

Is de combinatie gedragstherapie/graduele inspanningstherapie effectief voor het chronisch vermoeidheidssyndroom en Myalgische Encefalomyelitis? Een analyse van vijf spraakmakende studies uit Nederland.

Referentie

An analysis of Dutch hallmark studies confirms the outcome of the PACE trial: Cognitive behaviour therapy with a graded activity protocol is not effective for chronic fatigue syndrome and Myalgic Encephalomyelitis.

FNM Twisk, LAMM Corsius.

Gen Med Open. 2018; 1(3). doi: 10.15761/GMO.1000117.

<http://www.oatext.com/pdf/GMO-1-117.pdf>

Inleiding

Pleitbezorgers van het [\(bio\)psychosociale verklaringsmodel voor 'ME/CVS'](#) en de daaruit voortvloeiende "gedragsmatige interventies" (CGT: [cognitieve gedragstherapie](#) en GET: [graduele activiteitenopbouw](#)) beroepen zich vaak op de resultaten van de PACE-trial en studies uit Nederland.

De prestigieuze [PACE-trial](#) is vanaf het eerste moment [zeer omstreden](#) geweest. Recent besteedde het Journal of Health Psychology in [een special](#) aandacht aan de [methodische tekortkomingen](#) en [teleurstellende resultaten](#) van de PACE-trial.

Uit diverse analyses van de [PACE-trial](#) en vervolgstudies is duidelijk geworden

- dat de PACE-trial talloze serieuze [methodologische tekortkomingen](#) kende,
- dat de onderzochte patiëntengroep géén [CVS](#)-patiënten waren, laat staan mensen met [ME](#), maar mensen met [chronische vermoeidheid](#) (CV),
- dat de effecten van CGT en GET op subjectieve maatstaven bescheiden waren,
- dat er [van herstel op basis van de eisen van het PACE-trial](#) team [géén sprake](#) is en
- dat er [objectief gezien](#) niets veranderde aan de (hopeloze) situatie van patiënten.

Een tweede belangrijke pijler van de 'evidence-base' voor CGT/CGT+ in 'ME/CVS' zijn de studies van het [Nederlands Kenniscentrum Chronische Vermoeidheid](#) (NKC). CGT+ staat hier voor CGT in combinatie met stapsgewijze activiteitenuitbreiding.

Is de effectiviteitsclaim voor CGT+ in CVS en ME van het NKCv op basis van de uitkomsten van vijf spraakmakende studies gerechtvaardigd?

Voor [een studie](#) die onlangs in General Medicine Open gepubliceerd werd, werden vijf studies van het NKCv op basis van een aantal criteria geselecteerd. De studies

- zijn [frequent in de wetenschappelijke vakliteratuur aangehaald](#) en/of
- hebben, o.m. d.m.v. persberichten van het NKCv, [veel media-aandacht](#) gekregen,
- onderzochten CGT+ in verschillende vormen (individueel of in groepen, face-to-face of via het internet/e-mail contact, voor volwassenen of voor adolescenten) en
- hebben een [grote invloed op het medische beleid](#) m.b.t. ME en CVS in Nederland.

Om te bepalen of de gesuggereerde effectiviteit van CGT+ voor CVS ondersteund wordt door de (gerapporteerde) uitkomsten, werden de volgende vijf studies (en secundaire studies, opvolgstudies, commentaren en editorials) geanalyseerd:

- de vaak aangehaalde [Prins et al., 2001](#)-trial die in de Lancet gepubliceerd werd,
- de [Bazelmans et al., 2005](#)-trial die CGT+ in groepsverband onderzocht,
- de [Stulemeijer et al., 2005](#)-trial waarin CGT+ in adolescenten onderzocht werd,
- de [Knoop et al., 2007](#)-studie die indrukwekkende herstelpercentages claimt en
- de [Nijhof et al., 2012](#) (FITNET)-trial die internet-CGT+ in adolescenten onderzocht.

De primaire aandachtspunten bij de analyse van de studies waren met name:

- de onderzochte patiëntengroep: [ME](#), [CVS](#) en/of chronische vermoeidheid?,
- de subjectieve en objectieve maatstaven waarmee het effect bepaald werd,
- de afkapwaarden voor de subjectieve maatstaven, zoals 'vermoeidheidsscores', die gehanteerd werden om 'klinische verbetering' of 'herstel' te definiëren,
- de consistentie van de definities van 'patiënt' en die van verbetering of herstel, en
- de objectieve effecten van CGT+, zoals het effect op het aantal gewerkte uren.

De resultaten van die analyse zijn op de volgende bladzijden beschreven.

Voor een uitgebreide analyse van de studies wordt u naar de [publicatie](#) verwezen.

De onderzochte studies kennen ernstige methodische tekortkomingen

De vijf onderzochte studies hebben uiteenlopende methodische tekortkomingen.

De methodische kritiek heeft betrekking op de volgende drie elementen: de deelnemers, de gehanteerde onderzoeksmethoden en de uitkomsten.

Methodologische tekortkomingen m.b.t. [deelnemers](#) betreffen onder meer:

- zelfselectie van de deelnemers (patiënten die zich zo wie so niet aanmelden), omdat [patiënten zeer skeptisch](#) staan [tegenover psychologische interventies](#),
- het feit dat 'gemiddelde' en "ernstige gevallen" niet in staat waren te participeren,
- het feit dat een aantal studies geen betrekking heeft op [CVS](#), maar CV of CVS/CV,
- het feit dat het effect van CGT+ nooit in een groep [ME](#)-patiënten onderzocht is,
- het gebruik van sterk variërende criteria die aan de deelnemers gesteld werden,
- het feit dat [patiënten die aan de eisen voldeden, niet wilden participeren](#), en
- het [hoge percentage uitvallers](#) gedurende het onderzoekstraject.

Kritiek m.b.t. de gehanteerde [onderzoeksmethoden](#) betreffen onder meer:

- het feit dat het NKCVC consequent spreekt over cognitieve gedragstherapie (CGT), terwijl [stapsgewijze uitbreiding van activiteiten](#) het doel van de therapie is (CGT+),
- het feit dat patiënten weten dat ze de behandeling ondergaan ('lack of blinding'),
- het risico dat de uitkomsten (sterk) beïnvloed worden door onder meer een [response bias](#), het [placebo effect](#) en de [bias van de onderzoekers](#), zeker als (vrijwel) uitsluitend subjectieve maatstaven gehanteerd worden,
- het [ontbreken van een controlegroep](#), met name een non-interventie-groep, ook omdat [ook non-interventie bij veel patiënten een positief effect](#) heeft, en
- het [niet](#) of [veel later](#) rapporteren van data, met name de objectieve effecten.

Methodologische kritiek m.b.t. de [uitkomsten](#) betreft onder meer:

- het gebruik van subjectieve maatstaven om het effect van CGT+ te bepalen, terwijl het NKCVC aangeeft dat activiteitenopbouw en [werkhervatting het doel](#) is,
- het gebruik van [onjuiste statistische methoden](#) om 'normaalwaarden' te bepalen,
- het [definiëren van herstel/verbetering na afloop van de studie](#) ('post hoc') en
- het gebruik van sterk variërende definities van herstel en verbetering, zodat iemand in de [ene studie](#) aan de eisen voor herstel voldoet, terwijl hij/zij aan de toelatingscriteria voor 'ernstige vermoeidheid' van [een andere studie](#) voldoet.

Het voert in dit kader te ver om uitgebreid op alle tekortkomingen in te gaan.

In deze samenvatting zijn een aantal specifieke tekortkomingen verder uitgewerkt.

Deelnemers aan studies zijn soms CVS-patiënten, maar in een aantal gevallen mensen met chronische vermoeidheid (CV) of een combinatie van CV- en CVS-patiënten, maar nimmer werd het effect van CGT+ in (een groep) ME-patiënten vastgesteld

In twee of drie (?) van de vijf studies werden [CVS](#)-patiënten onderzocht, in een [vierde studie](#) werden mensen met chronische vermoeidheid onderzocht, terwijl in de [vijfde studie](#) een combinatie van mensen met CV en CVS deelnamen.

Bij [één van de drie studies](#) naar de effecten van CGT+ in CVS kunnen grote vraagtekens gezet worden bij de juistheid van de diagnose [CVS](#). Sommige participanten ervoeren andere medische/psychologische aandoeningen die de 'vermoeidheid' zouden kunnen verklaren, hetgeen een diagnose CVS uitsluit. Tevens rapporteerden slechts weinig patiënten andere ('comorbide') aandoeningen, zoals darmproblemen, terwijl [80% van de CVS-patiënten comorbiditeiten ervaren](#).

Nimmer werd het effect van CGT+ op [ME](#)-patiënten onderzocht of gerapporteerd. Dus de [effectiviteitsclaim voor CGT+ in ME](#) mist elke wetenschappelijke grond. Per definitie is [ME](#), een neuromusculaire ziekte, namelijk [géén synoniem voor CVS](#).

CGT is geen cognitieve gedragstherapie (zoals gebruikelijk is), maar gedragstherapie én een stapsgewijze uitbreiding van activiteiten: CGT+

[Cognitieve gedragstherapie](#) (CGT) is, per definitie, een psychotherapie gericht op het afleren van 'dysfunctionele gedachten' (bijvoorbeeld 'bewegingsangst') en het daaruit voortvloeiend gedrag (zoals het vermijden van activiteiten). Echter, in het geval van CVS ('ME') betreft 'CGT' een combinatie van cognitieve gedragstherapie en 'revalidatietherapie': een [stapsgewijze uitbreiding van het activiteitsniveau](#) die, volgens het NKCv, uiteindelijk tot [werkhervatting](#) moet leiden.

Gelet op recente studies, met name een [studie](#) waaruit blijkt dat cellen, zeker onder druk, onvoldoende presteren, een [studie](#) die een sterk afwijkende fysiologische reactie van geïsoleerde (!) spiercellen op inspanning vaststelde, en een [studie](#) die een verstoord metabolisme (overlevingsmechanisme?) observeerde, kunnen grote vraagtekens gezet worden bij de medische ethiek van onderzoekers.

De vijf studies zijn grotendeels gebaseerd op subjectieve maatstaven die extreem gevoelig zijn voor placebo-effect, bias, vooroordelen onderzoekers etc.

Het NKCv hanteert in haar studies een groot scala aan subjectieve maatstaven. Subjectieve graadmeters zijn onvergelijkbaar in de tijd en tussen patiënten. Bovendien gaan die subjectieve graadmeters gepaard met een groot risico op een [response bias](#) (een sociaal wenselijk antwoord geven), een [placebo-effect](#), een [buy-in effect](#) (de verwachtingen die de patiënt vooraf heeft van de therapie), het [effect](#) dat een [specifieke therapeut](#) heeft, de [therapeut-patiënt relatie](#), maar bovenal het [effect van de bias van de onderzoekers](#) ('researcher allegiance').

In [één studie](#) was de SIP8 score één van de twee criteria voor selectie van patiënten. Uit de studie bleek dat het (gemiddelde) effect van CGT+ op SIP8 op groepsniveau bij lange na niet voldoende was om na afloop 'normale waarden' te bereiken. De SIP 8 score is niet opgenomen in de ruime en 'strikte' definitie van 'herstel'. Die definities vormen de basis voor 'herstelpercentages' die [de media](#) halen (70%).

Studies gebruiken sterk variërende 'afkapwaarden' voor herstel en verbetering

De studies kenmerken zich door een groot scala aan subjectieve maatstaven met zeer sterk variërende afkapwaarden voor 'klinische verbetering' en 'herstel'. De (arbitrair) gekozen afkapwaarden bepalen volledig de uitkomsten van een studie, bijv. herstelpercentages. Zoals [een NKCV-studie](#) stelt: 'Herstel is een constructie'.

Het gebruik van sterk fluctuerende 'afkapwaarden' voor de drie meest gebruikte graadmeters, de [CIS F](#) score voor 'de mate van vermoeidheid' en de [SIP 8](#) en [SF-36 PF](#) score voor de 'functionele beperkingen', zijn geïllustreerd in afbeelding 2, 3 en 4.

Het hanteren van uiteenlopende 'afkapwaarden' in de studies leidt er toe dat iemand in de [ene studie](#) aan de eisen voor 'herstel' voldoet, terwijl hij/zij aan de toelatingscriterium voor 'ernstige vermoeidheid' van [een andere studie](#) voldoet.

Objectieve maatstaven worden zeer sporadisch gebruikt

Terwijl het NKCV in [een studie](#) zelf stelt dat "It is important that [patients] jointly (re) formulate a definition [of recovery] which forms the objective of the treatment." en patiënten herhaaldelijk aangeven dat CGT+ géén of een negatief effect heeft, wordt het effect van CGT+ op objectieve maatstaven, zoals het activiteitsniveau, het aantal gewerkte uren en de schoolprestaties, slechts zelden objectief bepaald.

Dit is op zijn zachtst gezegd zeer merkwaardig, onder meer omdat die objectieve maatstaven de doelen van CGT+ volgens het NKCV weerspiegelen.

Het objectief vaststellen van de effecten van CGT+ is eveneens van belang, omdat [een studie](#) van het NKCV constateerde dat het zelf gerapporteerde activiteitsniveau niet (goed) correspondeert met een objectieve vaststelling daarvan.

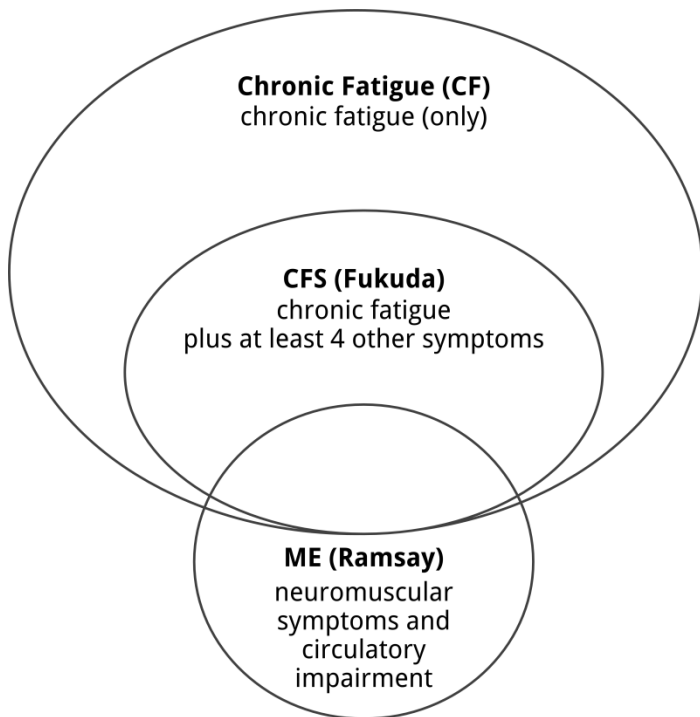
Objectieve uitkomsten vermeld in het 'protocol' zijn niet of veel later gerapporteerd

In tegenstelling tot wat in de studie of het protocol aangegeven wordt, worden de effecten van CGT+ op een zeer relevante objectieve maatstaf, het activiteitsniveau, soms [helemaal niet](#) of pas [vele jaren later](#) gerapporteerd.

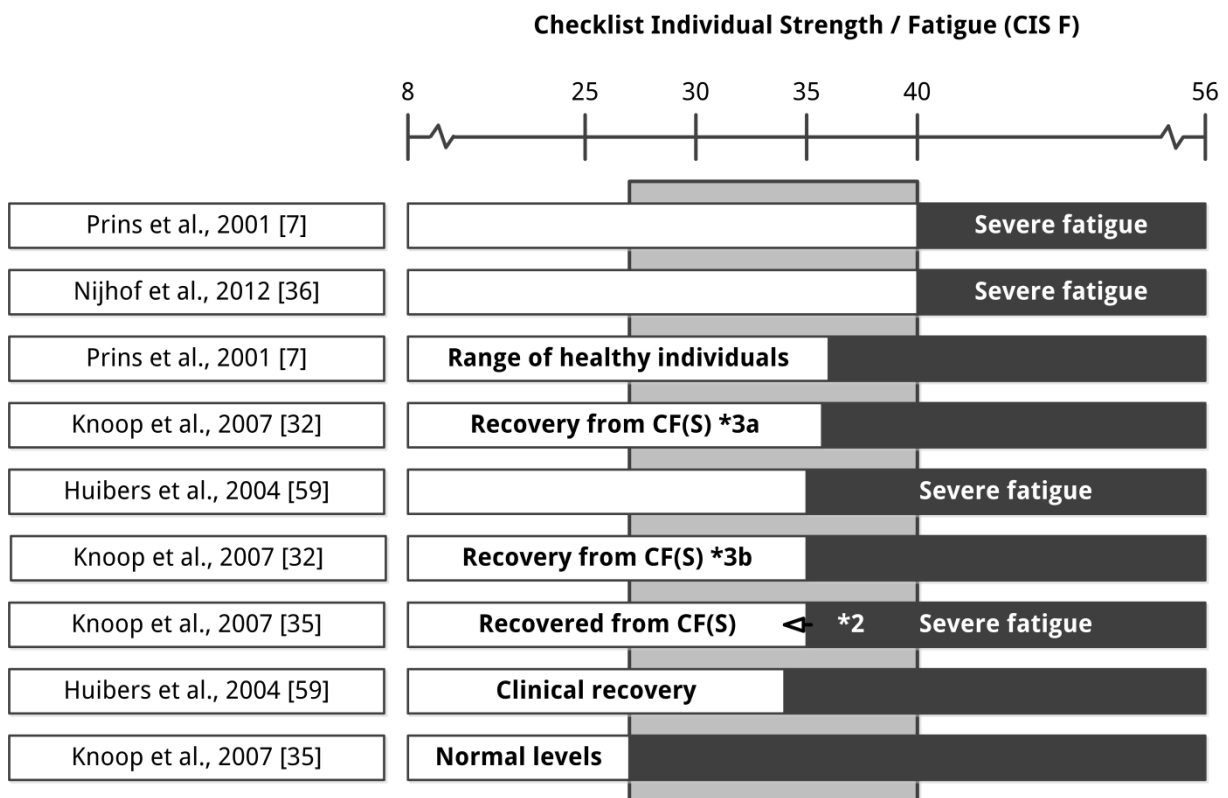
Gezien het [ontbreken van een effect op het activiteitsniveau](#) in drie CGT+-studies, en het feit dat activiteitsuitbreiding hét doel is van CGT+ volgens het NKCV, is het niet of laat rapporteren van die data een wetenschappelijke 'doodzonde'.

Samengevat kunnen we concluderen dat de studies van het NKCV gekenmerkt worden door ernstige wetenschappelijke tekortkomingen.

Figuur 1
ME en CVS zijn verschillende, deels overlappende, diagnostische labels

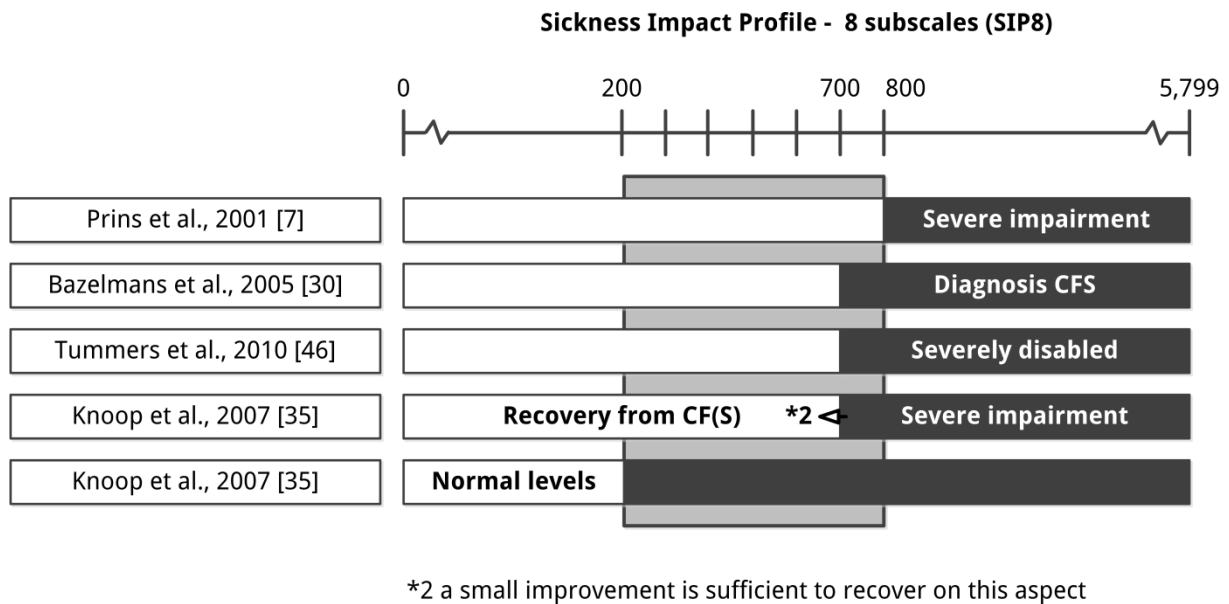


Figuur 2
Afkapwaarden voor verbetering, herstel en patiëntselectie in NKCV-studies: CIS F

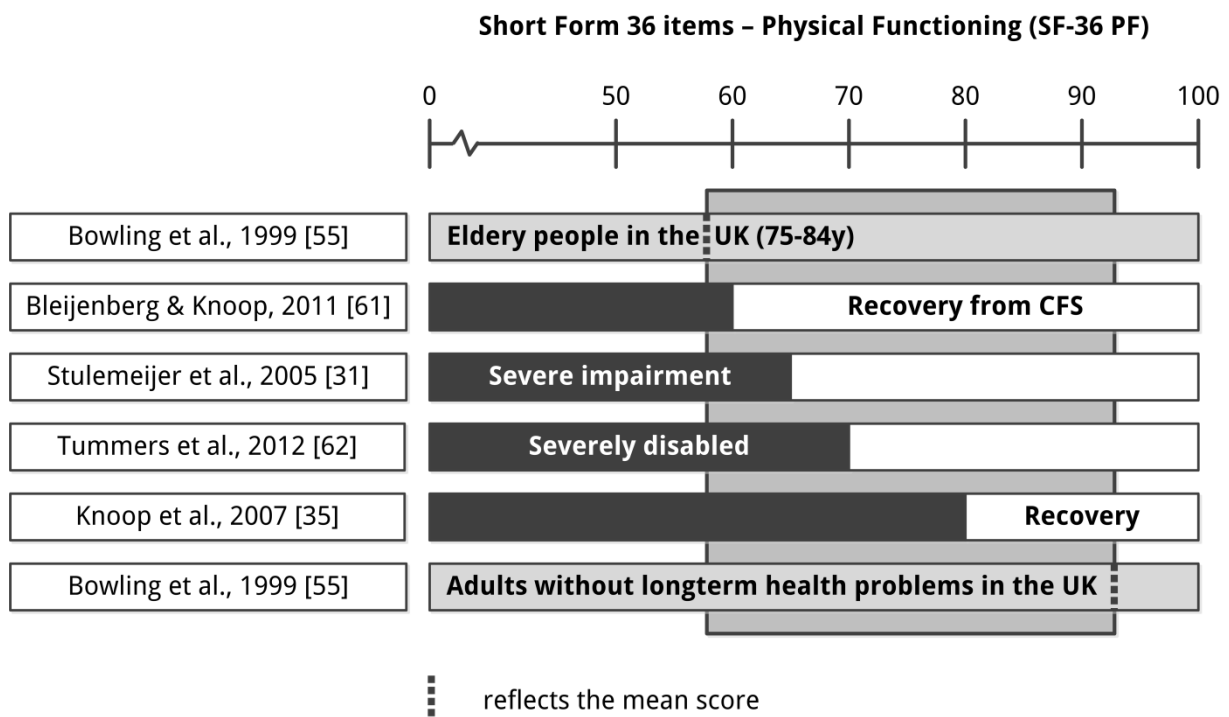


*2 a small improvement is sufficient to recover on this aspect
*3 a) adolescents, b) adults

Figuur 3
 Afkapwaarden voor verbetering, herstel en patiëntselectie in NKCV-studies: SIP8



Figuur 4
 Afkapwaarden voor verbetering, herstel en patiëntselectie in NKCV-studies: CIS F



De vijf studies tonen aan dat CGT+ niet effectief is voor CVS, het effect van CGT+ voor ME werd nimmer onderzocht/gerapporteerd

Ook als we de talloze methodische tekortkomingen zouden accepteren, blijft er weinig tot niets van de effectiviteitsclaim (voor CVS en ME) over.

CGT+ heeft op groepsniveau een (bescheiden) positief, geen of een negatief effect op subjectieve graadmeters, zoals 'vermoeidheid' en 'functionele beperkingen'

CGT+ heeft een (bescheiden) positief effect op een aantal subjectieve maatstaven. CGT+ heeft geen significant effect op een aantal andere subjectieve graadmeters en in [een studie](#) heeft CGT+ een negatief effect op de primaire subjectieve maatstaf.

CGT+ heeft géén enkel effect op voor het NKCVC relevante objectieve graadmeters

Op één uitzondering na heeft CGT+ géén enkel effect op objectieve maatstaven, met name [activiteitenniveau](#), [cognitieve testcores](#), en het [aantal gewerkte uren](#). Vooral het laatste is relevant omdat werkhervatting hét doel is volgens het NKCVC.

De enige objectieve positieve effect was een afname van de schoolabsentie, die in [een studie uit 2005](#) en [een studie uit 2012](#) gerapporteerd werd. Echter, waarschijnlijk is dit positieve effect het gevolg van 'activiteitssubstitutie', het inwisselen van de ene activiteit, zoals sport, voor een andere, schoolwerk, omdat [een NKCVC-studie uit 2010](#) aantoonde dat CGT+ géén noemenswaardig effect heeft op het (lage) activiteitenniveau vastgesteld met zogenaamde [actometers](#).

In deze context is het relevant dat andere studies van het NKCVC aantoonde dat CGT+ geen (significant) effect heeft op [cognitieve testcores](#) en dat de [substantiële daling van het IQ niet gerelateerd](#) is [aan het schoolverzuim](#).

Imponerende herstelpercentages zijn gebaseerd op ruime, sterk variërende criteria

De indrukwekkende percentages van patiënten die zouden verbeteren of herstellen ([Knoop en collega's](#) rapporteren in 2007 zelf een herstelpercentage van 69%) zijn gebaseerd op extreem ruime en zeer sterk fluctuerende subjectieve criteria, bijvoorbeeld voor CIS F fatigue vermoeidheidsscore en SIP 8 invaliditeitsscore,

- zodat [een minieme verbetering of een nul-effect voldoende](#) is [om te 'herstellen'](#),
- zodat die verbetering volstrekt onvoldoende is om ['normale waarden'](#) te bereiken ('normale waarden' zoals die door het NKCVC zelf gedefinieerd zijn) en
- zodat een ['herstelde patiënt'](#) aan de [toelatingscriteria van andere studies](#) voldoet.

Zoals aangegeven door [Knoop e.a.](#): 'herstel een constructie' op basis van sterk fluctuerende 'normaalwaarden' voor vage begrippen, zoals 'vermoeidheid'. Extreem ruime 'normaalwaarden' voor subjectieve definities van 'herstel' stellen de onderzoekers in staat zeer indrukwekkende 'herstelpercentages' te melden.

Samengevat kunnen we concluderen dat CGT+ (soms) een (klein) positief effect heeft op subjectieve graadmeters, maar dat die verbetering onvoldoende is om te kunnen spreken van herstel, dat CGT+ geen effect heeft op relevante objectieve graadmeters, en dat het effect van CGT+ in ME nimmer onderzocht werd.