

**Dossiernummer**

10090511910001

**Ons kenmerk**

2020/17244/ZONMW

**Datum**

29 mei 2020

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

**Onderwerp**

Voortgangsbrief onderzoeksagenda ME/ CVS

Geachte mevrouw Berg,

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

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

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

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

## 1. Opdrachtomschrijving

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

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

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

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

## 2. Voortgang van het traject

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

### Besproken

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

**Gerealiseerd**

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

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

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

**Mei-augustus 2020**

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

**September/oktober 2020: werksessies**

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

**November 2020: programmadag**

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

**November/december 2020**

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

**2021: onderzoeksprogramma**

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

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

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

##### *Onderzoeksinfrastructuur & patiëntcohort*

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

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

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

##### *Onderzoekslijnen*

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

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

Wat betreft epidemiologisch onderzoek ligt de nadruk op:

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

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

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

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

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

### *Duur van het programma*

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

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

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

**Budget**

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

De onderzoeksprioriteiten voor de komende 4 jaar zijn:

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

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

**6. Besluit**

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

Met vriendelijke groet,  
Namens het bestuur,

Véronique Timmerhuis,  
Algemeen directeur

Bijlage(n)  
- Opdracht brief  
- Analyse internationale raadpleging

**Kopie**  
-



> Retouradres Postbus 20350 2500 EJ Den Haag

Aan het bestuur van ZonMw  
Postbus 93245  
2509 AE DEN HAAG

**Directie Publieke  
Gezondheid**  
Openbare en Jeugd  
Gezondheidszorg

**Bezoekadres**  
Parnassusplein 5  
2511 VX Den Haag  
T 070 340 79 11  
F 070 340 78 34  
www.rijksoverheid.nl

Datum **19 NOV. 2019**  
Betreft Onderzoeksagenda ME CVS

**Kenmerk**  
1597412-197282-PG

**Uw brief**

**Bijlage(n)**

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

Geacht Bestuur,

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

2019: € 196.000  
2020: € 195.000

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

Hoogachtend,

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

mw. drs. A. Berg

## Internationale veldraapleging ME/CVS

Sabine de Jong, Programma manager ZonMw  
28 maart 2020

### Inleiding

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

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

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

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

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



## Soort onderzoek

### Type onderzoek [Q5]

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

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

### Discipline [Q6]

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

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

### Betrokken lichaamssystemen [Q7]

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

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

### Pathofysiologisch onderzoek [Q8]

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

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

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

### Onderzoek naar diagnose [Q9]

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

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

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

### Onderzoek naar behandeling [Q10]

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

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

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

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

### Op de korte termijn [Q11]

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

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

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

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

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

Tot slot noemen onderzoekers onderzoek naar:

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

## Onderzoekspopulatie en subgroepen

### Definitie onderzoekspopulatie [Q12]

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

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

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

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

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

Bij inclusie dienen de volgende data te worden verzameld:

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

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

### Inclusiecriteria [Q13]

Onderzoekers raden aan de volgende inclusiecriteria te gebruiken:

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

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

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

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

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

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

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

### **Comorbiditeiten [Q18]**

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

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

## Data & Methode

### Testen op ME/CVS [Q14]

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

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

### Aanpassen methode ernstigst zieken [Q17]

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

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

Hiernaast zijn de volgende methodologische overwegingen relevant voor toekomstig onderzoek:

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

### Big data [Q19]

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

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

### Hergebruik van onderzoeksdata [Q20]

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

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

- In biobanken (2).

## Onderzoeksorganisatie

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

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

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

### Patiënten participatie [Q24]

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

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

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

### Multidisciplinair onderzoek [Q21]

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

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



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

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

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

Tot slot zou multidisciplinaire samenwerking bevorderd kunnen worden door:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Refereren onderzoeksvorstellen [Q26]**

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