gewenst de internationaal afgesproken terminologie te gebruiken. Dat houdt in, dat de ziektediagnose ME (G93.3, N690) moet worden onderscheiden van de restdiagnose CVS (R53.82, A102).

(Codes ICD-10 en CAS, respectievelijk ICD-10-CM en CAS)

*Hyde (2009), "Missed Diagnoses. Myalgic Encephalomyelitis and Chronic Fatigue Syndrome"*

*Hooper (2010), "Magical Medicine: how to make a disease disappear"*

*Carruthers (2011), "Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria"*

*National Center for Health Statistics (2014), "ICD-10-CM Official Guidelines for Coding and Reporting"*

*Groep ME-Den Haag (2014), "Burgerinitiatief voor de erkenning van ME"*

Nu de diagnose ME weer algemeen wordt beschouwd als een verklaring voor de klachten, is het evident dat de diagnoses ME (verklaarde klachten) en CVS (onverklaarde klachten) niet tegelijk van toepassing kunnen zijn.

In de tijd kan de diagnose ME wel volgen op de diagnose CVS. Daarom is toch bekeken of de Richtlijn CVS (CBO, 2013) informatie of aanbevelingen bevat die hier van waarde kunnen zijn. Dat blijkt niet het geval, omdat het CBO uitgaat van een monodisciplinaire minderheidsvisie op CVS (patiënten zouden door hun gedachten hun ziektebeleving in stand houden). Deze richtlijn is bovendien niet geautoriseerd door de Nederlandse patiëntenstichting voor CVS.

Een Richtlijn CVS/ME voor Engeland en Wales (NICE, 2007) gaat over patiënten die voldoen aan verder in literatuur of praktijk nergens gebruikte, afwijkende doelgroepcriteria. Ook deze richtlijn is (mede daarom) omstreden en is door diverse beroeps- en patiëntenorganisaties afgewezen. NICE heeft wel een uitgebreide literatuurstudie verricht tot en met 2005, maar heeft daar vervolgens slechts een deel van gebruikt. Het biomedische onderzoek is zonder verklaring buiten beschouwing gelaten.

Er bestaan nog diverse andere buitenlandse richtlijnen, met een grote variatie in conclusies en aanbevelingen. Deze richtlijnen zijn niet volgens erkende methoden ontwikkeld en blijven hier daarom buiten beschouwing.

### **1.11. Niet-aangeboren hersenletsel**

De Richtlijn Niet-aangeboren Hersenletsel en Arbeidsparticipatie (Coronel Instituut, 2012) gaat over niet-progressief hersenletsel. ME, hoewel in de tekst niet expliciet genoemd, behoort (onder andere) tot die categorie. Sterfgevallen bij ME zijn immers geweten aan het falen van andere organen, voornamelijk het hart (Jason, 2006).

Volgens deze richtlijn komen uit kwalitatief onderzoek de volgende re-integratie-bevorderende factoren naar voren:

- goed gemotiveerde patiënt met een positieve instelling;
- soepele samenwerking tussen goed geïnformeerde zorgverleners;
- steun van omgeving, werkgever en collega's;
- adequaat aangepaste werkplek en/of arbeidsbelastingen;
- aangeleerde arbeidsvaardigheden.

Factoren die re-integratie belemmeren zijn volgens het instituut:

- aanwezige (met name cognitieve, onzichtbare) beperkingen (waaronder problemen met multi-tasking en overprikkeling);
- een beperkt ziekte-inzicht;
- gebrek aan steun en begeleiding door (slecht geïnformeerde) omgeving, zorgverleners en werkgever.

Het werk en de werkomgeving moeten hier volgens de richtlijn aan worden aangepast. Het instituut beveelt voorts aan om meer onderzoek te doen naar behandelmogelijkheden, ook voor deelpopulaties, en om de effectiviteit van diverse behandelingen onderling te vergelijken. Verder wordt het belang onderstreept van tijdige diagnostiek, binnen de eerste zes maanden.

#### **Conclusie**

Er is nog geen breed gedragen richtlijn waar zorgverleners bij ME op terug kunnen vallen, behoudens in grote lijnen op het gebied van participatie en re-integratie.

### 1.12. Actuele ontwikkelingen

In de Verenigde Staten wordt al enige tijd een hoge prioriteit toegekend aan zowel ME als CVS. De Food and Drugs Administration (FDA) komt naar verwachting in 2014 met een richtlijn over medicijngebruik en onderzoek naar werkzame medicijnen. De aanbevelingen van de FDA zullen zo mogelijk in deze richtlijn worden verwerkt.

Het Institute of Medicine buigt zich in opdracht van de Minister van Volksgezondheid van de VS over een mogelijke actualisering van bestaande definities. Gezien de vele protesten tegen het IoM-contract is het twijfelachtig of daar een resultaat uitkomt, dat breed wordt gedragen.

#### **Gedachten van ME-patiënten bij het IoM-project**

Ik ben bang dat ME in de psychische hoek wordt gedrukt	67%
Ik hoop op een definitie van ME die ook iets zegt over de oorzaken	40%
De VS hoort dat niet voor de hele wereld te bepalen	31%
Ik verwacht niet dat ze daar uitkomen	24%
Dat is te snel, de consensuscriteria worden nog niet eens door iedereen gebruikt	22%

*Aantal respondenten: 45*

*Bron: Stichting ME Research, Doorlopende Enquête Patiëntenperspectief, DEP-ME 2014-I*

Ten behoeve van het IoM-project schrijft het Agency for Healthcare Research and Quality een review op basis van een literatuursearch vanaf 1988 (AHRQ, 2014). De bewijskracht wordt volgens een andere methode gewaardeerd dan GRADE. Indien hier dezelfde of vergelijkbare publicaties worden geselecteerd zal op eventuele verschillen in waardering worden gewezen.

## 2. Werkwijze

### 2.1. Model-based richtlijn

De Multidisciplinaire Richtlijn ME die thans (in preconcept) voor u ligt is een *model-based* richtlijn (Den Broeder, 2011). Dat betekent, dat het werk aan de richtlijn is begonnen met het formuleren van een ziektemodel. Daarmee verschilt de werkwijze van die bij de in Nederland thans gebruikelijke *evidence-based* richtlijn (Regieraad Kwaliteit en Zorg, 2012), waarbij een knelpuntenanalyse de eerste stap vormt.

Meestal heeft een werkgroep of auteur die aan een richtlijn schrijft wel een ziektemodel in het hoofd. Alleen, de lezer ziet dat niet. Dat kan er toe leiden dat deze geen vinger krijgt achter de literatuurkeuze en de overige overwegingen, en dat sommige conclusies en aanbevelingen uit de lucht lijken te vallen.

Zo gingen de opstellers van de Richtlijn CVS (CBO, 2013) uit van het idee dat de medische klachten bij deze diagnose lichamelijk onverklaarbaar zijn, maar dat staat in de tekst nergens vermeld. Vervolgens wordt aanbevolen om de patiënten niet medisch te onderzoeken, terwijl de lezer niet kan vinden waar dit zo opeens vandaan komt. Een ingewijde begrijpt verderop dat enkele werkgroepleden langs deze weg de aanbeveling van hun eigen gedragstherapie kracht willen bijzetten, ondanks de negatieve ervaringen daarmee (De Veer, 2008; Kindlon, 2011). Deze belangenverstrengeling blijft echter eveneens onvermeld.

In een model-based richtlijn kan dat niet gebeuren. De lezer ziet precies wat de gedachten van de opstellers zijn. Bovendien wordt het ziektemodel aan de literatuur en de ervaringen getoetst, voordat de aanbevelingen worden geformuleerd. Met andere woorden: alles is zichtbaar.

#### Conclusie

In een model-based richtlijn is het voor de lezer beter zichtbaar hoe de conclusies en aanbevelingen tot stand zijn gekomen dan in een evidence-based richtlijn.

*Den Broeder (2011), "Knelpunten in de zorg voor ME-patiënten"*

### 2.2. Wetenschappelijke methode

Het werken met wetenschappelijke modellen komt in de medische wetenschap nog relatief weinig voor, maar is gemeengoed in andere wetenschapsvelden, zoals natuurkunde en economie. Het is een krachtige methode om bestaande kennis verder te ontwikkelen. Een model is natuurlijk nooit perfect en blijft altijd een beperkt beeld van de werkelijkheid. Maar het kan iedere keer een stukje worden verbeterd. Dat gebeurt als volgt:

- op basis van het model worden hypothesen geformuleerd, ofwel verwachtingen over wat men in de praktijk zal aantreffen als het model klopt;
- er wordt wetenschappelijk onderzoek gedaan of bestudeerd;

- de uitkomsten van het onderzoek worden vergeleken met de hypothesen;
- zijn die met elkaar in strijd, dan wordt het model aangepast.

Dit proces, een goed voorbeeld van het gebruik van de wetenschappelijke methode, gaat (triviale gevallen uitgezonderd) altijd verder. Soms geleidelijk, soms met vallen en opstaan, neemt het inzicht in de materie toe. Daarmee is het bij uitstek geschikt voor een product als een medische richtlijn. Een richtlijn wordt immers, als het goed is, regelmatig bijgewerkt aan de hand van nieuwe onderzoeksresultaten en ervaringen.

Een (sterk vereenvoudigd) voorbeeld voor ME dat enkele jaren terug in het nieuws was, is het volgende.

Model: ME wordt veroorzaakt door het gammaretrovirus XMRV.

Hypothese 1: Bij ME-patiënten zijn antilichamen tegen XMRV en delen van het virus aan te treffen in het bloed.

Hypothese 2: De incubatietijd van ME (de tijd tussen de besmetting en de ziekte) is drie weken.

Naar de eerste hypothese is onderzoek gedaan, en er werden inderdaad antilichamen en delen van XMRV gevonden (Lombardi, 2009). De tweede hypothese wordt echter verworpen door de bestaande literatuur over uitbraken van ME, waarbij de incubatietijd telkens enkele dagen was, zoals bij een enterovirus (Hyde, 2011).

Het model behoeft daarom aanpassing. Bijvoorbeeld zo:

Model: De ziekte ME maakt patiënten kwetsbaar voor retrovirussen.

Dat is natuurlijk een veel minder interessant pad om op verder te gaan. Later bleek dat het onderzoeksresultaat niet betrouwbaar was wegens contaminatie in het laboratorium. Het virus was niet van de patiënten afkomstig, maar van vervuilde instrumenten. Het artikel is vervolgens ingetrokken.

Intussen leidde dit onderzoek wel tot een vernieuwde belangstelling voor biomedisch onderzoek naar de virale oorzaken van ME en het bedenken van ziektemodellen.

### **2.3. Beoordeling literatuur**

Het bovenstaande voorbeeld toont aan, dat een enkel onderzoek nooit voldoende is. Pas als een onderzoeksresultaat door ander, onafhankelijk onderzoek is bevestigd, liefst bij een flink aantal patiënten en de best mogelijke onderzoeksopzet, kan het dienen als onderbouwing voor conclusies en aanbevelingen.

Om de kwaliteit van medisch-wetenschappelijke literatuur te beoordelen zijn door methodologen instrumenten ontwikkeld. Tot voor kort waren deze minder geschikt voor een ME-richtlijn. Er is sinds de eerste gedocumenteerde uitbraak van ME in Los Angeles, 1934

(Gilliam, 1938) redelijk wat onderzoek naar ME gedaan, ondanks een chronisch gebrek aan financiering. Maar dit betreft meestal relatief kleine patiëntengroepen, op verschillende wijzen geselecteerd. En slechts zelden zijn onderzoeken door andere onderzoekers nauwkeurig herhaald.

Bij een kwaliteitsbeoordeling per losse publicatie zouden verreweg de meeste resultaten wegvallen. Ten behoeve van de Multidisciplinaire Richtlijn ME wordt daarom gebruik gemaakt van de door een internationale werkgroep ontwikkelde methode GRADE (Guyatt, 2008). Hiermee kan per onderwerp de literatuur in samenhang worden beoordeeld.

#### 2.4. Ervaringskennis

Een deel van de kennis over een ziekte is niet te vinden in de wetenschappelijke literatuur, maar bestaat in de vorm van ervaringen. Dit zijn enerzijds de ervaringen van artsen en andere zorgverleners, maar niet in het minst ook de ervaringen van de patiënten die aan de ziekte lijden. Door deze ervaringen te verzamelen, te bundelen en te analyseren ontstaat ervaringskennis.

Conclusies aan aanbevelingen in een richtlijn dienen volgens vigerende richtlijnen voor richtlijnen (Regieraad Kwaliteit van Zorg, 2012) te zijn gebaseerd op zowel het medisch-wetenschappelijk onderzoek als ervaringskennis.

*Een richtlijn is een document met aanbevelingen, gericht op het verbeteren van de kwaliteit van zorg, berustend op systematische samenvattingen van wetenschappelijk onderzoek en afwegingen van de voor- en nadelen van de verschillende zorgopties, aangevuld met expertise en ervaringen van zorgprofessionals en zorggebruikers.*

Regieraad Kwaliteit van Zorg (2012), "Richtlijn voor Richtlijnen", blz. 6

Dit citaat is overigens niet het hier gekozen uitgangspunt. In de Multidisciplinaire Richtlijn ME wordt zowel aan wetenschappelijk onderzoek als aan ervaringskennis gewicht toegekend. Dat betekent dat de afwegingen eerst plaatsvinden na het inbrengen van de ervaringskennis, en niet al daarvoor. Er wordt dus daadwerkelijk met ervaringen rekening gehouden, in plaats van dat ze enkel dienen om de tekst te verlevendigen.

Sinds begin 2012 verzamelt de Stichting ME Research op systematische wijze ervaringskennis van patiënten via de Doorlopende Enquête Patiëntenperspectief (Stichting ME Research, 2014). De resultaten hiervan worden in deze richtlijn gebruikt.

Daarnaast krijgen zowel patiënten als andere partijen de kans om hun ervaringen en overige overwegingen (zoals de kosten van onderzoek en behandeling) in te brengen via commentaar op diverse tekstversies, in discussies op sociale media, via interviews, en presentaties op de Landelijke ME informatiedag van de ME Vereniging Nederland, en in werkoverleg.

## 2.5. Knelpuntenanalyse

De gebruikelijke werkwijze bij een evidence-based richtlijn is dat wordt begonnen met een knelpuntenanalyse, met input door verschillende van tevoren geselecteerde partijen (Regieraad Kwaliteit van Zorg, 2012). Daaruit worden vragen gedestilleerd waar de richtlijn een antwoord op moet geven, en dit bepaalt de keuze van de hoofdstukken in de richtlijn.

De ervaring bij multidisciplinaire richtlijnen volgens deze aanpak is dat ongeacht de ingebrachte knelpunten uiteindelijk toch altijd min of meer dezelfde hoofdstukindeling tot stand komt. Vaak gaan de knelpunten meer over wie de boel ophoudt dan over wat het feitelijke probleem is. Een richtlijn lost zulke knelpunten niet op.

Van de knelpuntenanalyse vindt de lezer van een evidence-based richtlijn daarom uiteindelijk weinig meer terug; veel voorwerk gaat zo feitelijk verloren.

Bij de ontwikkeling van een model-based richtlijn vindt eveneens een knelpuntenanalyse plaats, maar dan op een ander moment:

- de theoretische zorgbehoefte wordt afgeleid uit de ziektehypothese die de confrontatie met de wetenschappelijke literatuur hebben doorstaan;
- het bestaande zorgaanbod wordt in kaart gebracht via een enquête onder de zorgaanbieders;
- door toevoeging van het patiëntenperspectief wordt informatie over de toegankelijkheid en de kwaliteit van het bestaande zorgaanbod toegevoegd, en ontstaat een beeld van de actuele zorgbehoefte;
- de confrontatie van vraag en aanbod geeft aan waar de knelpunten in de zorg liggen;
- eerst daarna wordt besproken wie deze knelpunten zou kunnen oplossen, en hoe.

Dit lijkt een zinnvoller aanpak dan zulks al van tevoren te doen, subjectief, met onvolledige informatie en buiten beeld van de lezer van de richtlijn. In een model-based richtlijn neemt de knelpuntenanalyse een centrale plaats in.

### Conclusie

In een model-based richtlijn is de knelpuntenanalyse gebaseerd op systematisch verzamelde kennis, in plaats van op subjectieve beleving zoals bij een evidence-based richtlijn.

*Den Broeder (2011), "Knelpunten in de zorg voor ME-patiënten"*

### Aanbeveling

Voor een complexe aandoening als ME, waarover veel wetenschappelijke kennis nog niet hard is of algemeen verspreid en aanvaard, kan het best een model-based richtlijn worden samengesteld.

*Den Broeder (2011), "Knelpunten in de zorg voor ME-patiënten"*

## **2.6. Module chronische pijn**

Parallel aan de ontwikkeling van de Multidisciplinaire Richtlijn ME wordt door verschillende partijen gewerkt aan een kwaliteitsstandaard voor chronische pijn, een van de hoofdklachten bij ME. Gelijkwaardige partners in die productie zijn:

- het Samenwerkingsverband Pijnpatiënten naar één stem, een initiatief van de ME Vereniging Nederland en elf andere patiëntenorganisaties;
- de Dutch Pain Society, de wetenschappelijke vereniging van pijnbehandelaars.

Deze standaard wordt mede gefinancierd door het Zorginstituut Nederland. Verwacht wordt dat in 2015 een zorgmodule over chronische pijn uitkomt die dan in deze richtlijn en in richtlijnen voor andere pijnandoeningen kan worden verwerkt.



### **3. Ziektemodel**

#### **3.1. Complicaties**

Hoewel de ziekte inmiddels 80 jaar bekend is, blijft onderzoek naar de oorzaken van ME een lastig karwei. Daarvoor zijn diverse redenen te noemen.

- de ontstekingen in het centrale zenuwstelsel zijn bij leven lastig op directe wijze vast te stellen, al lijkt hier wel verandering in te komen (Nakatomi, 2014);
- ME is een complexe ziekte, die meerdere specialismen en systemen betreft (Ramsay, 1992);
- bij standaard eerstelijns onderzoek worden geen afwijkingen gevonden die op de ziekte duiden, wat een vlotte homogene selectie van patiënten bemoeilijkt;
- de ernstig zieke patiënten, die voor wetenschappelijk onderzoek de interessantste doelgroep vormen, zijn niet mobiel;
- de methoden en technieken om het ziekteproces bij ME goed te onderzoeken zijn nog volop in ontwikkeling;
- er zijn nauwelijks financiële middelen om grondig onderzoek te kunnen opzetten.

Anderzijds is er veel informatie, onder meer omdat in de 20e eeuw zo'n 50 uitbraken van ME zijn gedocumenteerd (Ramsay, 1986; Hyde, 1992).

Deze combinatie van factoren heeft ertoe geleid dat het onderzoek naar ME merendeels op drie verschillende wijzen plaatsvindt:

1. artsen die betrokken waren bij een uitbraak, en patiënten langdurig in de tijd hebben gevolgd;
2. wetenschappers die afwijkingen op hun vakgebied onderzoeken, onder patiënten volgens de selectiecriteria van hun voorkeur;
3. behandelaren die uitgaan van een bepaald idee over de ziekte en telkens onder hun patiënten varianten onderzoeken van de behandeling die zij aanbieden.

Daarbij kan de doelpopulatie voor de tweede en derde groep variëren van patiënten met de diagnose ME tot een bont gezelschap van chronisch vermoeiden of pijnpatiënten. Voorts kunnen resultaten worden vertekend als sommige patiënten een voorkeur hebben voor specialisten met een bepaalde visie of aanpak, en patiënten met andere kenmerken deze juist mijden. Ofwel: men krijgt de populatie die men veronderstelt.

#### **3.2. Bestaande ziektemodellen**

Het wekt dan ook weinig verbazing dat er een groot aantal, soms sterk van elkaar verschillende ziektemodellen voor ME zijn bedacht. De meeste daarvan zijn nooit getoetst en zouden de eerste de beste marginale toetsing ook niet doorstaan.

De volgende modellen vinden hun basis wel in de wetenschappelijke literatuur.

### Overzicht van ziektemodellen voor ME

Baraniuk	protein folding failure
Behan / Chaudhuri	cell membrane defect (channelopathy)
Chia	enteroviral infection (ribose depletion)
De Meirleir	leaky gut
Bell / Hyde	neurocirculatory asthenia
Brenu / Klimas	reduced cytotoxic t-cell function
Kerr	cytokine overproduction
Komaroff	increased anaerobic metabolism
Lerner	latent herpes virus infection of the heart
Light	dorsal root ganglionitis (overdrive)
Maes/Pall	free radicals (oxidative stress)
Myhill	mitochondrial failure (ATP)
Okada	gray matter reduction
Peckerman	cardiac dysfunction
Suhadolnik	RNase-L fragmentation
Van Elzaker	vagus nerve infection
Van Konynenburg	glutathione depletion (partial blockage of the methylation cycle)

De vraag is, in hoeverre dit concurrerende modellen zijn, of verschillende stukken van dezelfde puzzel.

Het lijkt niet mogelijk dat ME een enkelvoudige oorzaak heeft. Bij uitbraken van de ziekte is telkens gebleken dat de incubatieperiode (de tijd tussen besmetting en de eerste ziekteverschijnselen) niet meer dan enkele dagen bedraagt (Hyde, 2011), wat overeenkomt met een enterovirus als oorzaak. Enterovirussen zijn ook daadwerkelijk aangetroffen, niet alleen bij uitbraken van ME maar ook in endemische gevallen (Chia, 2008).

Anderzijds meldt een groot aantal patiënten voorafgaand aan ME de Ziekte van Pfeiffer of een soortgelijke ziekte-episode te hebben gehad, en middelen tegen herpesvirussen lijken een genezende werking te hebben (Lerner, 2010; Fluge, 2011). Maar het Epstein-Barr virus (EBV), dat Pfeiffer veroorzaakt, heeft een incubatieperiode van weken.

Een ziektemodel voor ME zal, wil het niet direct worden verworpen, in elk geval deze beide groepen van virussen en dus de modellen van Chia en Lerner moeten combineren. Zoals zal blijken, is dat niet alleen mogelijk, maar leidt dit ook tot een model waarbij de meeste van de bovengenoemde bestaande theorieën op hun plek vallen.

### 3.3. Latent EBV

Van EBV (*human herpes virus 4*) is bekend dat dit virus in latente (onvolwassen) vorm aanwezig blijft in het lichaam nadat de infectie is overwonnen. Er zijn meer virussen waar dit voor geldt, waaronder andere herpesvirussen. Naar EBV is echter beduidend meer onderzoek gedaan. In het model gaan we daarom uit van EBV, met de aantekening dat mogelijk bij een deel van de ME-patiënten eenzelfde rol door een ander virus wordt vervuld.

De sleutel tot het ziektemodel is te vinden in een review van de Australische MS-onderzoeker Pender (2011), waarin deze de activiteiten van latent EBV opsomt en als noodzakelijke factor voor het ontstaan van multipele sclerose aanwijst. Een jaar later realiseert de auteur zich dat de rol van latent EBV niet MS-specifiek is (Pender, 2012).

Latent EBV houdt zich bij voorkeur op in B-cellen, ook in het brein. Hoewel er dus geen sprake meer is van een actieve infectie, is de incomplete versie van het Epstein-Barrvirus bepaald niet passief. Dit gedrag wordt in toom gehouden door cytotoxische (celdodende) T-cellen, in het bijzonder CD8+-cellen die zich in een specifiek virus kunnen specialiseren.

Patiënten met verschillende ziekten met een autoimmuun-component hebben een tekort aan CD8+, aldus Pender. Dit betreft ziekten als MS, SLE (Lupus), de Ziekte van Crohn en de Ziekte van Hashimoto. Pender suggereert om al deze ziekten te behandelen met onder meer rituximab en antivirale middelen tegen EBV.

Onderzoek naar CD8+ in CVS wijst in zijn algemeenheid niet op depletie (Natelson, 2002) maar suggereert wel een verminderde cytotoxische activiteit (Maher, 2005; Brenu, 2011).

### 3.4. Enterovirus

Volgens Chia kan depletie van CD8+ worden veroorzaakt door een acute infectie met een enterovirus, precies de klasse van virussen die als mogelijke trigger worden gezien (Chia, 2009). Dit duurt echter logischerwijs niet langer dan totdat de infectie is afgelopen.

Het probleem bij ME is nu juist dat de enterovirusinfectie nooit wordt overwonnen (Chia, 2008). Kennelijk duurt de acute fase van de infectie in sommige gevallen lang genoeg voor het EBV om problemen te veroorzaken. In dat geval zal een deel van de cytotoxische T-cellen het enterovirus blijven bestrijden, waardoor de controle over het latente EBV permanent is verminderd terwijl er in tegenstelling tot bij andere aandoeningen geen absoluut CD8+-tekort is.

#### Ziektemodel voor ME

4. Een infectie met een enterovirus veroorzaakt een verlies aan controle over een latent EBV in de B-cellen.
5. Dit verstoort het functioneren van het immuunsysteem, en wel zo dat niet volledig met het enterovirus wordt afgerekend.
6. Uiteindelijk resulteert een toestand van laaggradige ontstekingen waarin een deel van het immuunsysteem permanent maar weinig doelmatig actief is.

Natuurlijk kan dat alleen gebeuren als er om te beginnen al een aanzienlijke hoeveelheid latent EBV aanwezig is, omdat er anders voldoende CD8 is om het enterovirus uit te schakelen en toch de controle over het EBV te behouden. Toch krijgt niet iedereen na een zware EBV-infectie op den duur ME.

Dat geeft aanleiding tot de eerste te toetsen hypothesen.

**Hypothese**

De kans op het krijgen van ME en de ernst van de klachten hangen direct samen met de zwaarte van de oorspronkelijke EBV-infectie.

**Hypothese**

Bij ME-patiënten leidt latent EBV bij verlies aan controle versneld tot problemen.

Minstens een van deze hypothesen moet kloppen, anders dient het model te worden aangepast.

Tevens roept het model de volgende vragen op:

- waar bestaan die problemen precies uit;
- waarom is de cytotoxiciteit van CD8+ verminderd, en
- waarom geeft het immuunsysteem dan zo'n hoge prioriteit aan de bestrijding van het enterovirus?

**Destructieve activiteiten van latent EBV**

- the EBV cross-reactivity hypothesis
- the EBV bystander damage hypothesis
- the aB-crystallin (mistaken self) hypothesis,
- the EBV-infected autoreactive B cell hypothesis

Pender (2011), "The Essential Role of Epstein-Barr Virus in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis"

## 4 Diagnostiek

### Allergie, intolerantie of overgevoeligheid

	Verergerd	Nieuw
Alcohol	30%	33%
Tabaksrook	22%	28%
Parfum	24%	24%
Tarwe	31%	14%
Gluten	21%	24%
Koemelk	26%	18%
Citrusvruchten	24%	11%
Chloor	11%	19%
Soja	17%	3%
Noten of pinda's	14%	6%
Drukinkt	8%	11%
Vis	9%	6%

*Er waren slechts twee meldingen van verminderde intoleranties.*

*Aantal respondenten: 41*

*Bron: Stichting ME research, Doorlopende Enquête Patiëntenperspectief, DEP-2013 IV*

### Aanbeveling

Wetenschappelijk onderzoek naar ME dient plaats te vinden onder een homogene patiëntengroep, zowel qua klachten als pathologie. Eerder onderzoek onder heterogene patiëntengroepen, waarvan een deel een mogelijk kenmerkende afwijking vertoont, dient te worden herhaald onder homogene patiëntengroepen.

## 5 Behandeling

### **Gebruik van supplementen**

<u>Supplement</u>	<u>Korter dan 1 jaar geleden</u>
Magnesium	55%
Vitamine D	53%
Multivitamine	50%
Vitamine C	48%
Calcium	45%
Vitamine B12	43%
Carnitine	35%
Vitamine B complex	33%
Zink	28%
Melatonine	23%
Vitamine E	20%
IJzer	20%
Coenzym Q10	18%
Glutamine	13%
DHEA	10%
Vitamine A	10%

*Enkele deelnemers (10%) noemen zelf nog omega 3 of visolie.*

*Aantal respondenten: 40*

*Bron: Stichting ME research, Doorlopende Enquête Patiëntenperspectief, DEP-2013 IV*

### **Obstakels voor betere behandel mogelijkheden**

Nederlandse artsen weten vaak te weinig van ME	91%
Te weinig erkenning door de Nederlandse overheid	88%
Te weinig wetenschappelijk onderzoek naar ME in Nederland	85%
Nederlandse artsen hebben vaak vooroordelen over ME	82%
Sommige instanties geven verkeerde informatie over ME	79%
Politieke partijen hebben niet genoeg voor ME-patiënten over	59%
Zorgverzekeraars hebben niet genoeg voor ME-patiënten over	56%
De economische crisis	41%
Gebrek aan samenwerking tussen patiëntenorganisaties	41%
Sommige patiëntenorganisaties geven verkeerde informatie over ME	38%
Andere obstakels	38%

*Aantal respondenten: 34.*

*Bron: Stichting ME research, Doorlopende Enquête Patiëntenperspectief, DEP-2012 II*

## 6 Beoordeling

<b>Belastbaarheid</b>	<u>Score</u>
Ik kan minder lang achtereen met iets bezig zijn	8,8
Ik kan per dag weinig doen	8,7
Ik kan niet veel tillen	8,5
Ik kan niet veel indrukken tegelijk verdragen	8,1
Ik kan niet lang staan	8,1
Ik kan niet ver lopen	7,5
Ik kan sommige handelingen niet verrichten	7,4
Een deel van de dag kan ik helemaal niets	7,3
Ik kan maar met een ding tegelijk bezig zijn	6,9
Ik ben gauw afgeleid	6,5
Ik heb moeite om iets nieuws te leren	6,4
Ik vergeet wat ik van plan ben te gaan doen	5,5
In een gesprek lukt het niet goed om mijn verhaal te doen	4,5
Ik lees iets dat er niet staat of begrijp de bedoeling verkeerd	3,7
Ik kijk tv en merk na een tijdje dat ik niets heb gezien	3,3
Ik heb moeite om te beoordelen wat ik kan geloven	2,7

*Scores lopen van 0 tot 10 en zijn als volgt gewogen: nooit=0, soms=2, regelmatig=6, altijd=10*

*Aantal respondenten: 30*

*Bron: Stichting ME research, Doorlopende Enquête Patiëntenperspectief, DEP-2012 III*

## 7 Participatie en re-integratie

### **Participatie en re-integratie**

Ter bevordering van de mogelijkheden tot participatie en re-integratie is het noodzakelijk, dat de omgeving goed over de aandoening is geïnformeerd en de patiënt steunt en begeleidt.

*Coronel Instituut (2012), "Niet-aangeboren Hersenletsel en Arbeidsparticipatie"*

### **Participatie en re-integratie**

Voor het functioneren van de patiënt in een werksituatie is het belangrijk, dat de taken en de omgeving zijn aangepast aan de ervaren beperkingen. Bij ME bevinden die zich onder meer op het vlak van duurbelastbaarheid, concentratie, overprikkeling en multi-tasking.

*Coronel Instituut (2012), "Niet-aangeboren Hersenletsel en Arbeidsparticipatie"*

*Stichting ME Research (te verschijnen), "Ervaringen en opinies van ME-patiënten. De Doorlopende Enquête Patiëntenperspectief"*



## 8 Communicatie en bejegening

### Klachten over communicatie en bejegening

Als ik het over ME heb, wordt er geantwoord over vermoeidheid	76%
Wat ik zeg over mijn ervaringen met de ziekte wordt niet geloofd	60%
Ik krijg opmerkingen over zaken die niets met mijn ziekte te maken hebben	60%
Als ik het over ME heb, wordt er niet meer geluisterd	51%
Ik mag de opsomming van mijn medische klachten niet afmaken	51%
Men vult zelf in wat ik zou denken, in plaats van het aan mij te vragen	48%
Er wordt gezegd dat ik mij aanstel of dat ik overdrijf	46%
Wat ik zeg over mogelijkheden voor behandeling of medisch onderzoek wordt niet geloofd	46%
Mijn medische uitslagen worden genegeerd	46%
Er wordt beweerd dat ik mijn best niet doe om te herstellen	35%
Er wordt niets opgeschreven van wat ik heb gezegd	32%
Er wordt geëist dat ik meega in hun visie op ME	27%
Als ik het over ME heb, wordt men boos of agressief	19%
Er wordt over mij gesproken alsof ik er niet bij ben	11%

37 respondenten

Bron: Stichting ME research, Doorlopende Enquête Patiëntenperspectief, DEP-2013 I

*“Silence in the face of evil is itself evil: God will not hold us guiltless.  
Not to speak is to speak. Not to act is to act.”*

Dietrich Bonhoeffer

## 9 Preventie

### **Hypothese**

De kans op het krijgen van ME en de ernst van de klachten hangen direct samen met de ernst van de oorspronkelijke EBV-infectie.

### **Hypothese**

Bij ME-patiënten leidt latent EBV bij verlies aan controle versneld tot problemen.

## **10. Slot**

Een richtlijn is geen dwingend voorschrift, ook niet als deze door alle betrokken partijen is geautoriseerd. Elke patiënt is immers verschillend, evenals elke situatie. Daarom moet er altijd een individuele benadering plaatsvinden.

Als er aanleiding toe is, kan van een richtlijn worden afgeweken. Zowel de zorgverlener als de patiënt kan dit voorstellen. Van een zorgverlener mag worden verwacht dat deze dit in voor de patiënt begrijpelijke taal motiveert.

Zowel de keuze uit verschillende zorgaanbieders als het uiteindelijke besluit om van een aangeboden interventie gebruik te maken of daarvan af te zien, hoort altijd bij de patiënt of diens wettelijke vertegenwoordiger te liggen.

## Bijlage 1: Werkoverleg

Van 8 mei 2013 tot en met 12 mei 2014 is viermaal werkoverleg gehouden met artsen en wetenschappers van verschillende achtergronden, waarbij deze richtlijn (mede) op de agenda stond.

### Overzicht werkbeprekingen

8 mei 2013	Haarlem	Landelijke ME informatiedag
13 september 2013	Rotterdam	ME Vereniging Nederland
12 februari 2014	Rotterdam	Erasmus MC
12 mei 2014	Utrecht	Landelijke ME informatiedag

(...)

## **Bijlage 2: Klankbordgroep**

Na de presentatie van het preconcept op 12 mei 2014 wordt een klankbordgroep gevormd, die uit patiënten en naasten van patiënten bestaat.

Tot de publicatie van de autorisatieversie zullen de leden van de klankbordgroep regelmatig worden benaderd.

### **Bijlage 3: Enquête zorgaanbod**

Om de bestaande zorg in kaart te brengen wordt een enquête gehouden onder zorgaanbieders, waaronder in elk geval:

- zorgcentra voor ME;
- academische ziekenhuizen;
- revalidatiecentra,

alsook

- een selectie van zorgaanbieders in het buitenland.

## **Bijlage 4: Doorlopende Enquête Patiëntenperspectief**

*Voorlopige tekst, overgenomen uit Stichting ME Research (2014).*

De doorlopende enquête patiëntenperspectief (DEP-ME) is een project van de Stichting ME Research. Het project is in opzet vergelijkbaar met het Nationaal Panel Chronisch Zieken en Gehandicapten van het NIVEL, maar er zijn ook enkele verschillen. Zo is er geen aflopend panel, maar kunnen voortdurend nieuwe deelnemers worden toegevoegd. Verder wordt er nadrukkelijk ook gekeken naar het verloop in de tijd vanuit het perspectief van de individuele patiënt, terwijl het NIVEL alleen vaststelt of de groepsgegevens veranderen.

### **Deelname**

ME-patiënten die willen deelnemen aan het project kunnen zich aanmelden als lid van de ME Vereniging Nederland. Het lidmaatschap is in dat geval gratis. Deelnemers ontvangen elk kwartaal een vragenlijst met vragen over hun ervaringen en hun mening.

### **Borging resultaten**

Over de resultaten van de doorlopende enquête zal regelmatig worden gepubliceerd. Ze zullen ook worden gebruikt bij de ontwikkeling van de Multidisciplinaire Richtlijn ME. Verder is het mogelijk dat wetenschappers belangstelling zullen hebben om voor het werven van ME-patiënten voor hun onderzoek een beroep te doen op de deelnemers aan de enquête. Men hoeft dan niet alles opnieuw te vragen. Vanzelfsprekend geven wij de individuele gegevens van een deelnemer pas door als deze daar zelf toestemming voor heeft gegeven, en de onderzoeker een geheimhoudingsverklaring heeft ondertekend.

### **Proefenquête**

Van 16 december 2011 t/m 15 januari 2012 vond een proefenquête plaats.

### **Vragenlijst**

Elke vragenlijst bestaat uit twee gedeeltes:

- een set doorlopende vragen, die elke keer hetzelfde zijn. Hiermee wordt een basisbeeld gegenereerd van het verloop in de tijd van zorg, participatie en omstandigheden, en de samenhang hiervan met de gezondheid en levenskwaliteit. De doorlopende vragen zullen betrekking hebben op de ervaringen in de voorafgaande periode en de verwachtingen voor de volgende periode;
- een set vragen over een thema op het gebied van participatie of zorg. Hiermee wordt telkens een ander aspect van het ziek zijn uitgediept en het basisbeeld van het verloop in de tijd in perspectief geplaatst.

### **Thema's**

De keuze is gebaseerd op de voorkeuren van de deelnemers en de actualiteit.

## Rondes

Totaal aantal verschillende deelnemers: 75 (excl. proefenquête)  
Aantal deelnemers aan minstens 5 vragenlijsten op rij: 20 (excl. proefenquête)

## 2011

Ronde	Begin	Einde	Deelnemers	Thema
Proefenquête	20111216	20120115	24	Mobiliteit

## 2012

Ronde	Begin	Einde	Deelnemers	Thema
2012-I	20120316	20120415	35	Wetenschap voor patiënten
2012-II	20120616	20120715	34	Behandelingen
2012-III	20120916	20121015	30	Beperkingen
2012-IV	20121216	20130115	32	Medisch onderzoek

## 2013

Ronde	Begin	Einde	Deelnemers	Thema
2013-I	20130316	20130415	37	Communicatie en bejegening
2013-II	20130616	20130715	42	Actievoeren
2013-III	20130916	20131015	43	Huisarts en specialist
2013-IV	20131216	20140115	44	Voeding

## 2014

Ronde	Begin	Einde	Deelnemers	Thema
2014-I	20140316	20140415		
2014-II	20140616	20140715		
2014-III	20140916	20141015		
2014-IV	20141216	20150115		



## **Bijlage 5: Wetenschap voor patiënten**

*Voorlopige tekst, overgenomen van de website van de ME Vereniging Nederland*

Wetenschap voor Patiënten is een project van de ME Vereniging Nederland dat wordt uitgevoerd met medewerking van de Stichting ME Research. Het project betreft de ontwikkeling van webcolleges waarbij wetenschappers uitleg geven over hoe de medische wetenschap de ziekte ME benadert en hoe het is gesteld met de wetenschappelijke kennis over ME.

Dit project staat niet op zichzelf maar gaat hand in hand met de Doorlopende Enquête Patiëntenperspectief en de ontwikkeling van de Multidisciplinaire Richtlijn ME. De drie projecten versterken elkaar en moeten ME in Nederland op de kaart zetten. Vanwege het uitblijven van de toegezegde subsidie (zie onder) is de uitvoering van het project, dat al in 2012 had zullen beginnen, vertraagd, maar het is nu goed onderweg.

### **Opnamen**

De opnamen die onder Wetenschap voor Patiënten vallen zijn de lezingen die op de Landelijke ME informatiedag zijn gegeven, in 2013 door specialisten Johannes Peperkamp, Frans Visser en Theo Wijlhuizen, alsmede een aantal interviews.

Youtube-kanaal DossierME

### **Andere series over ME**

AHummingbirdsGuide, Jodi Basset  
GetWellFromME, Giles Meehan  
ME/CFS Alert, Llewellyn King

### **Meer video's over ME**

I Remember ME, Kim Snyder, 2000  
Voices from the Shadows, Natalie Boulton en Josh Biggs, 2011

### **Subsidie niet uitbetaald**

Oorspronkelijk was Wetenschap voor Patiënten een gezamenlijk project van drie patiëntenverenigingen: de MS Vereniging, de Vereniging Osteogenesis Imperfecta en de ME/CVS Vereniging (de rechtsvoorganger van de ME Vereniging Nederland), naar een idee van Science Alliance. De aanvraag voor projectsubsidie was positief beoordeeld door een onafhankelijke commissie. Maar daarna weigerde de Minister van VWS om de subsidie uit te betalen aan ME-patiënten en schonk zij die aan een andere organisatie, hoewel die niet bij de ontwikkeling van het projectplan of de aanvraag betrokken was geweest.

### **Zie ook**

Het oorspronkelijke projectvoorstel, februari 2011  
Nieuwsbericht over de projectsubsidie, 5 mei 2011  
Themaverslag 'Wetenschap voor Patiënten', maart/april 2012, Stichting ME Research

**Bijlage 6: Implementatie, evaluatie, herziening en onderhoud**

## Bijlage 7: GRADE

Onderstaande overzichten zijn overgenomen van de presentatie van Hans de Beer (GRADE Working Group) bij PGO Support, 27 maart 2014

Onderzoekdesigns voor evalueren uitkomsten van therapeutische interventies

- Experimenteel onderzoek (RCT)
- Cohortonderzoek (retrospectief of prospectief)
- Patiënt-controle onderzoek
- Transversaal (dwarsdoorsnede/cross-sectioneel)

Waargenomen effect

- Specifiek effect
- Natuurlijk beloop
- Externe factoren (confounders en placebo)
- Meetfouten

Bronnen van vertekening (bias)

- Selectie (populatie in studie niet [geheel] representatief)
- Herinnering (kan beïnvloed zijn door kennis van uitkomst)
- Versturende variabelen

Kwaliteit van het bewijs

Hoog	Het werkelijke effect ligt dicht in de buurt van de schatting van het effect.
Matig	Het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij de schatting van het effect, maar er is een mogelijkheid dat het hier substantieel van afwijkt
Laag	Het werkelijke effect kan substantieel verschillend zijn van de schatting van het effect.
Zeer laag	Het werkelijke effect wijkt waarschijnlijk substantieel af van de schatting van het effect

Vaststellen en waardering van uitkomstmaten

- Patiëntgebonden
- Maximaal 7 maten
- Waardering van de uitkomstmaten op 9-punts schaal
  - 7 – 9 Cruciaal voor het nemen van een beslissing
  - 4 – 6 Belangrijk, maar niet cruciaal voor het nemen van een beslissing
  - 1 – 3 Niet of minder belangrijk

#### Determinanten van kwaliteit

- RCTs starten hoog
- 5 factoren verlagen de kwaliteit van het bewijs
  - beperkingen in onderzoeksopzet
  - inconsistentie
  - indirectheid
  - imprecisie
  - publicatie bias

#### Sterkte van de aanbeveling (sterk of zwak)

- Hoge of matige kwaliteit van bewijs
- Zekerheid dat de balans van gewenste en ongewenste effecten wijst op een duidelijk netto gunstig of netto ongunstig effect
- Uniform patiëntenperspectief voor of tegen aan te bieden interventie
- Kosten (is het netto gunstig effect de kosten waard?)
- Aanvaardbaarheid van de interventie voor belangrijkste stakeholders
- Haalbaarheid van de interventie

## Bijlage 8: Tabellen

*Onderstaand voorbeeld is overgenomen van de presentatie van Hans de Beer (GRAED Working Group) bij PGO Support, 27 maart 2014*

### Opbouw bewijsprofielen

#### BEWIJSPROFIEL

##### Uitkomstmaten

Klachten      Functioneren      Kwaliteit van Leven      (...)

Aantal studies

Ontwerp

Risico op bias

Inconsistentie

Indirectheid

Imprecisie

Overige imperfecties

Behandelde patiënten

Controles

Relatief effect

Absoluut effect

Kwaliteit

Importantie

## Bijlage 9: Literatuur

### Voorlopige groslijst

1. Acheson ED (1956), "A New Clinical Entity?", Leading Article, *Lancet*, 26 mei, pp. 789-90
2. Acheson ED (1959), "The clinical syndrome variously called benign myalgic encephalomyelitis, Iceland disease, and epidemic neuromyasthenia", *Am J Med Apr*;26(4):569-95, PMID: 13637100
3. Agliari E, Barra A, Vidal KG, Guerra F (2012), "Can persistent Epstein-Barr virus infection induce chronic fatigue syndrome as a Pavlov reflex of the immune response?", *J Biol Dyn* 6(2):740-62, PMID: 22873615
4. Alter HJ, Mikovits JA, Switzer WM, Ruscetti FW, Lo S-C, Klimas N, Komaroff AL, Montoya JG, Bateman L, Levine S, Peterson D, Levin B, Hanson MR, Genfi A, Bhat M, Zheng HQ, Wang R, Bingjie Li B, Hung G-C, Lee LL, Sameroff S, Heneine W, Coffin J, Hornig M, Lipkin WI (2012), "A Multicenter Blinded Analysis Indicates No Association between Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis and either Xenotropic Murine Leukemia Virus-Related Virus or Polytropic Murine Leukemia Virus", *mBio* 3 (5), 18 september, doi:10.1128/mBio.00266-12
5. Aspler AL, Bolshin C, Vernon SD, Broderick G (2008), "Evidence of inflammatory immune signaling in chronic fatigue syndrome: A pilot study of gene expression in peripheral blood", *Behav Brain Funct*, Sep 26;4:44, PMID: 18822143
6. Badham SP, Hutchinson CV (2013), "Characterising eye movement dysfunction in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome", *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, Aug 6 [Epub ahead of print], PMID: 23918092
7. Baraniuk JN, Casado B, Maibach H, Clauw DJ, Pannell LK, Hess S (2005), "A Chronic Fatigue Syndrome – related proteome in human cerebrospinal fluid", *BMC Neurol*, Dec 1;5:22, doi:10.1186/1471-2377-5-22, PMID: 16321154
8. Bateman L (2007), "Chronic Fatigue Syndrome and the Exercise Conundrum", *ProHealth.com*, augustus
9. Bateman L (2008), "Pearls of Wisdom from a CFS Physician", *The CFIDS Chronicle*, voorjaar, CFIDS Association of America
10. Behan PO (1978), "Post-infectious encephalomyelitis: some aetiological mechanisms", *Postgrad Med J*, Nov;54(637):755-9, PMID: 34143
11. Behan WMH, Holt J, Kay DH, Moonic P (1999), "In vitro Study of Muscle Aerobic Metabolism in Chronic Fatigue Syndrome", *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*
12. Bell DS (2000), "Faces of CFS. Case Histories of Chronic Fatigue Syndrome", Lyndonville, New York
13. Blatter BM, Van den Berg R, Van Putten DJ (2005), "Werk, uitval en reïntegratie bij patiënten met ME/CVS", *Tijdschrift voor Bedrijfs- en Verzekeringsgeneeskunde*, 13:198-204, juli
14. Blatter BM, Van den Berg R, Van Putten DJ (2005), "Bedrijfs- en verzekeringsartsen over ME/CVS: visie en praktijk", *Tijdschrift Bedrijfs Verzekeringsgeneeskunde*, 13:265–270, september
15. Booth NE, Myhill S, McLaren-Howard J (2012), "Mitochondrial dysfunction and the pathophysiology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)", *Int J Clin Exp Med* 2012;5(3):208-22, PMID: 2283779
16. Bouchard C, An P, Rice T, Skinner JS, Wilmore JH, Gagnon J, Russe LP, Leon AS, Rao DC (1999), "Familial aggregation of VO2max response to exercise training: results from the HERITAGE Family Study", *J Appl Physiol* 87:1003-1008
17. Buchwald D, Cheney PR, Peterson DL, Henry B, Wormsley SB, Geiger A, Ablashi DV, Salahuddin SZ, Saxinger C, Biddle R, e.a. (1992), "A Chronic Illness Characterised by Fatigue, Neurologic and Immunologic Disorders, and Active Human Herpesvirus Type 6 Infection", *Ann Intern Med*, Jan 15;116(2):103-13, PMID: 1309285
18. Cameron B, Bharadwaj M, Burrows J, Fazou C, Wakefield D, Hickie I, Ffrench R, Khanna R, Lloyd A (2006), "Prolonged Illness after Infectious Mononucleosis Is Associated with Altered Immunity but Not with Increased Viral Load", *JID* 193 (1 March):664-671
19. Carruthers BM, Jain AK, DeMeirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner AM, Bested AC, Flor-Henry P, Joshi P, Powles ACP, Sherkey JA, Van de Sande MI (2003), "Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome : Clinical Working case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols", *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, Vol. 11 (1)

20. Carruthers BM, Van de Sande M (2005), "Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome: a clinical case definition and guidelines for medical practitioners. An overview of the Canadian Consensus Document", ISBN 0-9739335-0-X
21. Carruthers BM, Van de Sande MI, De Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, Staines D, Powles AC, Speight N, Vallings R, Bateman L, Baumgarten-Austrheim B, Bell DS, Carlo-Stella N, Chia J, Darragh A, Jo D, Lewis D, Light AR, Marshall-Gradisbik S, Mena I, Mikovits JA, Miwa K, Murovska M, Pall ML, Stevens S (2011), "Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria", *J Intern Med.* 2011 Oct;270(4):327-338, PMID: 21777306, doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02428, Epub 2011 Aug 22
22. Caseras X, Mataix-Cols D, Giampietro V, Rimes KA, Brammer M, Zelaya F, Chalder T, Godfrey EL (2006), "Probing the Working Memory System in Chronic Fatigue Syndrome: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study Using the n-Back Task", *Psychosom Med*, Nov-Dec;68(6):947-55. Epub 2006 Nov 1, PMID: 17079703
23. Cea G, Bendahan D, Manners D, Hilton-Jones D, Lodi R, Styles P, Taylor DJ (2002), "Reduced oxidative phosphorylation and proton efflux suggest reduced capillary blood supply in skeletal muscle of patients with dermatomyositis and polymyositis: a quantitative <sup>31</sup>P-magnetic resonance spectroscopy and MRI study", *Brain Jul;125(Pt 7):1635-45*, PMID: 12077012
24. Chaudhuri A, Behan OB (2000), "Neurological Dysfunction in Chronic Fatigue Syndrome", *JFCS* 6(3/4):51-68
25. Chen R, Moriya J, Yamakawa JI, Takahashi T, Li Q, Morimoto S, Iwai K, Sumino H, Yamaguchi N, Kanda T (2008), "Brain Atrophy in a Murine Model of Chronic Fatigue Syndrome and Beneficial Effect of Hochu-ekki-to (TJ-41)", *Neurochem Res. Sep;33(9):1759-67*. Epub 2008 Mar 4, PMID: 18317925
26. Chia JKS (2005), "The role of enterovirus in chronic fatigue syndrome", *J Clin Pathol* 58:1126-1132, PMID: 16254097, doi:10.1136/jcp.2004.020255
27. Chia JKS, Chia AY (2008), "Chronic fatigue syndrome is associated with chronic enterovirus infection of the stomach", *J Clin Pathol, Jan;61(1):43-8*, Epub 2007 Sep 13, PMID: 17872383
28. Chia JK, Chia AA (2009), "Varicella-zoster virus reactivation during acute enterovirus infection is associated with CD8 lymphocytopenia", *BMJ Case Rep*, pii: bcr08.2008.0803, Epub 2009 Mar 5, PMID: 21686623
29. Chia JKS, Chia AY, Voeller M, Lee T, Chang R (2010): "Acute enterovirus infection followed by myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) and viral persistence", *J Clin Pathol Feb;63(2):165-8*, Epub 2009 Oct 14, PMID: 19828908, doi: 10.1136/jcp.2009.070466
30. Cocchetto A (2003), "Total Exposure: Expanded Model for RNase L Fragmentation in CFS Uncovered; The National CFIDS Foundation Announces the Use of Elastase Inhibitors as a Potential Treatment for CFS Patients", Investigative Report By Alan Cocchetto, Medical Director, NCF, Inc
31. Coronel Instituut voor Arbeid en Gezondheid (2012), "Niet-Aangeboren Hersenletsel en Arbeidsparticipatie", multidisciplinaire richtlijn voor beoordelen, behandelen en begeleiden, Amsterdam
32. De Lange FP, Kalkman JS, Bleijenberg G, Hagoort P, Van der Meer JWM, Toni I (2005), "Gray matter volume reduction in the chronic fatigue syndrome", *NeuroImage, Jul 1;26(3):777-81*, Epub 2005 Apr 7, PMID: 15955487
33. De Meirleir KL, Khaiboullina SF, Frémont M, Hulstaert J, Rizvanov AA, Palotás A, Lombardi VC (2013), "Plasmacytoid dendritic cells in the duodenum of individuals diagnosed with myalgic encephalomyelitis are uniquely immunoreactive to antibodies to human endogenous retroviral proteins", *In Vivo, Mar;27(2):177-87*, PMID: 23422476
34. De Veer AJE, Francke AL (2008), "Zorg voor ME/ CVS-patiënten. Ervaringen van de achterban van patiëntenorganisaties met de Gezondheidszorg", NIVEL, december
35. Den Broeder G (2007), "Richtlijnen en Knelpunten voor ME/ CVS", ME/ CVS Vereniging, Lees ME 2, mei, p10-15
36. Den Broeder G (2008), "Testen op ME/ CVS", ME/ CVS Vereniging, Lees ME 5, juli, p37-41 en Lees ME 6, december, p28-31
37. Den Broeder G (2011), "Knelpunten in de zorg voor ME-patiënten", presentatie Landelijke ME informatiedag, Driebergen, 12 mei
38. Den Broeder G (2014), "De postvirale hersenaandoening Myalgische Encefalomyelitis. Stand van zaken 2014", ME Vereniging Nederland, 29 maart
39. Dowsett EG, Ramsay AM, McCartney RA, Bell EJ (1990), "Myalgic Encephalomyelitis (M.E.) -- A Persistent Enteroviral Infection?", *Postgraduate Medical Journal*, 66:526-530

40. Drexhage R (2011), "Immuno-neuro-endocrine networks. A study on the inflammatory state of circulating monocytes and CD4+ T cells in psychiatric and endocrine autoimmune disease" (proefschrift), Erasmus MC, Rotterdam, ISBN: 978-90-5335-405-6
41. Englebienne P, De Meirleir K (red.) (2002), "Chronic Fatigue Syndrome. A Biological Approach", CRC Press, Boca Raton, ISBN 0-8493-1046-6
42. ErkenME (2009), "Petitie aan de Commissie VWS van de Tweede Kamer der Staten-Generaal inzake Myalgische Encefalomyelitis", 12 mei
43. Farquhar WB, Hunt BE, Taylor JA, Darling SE, Freeman R (2002), "Blood volume and its relation to peak O<sub>2</sub> consumption and physical activity in patients with chronic fatigue", *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, Jan;282(1):H66-71, PMID: 11748048
44. Fessel J, Robertson D (2006), "Orthostatic hypertension: when pressor reflexes overcompensate", *Nat Clin Pract Nephrol* Aug;2(8):424-31, PMID: 16932477
45. Fluge Ø, Bruland O, Risa K, Storstein A, Kristoffersen EK, Sapkota D, Næss H, Dahl O, Nyland H, Mella O (2011), "Benefit from B-Lymphocyte Depletion Using the Anti-CD20 Antibody Rituximab in Chronic Fatigue Syndrome. A Double-Blind and Placebo-Controlled Study", *PLoS ONE* 6(10): e26358, doi:10.1371/journal.pone.0026358
46. Food and Drug Administration (2013), "The Voice of the Patient. Chronic Fatigue Syndrome and Myalgic Encephalomyelitis", Silver Spring, september
47. Freeman ML, Burkum CE, Jensen MK, Woodland DL, Blackman MA(2012), "γ-Herpesvirus Reactivation Differentially Stimulates Epitope-Specific CD8 T Cell Responses", *Immunology*, 2012 doi: 10.4049/jimmunol.1102787, PMID: 22407914
48. Fukuda K, Straus S, Hickie I, Sharpe M, Dobbins J, Komaroff A (1994), "The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group", *Annals of Internal Medicine* Dec 15;121(12):953-9, PMID: 7978722
49. Gezondheidsraad, (2003) "Voedingsnormen vitamine B6, foliumzuur en vitamine B12", Den Haag, nr 2003/04, 12 februari, ISBN: 90-5549-470-4
50. Gibson I, e.a. (2006), "Inquiry into the status of CFS / M.E. and research into causes and treatment", Group in Scientific Research into Myalgic Encephalomyelitis (M.E.), Londen, Engeland
51. Gilliam AG (1938), "Epidemiological Study on an Epidemic, Diagnosed as Poliomyelitis, Occurring among the Personnel of Los Angeles County General Hospital during the Summer of 1934", United States Treasury Department Public Health Service Public Health Bulletin, No. 240, pp. 1-90. Washington, DC, Government Printing Office
52. Goldstein J (1996), "Betrayal by the Brain: Neurological Basis of Chronic Fatigue Syndrome, Fibromyalgia Syndrome and Related Neural Network Disorders", Haworth Medical Press, Binghamton, New York, ISBN 1560249811
53. Graham J (2001), "Chronic Fatigue Syndromes - a review", *Journal of Australian College of Nutritional & Environmental Medicine* Aug 20(2):19-28
54. Hempel S, Chambers D, Bagnall AM, Forbes C (2007), "Risk factors for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic scoping review of multiple predictor studies", *Psychol Med*, Jul;38(7):915-26, Epub 2007 Sep 25, PMID: 17892624
55. Henke A, Huber S, Stelzner A, Whitton JA (1995), "The Role of CD8+ T Lymphocytes in Coxsackievirus B3-Induced Myocarditis", *Journal of Virology* 69:11, nov, p6720-6728
56. Hickie I, Davenport T, Wakefield D, Vollmer-Conna U, Cameron B, Vernon SD, Reeves WC, Lloyd A (2006), "Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study", *BMJ*, Sep 16;333(7568):575, Epub 2006 Sep 1, PMID: 16950834
57. Hokama Y, Campora CE, Hara C, Kuribayashi T, Le Huynh D, Yabusaki K (2009), "Anticardiolipin Antibodies in the Sera of Patients with Diagnosed Chronic Fatigue Syndrome", *Clin Lab Anal*, 23(4):210-2, PMID: 19623655
58. Holmes G, Kaplan J, Gantz N, Komaroff A, Schonberger L, Straus S, Jones J, Dubois R, Cunningham-Rundles C, Pahwa S, e.a. (1988), "Chronic fatigue syndrome: a working case definition", *Ann Intern Med*, Mar;108(3):387-9, PMID: 2829679
59. Hoogeveen AR (2000), "De diagnostische mogelijkheden van spiroergometrisch onderzoek bij patiënten met een verdenking op een mitochondriële myopathie", *Ned Tijdschr Klin Chem* 25: 27-30
60. Hooper M (2007), "Myalgic encephalomyelitis: a review with emphasis on key findings in biomedical research", *J Clin Pathol*, May;60(5):466-71, Epub 2006 Aug 25, PMID: 16935967
61. Hooper M (2010), "Magical Medicine: how to make a disease disappear", University of Sunderland, februari



62. Hyde BM (red.) (1992), "The Clinical and Scientific Basis of Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome", Nightingale Research Foundation, Ottawa, Canada with editorial and conceptual advice from Levine P and Goldstein J, ISBN 0-9695662-0-4
63. Hyde BM (2003), "The Complexities of Diagnosis" [5], in: Jason LA, Fennel PA, Taylor RR, "Handbook of Chronic Fatigue Syndrome", John Wiley & Sons, ISBN 0-471-41512-X
64. Hyde BM (2007), "The Nightingale Myalgic Encephalomyelitis (M.E.) Definition", The Nightingale Research Foundation, Ottawa, Canada
65. Hyde BM (2011), "The Nightingale Research Foundation Definition of Myalgic Encephalomyelitis (M.E.)", The Nightingale Research Foundation, Ottawa, Canada, september
66. International Labour Organization (2011), "Social protection floor for a fair and inclusive globalization", Report of the Advisory Group chaired by Michelle Bachelet, Convened by the ILO with the collaboration of the WHO
67. Jason LA (2011), "Small Wins Matter in Advocacy Movements: Giving Voice to Patients", Am J Community Psychol, Aug 20 [Epub ahead of print], PMID: 21858612
68. Jason L, Benton M, Torres-Harding S, Muldowney K (2009), "The impact of energy modulation on physical functioning and fatigue severity among patients with ME/CFS", Patient Educ Couns, Nov;77(2):237-41, Epub 2009 Apr 8, PMID: 19356884
69. Jason LA, Corradi K, Gress S, Williams S, Torres-Harding S (2006), "Causes of death among patients with chronic fatigue syndrome", Health Care Women Int Aug;27(7):615-26, PMID: 16844674
70. Jason LA, Damrongvachirapan D, Hunnell J, Bartgis L, Brown A, Evans M, Brown M (2011), "Myalgic Encephalomyelitis Case Definitions", Ashdin Publishing: Automatic Control of Physiological State and Functioning, Vol. 1 (2012), doi:10.1403/acpsf/K110601
71. Jason LA, Fennel PA, Taylor RR (2003), "Handbook of Chronic Fatigue Syndrome", John Wiley & Sons, ISBN 0-471-41512-X
72. Jason LA, Jordan K, Miike T, Bell DS, Lapp C, Torres-Harding S, Rowe K, Gurwitt A, DeMeirleir K, Van Hoof ELS (2006), "A Pediatric Case Definition for Myalgic Encephalomyelitis and Chronic Fatigue Syndrome", The Haworth Press
73. Jason LA, Sorenson M, Porter N, Belkairous N (2010), "An Etiological Model for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome", Neuroscience & Medicine, 2011, 2, 14-27, PMID: 21892413, doi:10.4236/nm.2011.21003 Published Online March 2011
74. Jason LA, Taylor RR, Plioplys S, Stepanek Z, Schlaes J (2002), "Evaluating attributions for an illness based upon the name: chronic fatigue syndrome, myalgic encephalopathy and Florence Nightingale disease", Am J Community Psychol 30(1):133-48, PMID=11928774
75. Jason LA, Torres-Harding SR, Jurgens A, Helgersson J (2004), "Comparing the Fukuda et al. Criteria and the Canadian Case Definition for Chronic Fatigue Syndrome", Journal of Chronic Fatigue Syndrome, vol.12 p:39-52
76. Jones DE, Hollingsworth KG, Taylor R, Blamire AM, Newton J (2010), "Abnormalities in pH handling by peripheral muscle and potential regulation by the autonomic nervous system in chronic fatigue syndrome", J Intern Med Apr;267(4):394-401, PMID: 20433583
77. Kaushik N, Fear D, Richards SCM, McDermott CR, Nuwaysir EF, Kellam P, Harrison TJ, Wilkinson RJ, Tyrrell DAJ, Holgate ST, Kerr JR (2005), "Gene expression in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic fatigue syndrome", J Clin Pathol, Aug;58(8):826-32, PMID: 16049284
78. Keighley BD, Bell EJ (1983), "Sporadic myalgic encephalomyelitis in a rural practice", J R Coll Gen Pract, Jun;33(251):339-41, PMID: 6310105
79. Kindlon T (2011), "Reporting of Harms Associated with Graded Exercise Therapy and Cognitive Behavioural Therapy in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome", Bulletin of the IACFS/ME, 19(2):59-111
80. Kuratsune H, Yamaguti K, Lindh G, Evengard B, Takahashi M, Machii T, Matsumura K, Takaishi J, Kawata S, Langstrom B, Kanakura Y, Kitani T, Watanabe Y (1998), "Low levels of serum acylcarnitine in chronic fatigue syndrome and chronic hepatitis type C, but not seen in other diseases", Int J Mol Med. Jul;2(1):51-6, PMID: 9854142
81. Kuratsune H, Yamaguti K, Takahashi M, e.a. (1994), "Acylcarnitine deficiency in chronic fatigue syndrome", Clin Infect Dis, Jan;18 Suppl 1:S62-7, PMID: 8148455
82. Lane RJ, Barrett MC, Taylor DJ, Kemp GJ, Lodi R (1998), "Heterogeneity in chronic fatigue syndrome: evidence from magnetic resonance spectroscopy of muscle", Neuromuscul Disord, May;8(3-4):204-9, PMID: 9631403

83. Lane RJM, Soteriou BA, Zhang H, Archard LC (2003), "Enterovirus related metabolic myopathy: a postviral fatigue syndrome", *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* Oct;74(10):1382-6, PMID: 14570830
84. Lenzer J, Hoffman JR, Furberg CD, Ioannidis JPA (2013), "Clinical guidelines. Ensuring the integrity of clinical practice guidelines: a tool for protecting patients", On behalf of the Guideline Panel Review working group, *BMJ* 347, doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f5535>, 17 September
85. Lerner AM, Ariza ME, Williams M, Jason L, Beqaj S, Fitzgerald JT, Lemeshow S, Glaser R (2012), "Antibody to Epstein-Barr Virus Deoxyuridine Triphosphate Nucleotidohydrolase and Deoxyribonucleotide Polymerase in a Chronic Fatigue Syndrome Subset", *PLoS One*, 7(11): e47891, PMID: 23155374
86. Lerner M, Beqaj S, Fitzgerald JT, Gill K, Gill C, Edington J (2010), "Subset-directed antiviral treatment of 142 herpesvirus patients with chronic fatigue syndrome", *Virus Adaptation and Treatment*, mei, Volume 2010:2, p.47-57, DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/VAAT.S10695>
87. Lerner AM, Zervos M, Dworkin HJ, Chang CH, O'Neill W (1997), "A unified theory of the cause of chronic fatigue syndrome", *Infectious Diseases in Clinical Practice*, 6:239-243
88. Levine PH (1996), "The use of transfer factors in chronic fatigue syndrome: prospects and problems", *Biotherapy*, 9(1-3):77-9, PMID: 8993762
89. Levine S (2001), "Prevalence in the cerebro spinal fluid of the following infectious agents in a cohort of 12 CFS subjects: Human Herpes Virus 6 & 8; Chlamydia Species; Mycoplasma Species, EBV; CMV and Coxsackie B Virus", *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, 9:91-2:41-51
90. Light AR, Bateman L, Jo D, Hughen RW, Vanhaisma TA, White AT, Light KC (2012), "Gene expression alterations at baseline and following moderate exercise in patients with Chronic Fatigue Syndrome and Fibromyalgia Syndrome", *J Intern Med* Jan;271(1):64-81, PMID: 21615807, doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02405.x, Epub 2011 Jul 13
91. Liu L, Okada S, Kong XF, Kreins AY, Cypowyj S, Abhyankar A, Toubiana J, Itan Y, Audry M, Nitschke P, Masson C, Toth B, Flatot J, Migaud M, Chrabieh M, Kochetkov T, Bolze A, Borghesi A, Toulon A, Hiller J, Eyerich S, Eyerich K, Gulácsy V, Chernyshova L, Chernyshov V, Bondarenko A, Grimaldo RM, Blancas-Galicia L, Beas IM, Roesler J, Magdorf K, Engelhard D, Thumerelle C, Burgel PR, Hoernes M, Drexel B, Seger R, Kusuma T, Jansson AF, Sawalle-Belohradsky J, Belohradsky B, Jouanguy E, Bustamante J, Bué M, Karin N, Wildbaum G, Bodemer C, Lortholary O, Fischer A, Blanche S, Al-Muhsen S, Reichenbach J, Kobayashi M, Rosales FE, Lozano CT, Kilic SS, Oleastro M, Etzioni A, Traidl-Hoffmann C, Renner ED, Abel L, Picard C, Maródi L, Boisson-Dupuis S, Puel A, Casanova JL (2011), "Gain-of-function human STAT1 mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis", *J Exp Med*, Aug 1;208(8):1635-48, Epub 2011 Jul 4
92. Lo S-C, Pripuzova N, Li B, Komaroff AL, Hung G-C, Wang R, Alter HJ (2010), "Detection of MLV-related virus gene sequences in blood of patients with chronic fatigue syndrome and healthy blood donors", *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, Sep 7;107(36):15874-9, Epub 2010 Aug 23, PMID: 20798047
93. Loebel M, Strohschein K, Giannini C, Koelsch U, Bauer S, Doebis C, Thomas S, Unterwalder N, Von Baehr V, Reinke P, Knops M, Hanitsch LG, Meisel C, Volk H-D, Scheibenbogen C (2014), "Deficient EBV-Specific B- and T-Cell Response in Patients with Chronic Fatigue Syndrome", *PLoS ONE* 9(1): e85387. doi:10.1371/journal.pone.0085387
94. Lombardi VC, Hegen KS, Hunter KW, Diamond JW, Smith-Gage J, Yang W, Mikovits JA (2011), "Xenotropic Murine Leukemia Virus-related Virus-associated Chronic Fatigue Syndrome Reveals a Distinct Inflammatory Signature", *In Vivo* May-Jun;25(3):307-14, PMID: 21576403
95. Lombardi VC, Ruscetti FW, Das Gupta J, Pfof MA, Hagen KS, Peterson DL, Ruscetti SK, Bagni RK, Petrow-Sadowski C, Gold B, Dean M, Silverman RH, Mikovits JA (2009), "Detection of an Infectious Retrovirus, XMRV, in Blood Cells of Patients with Chronic Fatigue Syndrome", *Science*, Oct;8, PMID: 19815723, XMRV-overzicht WPI
96. Lundell K, Qazi S, Eddy L, Uckun FM (2006), "Clinical activity of folinic acid in patients with chronic fatigue syndrome", *Arzneimittelforschung*, 56(6):399-404, PMID: 16889122
97. Mackie Ph (2009), "Health Care Needs Assessment of Services for people living with ME-CFS - draft for consultation", 6 mei, ScotPHN report
98. Magnusson M, Brisslert M, Zendjanchi K, Lindh M, Bokarewa MI (2010), "Epstein-Barr virus in bone marrow of rheumatoid arthritis patients predicts response to rituximab treatment", *Rheumatology (Oxford)*, Oct;49(10):1911-9, Epub 2010 Jun 14

99. Maher KJ, Klimas NG, Fletcher MA (2005), "Chronic fatigue syndrome is associated with diminished intracellular perforin", *Clin Exp Immunol*, Dec;142(3):505-11, PMID: 16297163
100. Marshall EP, Williams M, Hooper M (2001), "What is ME? What is CFS? Information for clinicians and lawyers", Engeland
101. Macintyre A (1997), "Eye Problems in CFS/ME", *Perspectives*, September
102. Meeus M, Mistiaen W, Lambrecht L, Nijs J (2009), "Immunological similarities between cancer and chronic fatigue syndrome: the common link to fatigue?", *Anticancer Res*, Nov;29(11):4717-26, PMID: 20032425
103. Morris G, Maes M (2012), "A neuro-immune model of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic fatigue syndrome", *Metab Brain Dis*, Jun 21, [Epub ahead of print], PMID: 22718491
104. Morris G, Maes M (2013), "Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and encephalomyelitis disseminata / multiple sclerosis show remarkable levels of similarity in phenomenology and neuroimmune characteristics", *BMC Medicine* 2013, 11:205
105. Morris G, Maes M (2013), "Case definitions and diagnostic criteria for Myalgic Encephalomyelitis and Chronic fatigue Syndrome: from clinical-consensus to evidence-based case definitions", *Neuro Endocrinol Lett* 34(3):185-99, PMID: 23685416
106. Myhill S, E Booth ME, McLaren-Howard J (2013), "Targeting mitochondrial dysfunction in the treatment of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) - a clinical audit", *Int J Clin Exp Med*, 6(1): 1-15, PMID: 23236553
107. Nacul LC, Lacerda EM, Pheby D, Champion P, Molokhia M, Fayyaz S, Leite JCDC, Poland F, Howe A, Drachler ML (2011), "Prevalence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) in three regions of England: a repeated cross-sectional study in primary care", *BMC Medicine* 2011, 9:91, PMID: 21794183
108. Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, Wada Y, Tanaka M, Tazawa S, Onoe K, Fukuda S, Kawabe J, Takahashi K, Kataoka Y, Shiomi S, Yamaguti K, Inaba M, Kuratsune H, Watanabe Y (2014), "Neuroinflammation in Patients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: An 11C-(R)-PK11195 PET Study", *J Nucl Med*, Mar 24 [Epub ahead of print], PMID: 24665088
109. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten (2006), "Diagnostisering og behandling av kronisk utmattelsessyndrom / myalgisk encefalopati (CFS/ME)", Nr 9-2006, ISBN 82-8121-097-4
111. National Institutes of Health (2011), "Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) Research", State of the Knowledge Workshop report, 7/8 April, Bethesda, Maryland
112. National Institute for Health and Clinical Excellence (2007), "Chronic fatigue syndrome / Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy); diagnosis and management", Londen
113. Niblett SH, King KE, Dunstan RH, Clifton-Bligh P, Hoskin LA, Roberts TK, Fulcher GR, McGregor NR, Dunsmore JC, Butt HL, Klineberg I, Rothkirch TB (2007), "Hematologic and urinary excretion anomalies in patients with chronic fatigue syndrome", *Exp Biol Med (Maywood)*, Sep;232(8):1041-9, PMID: 17720950
114. Nijs J, Meeus M, McGregor NR, Meeusen R, De Schutter G, Van Hoof E, De Meirleir K (2005), "Chronic Fatigue Syndrome: Exercise Performance Related to Immune Dysfunction", *Med Sci Sports Exerc*, Oct;37(10):1647-54, PMID: 16260962
115. Okada T, Tanaka M, Kuratsune H, Watanabe Y, Sadato N (2004), "Mechanisms underlying fatigue: a voxel-based morphometric study of chronic fatigue syndrome", *BMC Neurology*, Oct 4;4(1):14, PMID: 15461817
116. Pall ML (2002), "Levels of nitric oxide synthase product citrulline are elevated in sera of chronic fatigue syndrome patients", *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 10(3/4):37-41
117. Parish JG (1978), "Early outbreaks of 'epidemic neuromyasthenia'", *Postgraduate Medical Journal*, Nov;54(637):711-7, PMID: 370810
118. Peckerman A, Lamanca JJ, Dahl KA, Chemitiganti R, Qureishi B, Natelson BH (2003), "Abnormal impedance cardiographic predicts symptom severity in Chronic Fatigue Syndrome", *Am J Med Sci*, Aug;326(2):55-60, PMID: 12920435
119. Pellew RA, Miles JA (1955), "Further investigations on a disease resembling poliomyelitis seen in Adelaide", *Medical Journal of Australia*, Sep 24;2(13):480-2, PMID: 13272481
120. Pender MP (2011), "The Essential Role of Epstein-Barr Virus in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis", *Neuroscientist*, Aug;17(4):351-67, PMID: 21075971
121. Pender MP (2012), "CD8+ T-Cell Deficiency, Epstein-Barr Virus Infection, Vitamin D Deficiency, and Steps to Autoimmunity: A Unifying Hypothesis", *Autoimmune Dis*, PMID: 22312480
122. Pheby D, Saffron L (2009), "Risk factors for severe ME/CFS", *J Biol Med*, 1(4):50-74

123. Poser CM (1992), "The Differential Diagnosis between Multiple Sclerosis and Chronic Fatigue Postviral Syndrome", in: Byron M. Hyde (red.), "The Clinical and Scientific Basis of Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome", Nightingale Research Foundation, Ottawa, ISBN 0-9695662-0-4
124. Puri BK, Counsell SJ, Zaman R, Main J, Collins AG, Hajnal JV, Davey NJ (2002), "Relative increase in choline in the occipital cortex in chronic fatigue syndrome", *Acta Psychiatr Scand*, Sep;106(3):224-6, PMID: 12197861
125. Quenelle DC, Lampert B, Collins DJ, Rice TL, Painter GR, Kern ER (2010), "Efficacy of CMX001 against herpes simplex virus infections in mice and correlations with drug distribution studies", *J Infect Dis*, 2010 Nov 15;202(10):1492-9, Epub 2010 Oct 5, PMID: 20923374
126. Ramsay AM (1986), "Postviral Fatigue Syndrome. The saga of Royal Free disease", Londen, ISBN 0-906923-96-4
127. Ramsay AM, Dowsett EG (1992), "Myalgic Encephalomyelitis -- Then and Now: An Epidemiological Introduction", in: Byron M. Hyde (red.), "The Clinical and Scientific Basis of Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome", Nightingale Research Foundation, Ottawa, ISBN 0-9695662-0-4, hoofdstuk 4, blz. 81-84
128. Regieraad Kwaliteit van Zorg (2011), "Richtlijn voor Richtlijnen", april (herziene versie), 20111014
129. Robertson ES (red.) (2010), "Epstein-Barr Virus: Latency and Transformation", Caister Academic Press, april, ISBN 978-1-904455-64-6
130. Roelant C, De Meirleir K (2012), "Self-test monitoring of the Th1/Th2 balance in health and disease with special emphasis on chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis", *Journal of Medical Laboratory and Diagnosis*, 3(1):1-6, doi: 10.5897/JMLD11.023
131. Rosati G (2001), "The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update", *Neurol Sci* Apr;22(2):117-39, PMID: 11603614
132. Sadun AA, Dugel PU (1992), "Neuro-ophthalmological Manifestations of Chronic Fatigue Syndrome" in: Byron M. Hyde (red.), "The Clinical and Scientific Basis of Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome", Nightingale Research Foundation, Ottawa, ISBN 0-9695662-0-4
133. Schwartz RB, Garada BM (1994), "Detection of Intracranial Abnormalities in Patients with Chronic Fatigue Syndrome. Comparison of MR Imaging and SPECT", *AJR Am J Roentgenol*, Apr;162(4):935-41, PMID: 8141020
134. Shapiro JS (2009), "Does varicella-zoster virus infection of the peripheral ganglia cause Chronic Fatigue Syndrome?", *Medical Hypotheses* Volume 73, Issue 5, November 2009, Pages 728-734, PMID: 19520522, doi:10.1016/j.mehy.2009.04.043
135. Shungu DC, Weiduschat N, Murrrough JW, Mao X, Pillemer S, Dyke JP, Medow MS, Natelson BH, Stewart JM, Mathew SJ (2012), "Increased ventricular lactate in chronic fatigue syndrome. III. Relationships to cortical glutathione and clinical symptoms implicate oxidative stress in disorder pathophysiology", *NMR Biomed.* 2012 Jan 27. doi: 10.1002/nbm.2772, Epub ahead of print, PMID: 22281935
136. Silver JS, Hunter CA (2010), "gp130 at the nexus of inflammation, autoimmunity, and cancer", *J Leukoc Biol* December; 88(6): 1145–1156, PMID: 20610800
137. Simmons G, Glynn SA, Komaroff AL, Mikovits JA, Tobler LH, Hackett Jr. J, Tang N, Switzer WM, Heneine W, Hewlett IK, Zhao J, Lo S-C, Alter HJ, Linnen JM, Gao K, Coffin JM, Kearney MF, Ruscetti FW, Pfof MA, Bethel J, Kleinman S, Holmberg JA, Busch MP (2011), "Failure to Confirm XMRV/MLVs in the Blood of Patients with Chronic Fatigue Syndrome: A Multi-Laboratory Study", *Science*, Sep 22, Epub ahead of print, PMID: 21940862
138. Snow AL, Lambert SL, Natkunam Y, Esquivel CO, Krams SM, Martinez OM (2006), "EBV can protect latently infected B cell lymphomas from death receptor-induced apoptosis", *J Immunol*, Sep 1;177(5):3283-93, PMID: 16920969
139. Snyder KA (2000), "I Remember Me" (DVD), Loka Motion Productions, Inc.
140. South Australian Department of Human Services (2004), "ME/CFS Guidelines. Myalgic Encephalopathy (ME) / Chronic Fatigue Syndrome (CFS). Management Guidelines for General Practitioners", ISBN 0-7308-9334-0
141. Stehouwer CDA (2002), "Veronderstellingen over oorzaken van ziekte zijn wel weerlegbaar, maar niet bewijsbaar", *Bijblijven*, 18, p. 39-46
142. Stein E (2001), "How to differentiate CFS from Psychiatric Disorder", Presented at The Alison Hunter Memorial Foundation Third International Clinical and Scientific Conference, Sydney, Australia
143. Stein E (2005), "Assessment and Treatment of Patients with ME/CFS: Clinical Guidelines for Psychiatrists"

144. Stein E (2013), "Identifying and Treating Common Psychiatric Conditions Comorbid with Myalgic Encephalomyelitis and/or Fibromyalgia", *Psychiatric Times*, 30(1)
145. Stewart CC, Cookfair DL, Hovey KM, Wende KE, Bell DS, Warner CL (2003), "Predictive immunophenotypes: disease-related profile in chronic fatigue syndrome", *Cytometry B Clin Cytom.* May;53(1):26-33, PMID: 12717688
146. Stichting ME Research (2014), " Doorlopende Enquête Patiëntenperspectief onder de leden van de ME Vereniging Nederland. Overzicht 2012-2013", 8 februari
147. Suhadolnik RJ, Peterson DL, O'Brien K, Cheney PR, Herst CVT, Reichenbach NL, Kon N, Horvath SE, Iacono KT, Adelson ME, De Meirleir K, De Becker P, Charubala R, Pfeleiderer W (1997), "Biochemical evidence for a novel low molecular weight 2-5A-dependent RNase L in chronic fatigue syndrome", *J Interferon Cytokine Res*, Jul;17(7):377-85, PMID: 9243369
148. Suhadolnik RJ, Peterson DL, Reichenbach NL, Roen G, Metzger M, McCahan J, O'Brien K, Welsch S, Gabriel J, Gaughan JP, McGregor NR (2004), "Clinical and Biochemical Characteristics Differentiating Chronic Fatigue Syndrome from Major Depression and Healthy Control Populations: Relation to Dysfunction and RNase L Pathway", *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, Vol. 12, Number 1, pp. 5-35, ISSN: 1057-3321
149. Tanaka M, Sadato N, Okada T, Mizuno K, Sasabe T, Tanabe HC, Saito DN, Onoe H, Kuratsune H, Watanabe Y (2006), "Reduced responsiveness is an essential feature of chronic fatigue syndrome: A fMRI study", *BMC Neurol*, Feb 22;6:9, PMID: 16504053
150. The AGREE Collaboration (2001), "Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) Instrument", St George's Hospital Medical school, Londen, juni, 20111019
151. The AGREE Next Step Consortium (2009), "Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II", mei, Ontario, Canada
152. The Medical Staff of the Royal Free Hospital (1957), "An outbreak of encephalomyelitis in the Royal Free Hospital Group, London, in 1955", *Br Med J*, Oct 19;2(5050):895-904, PMID: 13472002
153. Tijdelijk Instituut voor Coördinatie en Afstemming (1996), "Richtlijn Medisch Arbeidsongeschiktheids Criterium", mededeling 19 september, nr. M 96 122
154. Tzartos JS, Khan G, Vossenkamper A, Cruz-Sadaba M, Lonardi S, Sefia E, Meager A, Elia A, Middeldorp JM, Clemens M, Farrell PJ, Giovannoni G, Meier UC (2012), "Association of innate immune activation with latent Epstein-Barr virus in active MS lesions", *Neurology*. 2012 Jan 3;78(1):15-23. Epub 2011 Dec 7, PMID: 22156987
155. Urisman A, Molinaro RJ, Fischer N, Plummer SJ, Casey G, Klein EA, Malathi K, Magi-Galluzzi C, Tubbs RR, Ganem D, Silverman RH, DeRisi JL (2006), "Identification of a novel Gammaretrovirus in prostate tumors of patients homozygous for R462Q RNASEL variant", *PLoS Pathog*, Mar;2(3):e25, PMID: 16609730
156. VanNess JM, Snell CR, Stevens SR, Bateman L, Keller BA (2006), "Using Serial Cardiopulmonary Exercise Tests to Support a Diagnosis of Chronic Fatigue Syndrome", *Med Sci Sports Exerc* 38(5)
157. Vernon S, Whistler T, Cameron B, Hickie I, Reeves W, Lloyd A (2006), "Preliminary evidence of mitochondrial dysfunction associated with post-infective fatigue after acute infection with Epstein Barr Virus", *BMC Infect Dis*. Jan 31;6 (1):15, PMID: 16448567
158. Versluis RG, de Waal MW, Opmeer C, Petri H, Springer MP (1997), "Prevalence of chronic fatigue syndrome in 4 family practices in Leiden", *Ned Tijdschr Geneeskd*, Aug 2;141(31):1523-6, PMID: 9543740
159. Wallis AL (1957), "An investigation into an unusual illness seen in Epidemic and Sporadic Form in a General Practice in Cumberland in 1955 and subsequent years", M.D. Thesis, Edinburgh University
160. White PD (2007), "What Causes Prolonged Fatigue after Infectious Mononucleosis and Does It Tell Us Anything about Chronic Fatigue Syndrome?", *J Infect Dis*, Jul 1;196(1):4-5, Epub 2007 May 24, PMID: 17538875
161. World Health Organization (1992), "International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems", WHO, ISBN 92-4-154419-8 (vol. 1), ISBN 92-4154420-1 (vol. 2) en ISBN 92-4-154421-X (vol. 3)
162. World Health Organization (2001), "International Classification of Functioning, Disability and Health", WHO, Geneva, ISBN 92-4-154542-9
163. Wyller VB, Due R, Saul JP, Amlie JP, Thaulow E (2007), "Usefulness of an abnormal cardiovascular response during low-grade head-up tilt-test for discriminating adolescents with chronic fatigue from healthy controls" *Am J Cardiol*, Apr 1;99(7):997-1001. Epub 2007 Feb 16, PMID: 17398200

164. Xu S, Gaskin F (1997), "Increased incidence of anti-beta-amyloid autoantibodies secreted by Epstein-Barr virus transformed B cell lines from patients with Alzheimer's disease", *Mech Ageing Dev*, Mar;94(1-3):213-22, PMID: 9147373
165. Yamamoto Y, LaManca JJ, Natelson BH (2003), "A measure of heart rate variability is sensitive to orthostatic challenge in women with chronic fatigue syndrome", *Exp Biol Med (Maywood)*, Feb;228(2):167-74, PMID: 12563023