Diagnose en behandeling bij jongeren met myalgische encefalomyelitis/ chronisch vermoeidheidssyndroom: een handleiding

Diagnose en behandeling bij jongeren met myalgische encefalomyelitis/chronisch vermoeidheidssyndroom: een handleiding

Peter C. Rowe[1], Rosemary A. Underhill[2], Kenneth J. Friedman[3], Alan Gurwitt[4], Marvin S. Medow[5], Malcolm S. Schwartz[6], Nigel Speight[7], Julian M. Stewart[8], Rosamund Vallings[9] en Katherine S. Rowe[10]

[1] Afdeling Algemene Kinder- en jongerengeneeskunde, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, Verenigde Staten

[2] Onafhankelijk onderzoeker, Palm Coast, FL, Verenigde Staten

[3] Farmacologie en Fysiologie, New Jersey Medical School, Newark, NJ, Verenigde Staten

[4] Yale Kinderonderzoekscentrum, Harvard Medical School, University of Connecticut School of Medicine, Newton Highlands, MA, Verenigde Staten

[5] Afdeling Kindergastro-enterologie, Hepatologie en Voeding, New York Medical College, Valhalla, NY, Verenigde Staten

[6] Drexel University College of Medicine, Philadelphia, PA, Verenigde Staten

[7] Kinderarts, Durham, Verenigd Koninkrijk

[8] Afdeling Kindercardiologie, New York Medical College, Valhalla, NY, Verenigde Staten

[9] Eerstelijnszorg/Kliniek voor chronisch vermoeidheidssyndroom, Howick Health and Medical Centre, Auckland, Nieuw-Zeeland

[10] Afdeling Algemene Geneeskunde, Royal Children's Hospital, Murdoch Children's Research Institute, Melbourne, VIC, Australië

Myalgische encefalomyelitis/chronisch vermoeidheidssyndroom (ME/CVS) is een complexe ziekte die zowel kinderen en jongeren als volwassenen treft. De oorzaak is nog niet vastgesteld. Veel kinderartsen en andere zorgprofessionals weten wel van het bestaan van ME/CVS, maar missen de kennis die nodig is voor diagnose en behandeling. Veel jonge patiënten hebben al jaren klachten voordat ze een diagnose krijgen. Deze handleiding, geschreven door de *International Writing Group voor Pediatric ME/CFS* (internationale schrijfgroep voor pediatrische ME/CVS), biedt de nodige informatie om ME/CVS bij kinderen en jongeren te kunnen begrijpen, op te sporen en te begeleiden. ME/CVS wordt gekenmerkt door een overweldigende vermoeidheid en een aanzienlijk verminderd lichamelijk en geestelijk uithoudingsvermogen. De belangrijkste kenmerken zijn malaise en een verergering van symptomen na geringe lichamelijke of geestelijke inspanning. Deze post-inspanning symptomen kunnen uren, dagen of weken aanhouden en verminderen niet door rust of slaap. Andere symptomen zijn bijvoorbeeld cognitieve problemen, niet-verkwikkende of verstoorde slaap, algemene of plaatselijke pijn, duizeligheid of een gevoel van licht in het hoofd zijn, en bijkomende symptomen in meerdere orgaansystemen. Sommige jonge patiënten kunnen naar school, voltijds of deeltijds, maar vele anderen kunnen dit niet doordat zij afhankelijk zijn van een rolstoel, aan huis gebonden of bedlegerig zijn. Schattingen van het voorkomen van ME/CVS bij kinderen en jongeren variëren van 0,1 tot 0,5% van de bevolking. Omdat er geen diagnostische test voor ME/CVS bestaat, wordt de diagnose klinisch gesteld op basis van de anamnese en het uitsluiten van andere ziekten die gepaard gaan met vermoeidheid met behulp van lichamelijk onderzoek en medische testen. Het komt vaak voor dat patiënten bijkomende medische aandoeningen hebben zoals orthostatische intolerantie (OI). De ziekte managen lukt vooral door middel van het bepalen van de optimale balans tussen rust en activiteit om zo verergering van de post-inspannings symptomen te voorkomen. Medicijnen zijn behulpzaam om pijn, slapeloosheid, OI en andere symptomen te behandelen. De hoeveelheid literatuur over ME/CVS en in het bijzonder over de diagnose en behandeling van ME/CVS bij kinderen is beperkt. Bij gebrek aan publicaties, zijn aanbevelingen gebaseerd op de klinische observaties, de praktijk en de knowhow van de auteurs.

Inhoudsopgave

Voorwoord **4**
Inleiding en samenvatting **4**
Etiologie en pathofysiologie **8**
Ontwikkeling van adolescenten **11**
Klinische diagnose **12**
Anamnese van de patiënt 15
Lichamelijk onderzoek 16
Laboratoriumtesten 16
Differentiële diagnose, uitsluitingsaandoeningen 18
Tegelijk optredende medische aandoeningen 18
Cognitieve beperkingen 19
Bijkomende psychologische reacties: Onderscheid met depressie en angststoornissen 20
Beheersen/Behandelen **26**
Behandelmethodes 26
Het acute stadium van ME/CVS 28
Slaapproblemen 28
Pijn 30
Vermoeidheid, post-inspannings symptomen, inspanningsintolerantie 31
Cognitieve beperkingen 34
Ondersteuning van het immuunsysteem 35
Depressie en angst 35
Ondersteuning en leren omgaan met de ziekte 35
Voedingsadvies 38
Alternatieve en complementaire geneeskunde 39
Comorbiditeiten **40**
Orthostatische intolerantie (OI) 40
Hypermobiele gewrichten, te soepel bindweefsel, Ehlers-Danlos syndroom 45
Gynaecologische problemen 46
Maag- en darmproblemen 47
Allergieën 48
Neuro-anatomische afwijkingen 49
Mond- en tandproblemen 49

Onderwerpen die speciale klinische aandacht verdienen **51**
Ernstig zieke en zeer ernstig zieke jonge patiënten 51
De effecten van ME/CVS op het gezin 54
Inentingen 55
Overwegingen met betrekking tot operaties 55
Onderwijs **55**
Het belang van onderwijs 56
Relatie tussen school, leerling, gezin en de behandelend arts 56
Symptomen van ME/CVS en hun invloed op het leerproces 57
Rooster 57
Onderwijskundige aanpassingen 58
Sport 59
Sociale ontwikkeling 59

Bijdragen van de auteurs **59**
Verklaring inzake belangenverstrengeling **60**
Dankbetuigingen **60**
Financiering **60**
Referenties **60**

Appendix A **78**
Appendix B **79**
Appendix C **80**
Appendix D **84**
Appendix E **87**
Appendix F **88**
Appendix G **90**

Voorwoord

Myalgische encefalomyelitis (ME), ook wel bekend als chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS) of ME/CVS, treft zowel kinderen en jongeren als ook volwassenen. Deze handleiding is geschreven om de informatie te bieden die nodig is voor het begrijpen, opsporen en managen van de symptomen van ME/CVS bij kinderen en jongeren. Een deel van de informatie in deze handleiding overlapt met informatie in de vergelijkbare handleiding voor volwassenen "*Chronic Fatigue Syndrome, Myalgic Encephalomyelitis, Primer for Clinical Practitioners*", die is uitgegeven met financiële steun van de IACFS/ME (de internationale vereniging voor ME/CVS) en beschikbaar is op www.iacfsme.org. Deze pediatrische handleiding is speciaal geschreven voor de vele unieke aspecten van de diagnose en het management van ME/CVS bij kinderen en jongeren.

Er is maar bescheiden literatuur over pediatrische ME/CVS beschikbaar. Bij veel onderzoeken naar ME/CVS zijn alleen volwassen deelnemers geïncludeerd. Als dat nuttig is, citeren we soms uit onderzoeken met volwassenen; dit wordt uitgelegd in de tekst. Als er geen onderzoeken zijn, baseren we onze aanbevelingen op de klinische expertise van ervaren praktiserende artsen.

De tekst is geschreven door consensus van de leden van de *International Writing Group for Pediatric ME/CFS*, die er alles aan gedaan hebben om ervoor te zorgen dat de informatie nauwkeurig en actueel is. Uitspraken, meningen en onderzoeksresultaten die in deze handleiding staan, zijn van de auteurs en de onderzoeken die worden geciteerd. De aanbevelingen die in deze handleiding staan geven niet de enige juiste behandeling of aanpak aan. Niets uit deze handleiding mag als vervanging dienen voor het klinisch beeld van een behandelend arts.

Inleiding en samenvatting

Pediatrische myalgische encefalomyelitis/chronisch vermoeidheidssyndroom (ME/CVS) is een complexe ziekte die gekenmerkt wordt door een overweldigende vermoeidheid en een aanzienlijk verminderd lichamelijk en cognitief functioneren. De oorzaak is niet duidelijk en er is geen genezende behandeling. De belangrijkste kenmerken zijn een gevoel van ziek-zijn (malaise) en verergering van symptomen na geringe lichamelijke of geestelijke inspanning. Deze post-inspannings verslechtering kan uren, dagen of weken aanhouden, en wordt niet verlicht door rust of slaap. Andere symptomen zijn niet-verkwikkende of verstoorde slaap, cognitieve stoornissen, en een scala aan immuun-, neurologische en autonome symptomen. Orthostatische intolerantie (OI) is een aandoening die vaak gelijktijdig optreedt.

Significante pathofysiologische veranderingen die worden gevonden bij ME/CVS maken duidelijk dat het een organische/lichamelijke ziekte is. Bij sommige patiënten kunnen bijkomende psychologische symptomen optreden, zoals bij vele andere chronische ziekten, maar het is nooit aangetoond dat psychologische factoren de oorzaak zijn.

Naamgeving

Myalgische encefalomyelitis (ME) en het chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS) waren namen die werden gegeven aan twee goed-gedocumenteerde clusters van uitbraken van

klinisch soortgelijke ziekten: in 1955 in Londen, Verenigd Koninkrijk, en in 1984 in Nevada, Verenigde Staten. Voor de diagnose van op zichzelf staande gevallen zijn verschillende, elkaar overlappende definities van ME en van CVS verschenen. Bij wetenschappelijke onderzoeken wordt meestal de term CVS gebruikt, omdat speciaal hiervoor een definitie werd geschreven (1). De naam CVS wordt bekritiseerd omdat dit de ziekte zou trivialiseren (2), en omdat het kan worden verward met de aspecifieke term chronische vermoeidheid, een symptoom dat veel voorkomt bij andere ziekten. De Wereldgezondheidsorganisatie classificeert ME als een ziekte van het centrale zenuwstelsel, G93.3 (3).

Minder voorkomende namen voor de ziekte zijn chronisch vermoeidheids- en immuun-disfunctiesyndroom, myalgische encefalopathie en neuro-endocrien-immuundisfunctie-syndroom. In 2015 werd een nieuwe naam, SEID, en een nieuwe definitie voor de ziekte voorgesteld (2). Momenteel staat de nieuwe naam ter discussie, en de nieuwe definitie is ook nog niet klinisch gevalideerd. In deze publicatie zal de afkorting ME/CVS worden gebruikt.

Symptomen van ME/CVS treden soms op na een acute ziekte, zoals griep of de ziekte van Pfeiffer (4). Als de symptomen binnen zes maanden verdwijnen, wordt de ziekte aangeduid met de term postviraal vermoeidheidssyndroom.

Epidemiologie

Myalgische encefalomyelitis/chronisch vermoeidheidssyndroom komt wereldwijd endemisch voor. De meeste gevallen zijn sporadische gevallen, maar er zijn verspreid over de wereld ook een aantal grotere cluster uitbraken geweest. Bij een aantal uitbraken werden vooral schoolkinderen getroffen (5, 6). Bij op zichzelf staande gevallen wordt de ziekte waarschijnlijk niet overgedragen door oppervlakkig contact. ME/CVS treft alle leeftijden, rassen en sociaal-economische groepen. Bij op zichzelf staande gevallen van ME/CVS zijn er twee opvallende leeftijdsgroepen waarop de eerste ziekteverschijnselen worden waargenomen, 11-19 jaar bij jonge patiënten en 30–39 jaar bij volwassenen (7). Hoewel adolescenten vaker ME/CVS hebben dan jongere kinderen, is zelfs bij kinderen van 2 jaar oud de ziekte aangetroffen (5, 8). Bij adolescenten hebben ongeveer 3 tot 4 keer zoveel meisjes als jongens ME/CVS. Er zijn minder gegevens over de verhouding tussen jongens en meisjes bij jongere kinderen. Schattingen over het voorkomen van ME/CVS bij kinderen en adolescenten variëren in verschillende onderzoeken van 0,1 tot 0,5% van de bevolking (9, 10). Wetenschappelijk onderzoek heeft aangetoond dat 84 – 91% van de volwassen patiënten die voldoen aan de diagnostische criteria voor ME/CVS de diagnose niet hebben gekregen (11, 12). Bij ons is één vergelijkbaar onderzoek bekend dat is gedaan onder kinderen en adolescenten (13).

Presentatie, beloop en prognose van de ziekte

Myalgische encefalomyelitis/chronisch vermoeidheidssyndroom kan ineens of geleidelijk beginnen, of met een plotselinge toename van de ernst en de frequentie van mildere chronische symptomen. Er kunnen al voortekenen zijn in de maanden of jaren voorafgaand aan het begin van de ziekte, waarin regelmatig kleine verslechteringen en verbeteringen van de gezondheid optreden. Een acuut begin met koorts en virusachtige symptomen komt veel voor, en ook ernstige orthostatische symptomen kunnen het begin aanduiden. ME/CVS kan ook optreden na een ziekte als de ziekte van Pfeiffer(4). Bij jongere kinderen begint de ziekte vaak geleidelijk, en dit kan maanden of jaren in beslag nemen.

Hoewel alle patiënten een aanzienlijk verlies van lichamelijk en cognitief functioneren

ervaren, is er een breed spectrum betreffende de ernst van de ziekte. Mild aangedane jongeren kunnen misschien voltijds of deeltijds naar school, maar moeten dan waarschijnlijk sport en naschoolse activiteiten beperken en regelmatig verstek laten gaan. ME/CVS blijkt de meest voorkomende oorzaak te zijn van langdurige afwezigheid van school (9, 13-16). Meer ernstig aangedane jongeren kunnen afhankelijk zijn van een rolstoel, aan huis gebonden zijn, of bedlegerig. Voor de ernstiger zieken kan zelfs thuisonderwijs te lastig zijn. Bij jonge mensen met ME/CVS is de algehele, zelfgerapporteerde levenskwaliteit vaak lager dan bij andere ziekten zoals diabetes, epilepsie en taaislijmziekte (17, 18).

Symptomen fluctueren vaak aanzienlijk gedurende de dag en van dag tot dag. Over het algemeen komen patiënten langzaam op gang na het wakker worden, en functioneren later op de dag iets beter. Een belangrijk kenmerk is het verminderde vermogen om te functioneren na inspanning (lichamelijk, cognitief, emotioneel, orthostatische stress of studiedruk) — vaak aangeduid door patiënten als een “crash” — waarbij het herstel lang duurt. Bij meisjes zijn symptomen van ME/CVS vaak erger tijdens of vlak voor de menstruatie. Dat het niveau van het functioneren zo onvoorspelbaar is van dag tot dag maakt het lastig om plannen te maken voor schoolbezoek, sociale uitstapjes of verplichtingen in de familie.

Het verloop van ME/CVS is erg onvoorspelbaar, maar kan beter worden gemeten in jaren dan in weken of maanden. Verbeteringen en terugvallen komen veel voor. Terugvallen kunnen worden veroorzaakt door overmatige inspanning, infectieziekten of er niet in slagen om te herstellen van een “crash” (zie hierboven). Soms treedt een aanzienlijke verbetering op in de eerste vier jaar, maar een langzame verbetering in de loop van de tijd is veel waarschijnlijker.

Algemeen wordt aangenomen dat jonge mensen met ME/CVS een gunstiger prognose hebben dan volwassenen. Er zijn maar weinig onderzoeken gedaan met voldoende deelnemers en voldoende follow-up om zeker te zijn van de bevindingen, maar het is niet aangetoond dat factoren zoals de ernst van de symptomen of leeftijd bij aanvang een betrouwbare voorspeller zijn van de situatie op lange termijn. In een follow-uponderzoek met bijna 700 jongeren was de gemiddelde duur van de ziekte van degenen die waren “hersteld” 4-5 jaar, met een range van 1 tot en met 15 jaar. Na 5 jaar meldde 60% van hen hersteld te zijn, en na 12 jaar was dit 88%. Van degenen die herstel meldden, gaf ongeveer een derde toe dat zij hun activiteiten hadden aangepast om zich goed te blijven voelen (19). Uit verschillende andere onderzoeken bleek dat er wel veel patiënten verbeterd waren bij de follow-ups na 2 tot 13 jaar, maar dat toch 20 – 48% van hen geen verbetering vertoonde of eigenlijk meer vermoeid was en meer lichamelijke beperkingen had (20-22). Zelfs degenen die melden dat ze volledig hersteld zijn, beschrijven soms aanhoudende symptomen die niet terug te vinden zijn bij gezonde personen (20).

Uit feedback van jongeren bleek dat de moeite die was gedaan om hen onderwijs te laten volgen een belangrijke bepalende factor was van hun functioneren als volwassene. Dit mag dan soms via relatief onconventionele wegen zijn gegaan, maar op deze manier bleven ze verbonden met de maatschappij en bleven ze geloven dat ze hun ambities volledig of gedeeltelijk konden verwezenlijken. Van deze groep was meer dan 95% of aan het studeren of aan het werk, deeltijds of voltijds (23).

Diagnose

Er is momenteel geen goede, betrouwbare laboratoriumtest beschikbaar die de diagnose kan bevestigen. De diagnose ME/CVS wordt klinisch gesteld, op basis van de anamnese en het

uitsluiten van andere ziekten die gepaard gaan met vermoeidheid met behulp van lichamelijk onderzoek en medische testen. Routine bloedonderzoek levert meestal geen afwijkingen op. Als het kenmerkende patroon van symptomen niet wordt herkend, kan de diagnose over het hoofd worden gezien. De diagnose hangt ervan af of de symptomen van de patiënt voldoen aan de criteria van één van de meerdere, elkaar overlappende definities (1, 2, 24-27). De meeste definities werden ontwikkeld voor volwassenen en kunnen sommige jonge mensen met ME/CVS uitsluiten. Sommige criteria definities zijn ook nogal ingewikkeld om te gebruiken in de eerstelijnszorg en er zijn er ook waarbij de aanwezigheid van het hoofdkenmerk van post-inspannings verergering niet vereist is. Wij raden de diagnostische criteria aan die zijn weergegeven in het hoofdstuk "Klinische diagnose".

Rol van de zorgverlener bij diagnose en behandeling

Jonge mensen die ME/CVS lijken te hebben, moeten worden beoordeeld door een arts. Om de diagnose te stellen en andere ziekten die gepaard gaan met vermoeidheid uit te sluiten, zijn een uitgebreide anamnese, een grondig lichamelijk onderzoek en de juiste laboratoriumtesten nodig. Comorbide aandoeningen komen veel voor en vragen om een passende behandeling (Zie "Comorbide aandoeningen"). Bij sommige patiënten die eerst de diagnose ME/CVS krijgen, wordt later ontdekt dat zij een andere behandelbare ziekte hebben.

Het stellen van een diagnose geeft patiënten en hun ouders vaak veel opluchting. Een snelle diagnose van ME/CVS kan de gevolgen van de ziekte verminderen door tijdige ondersteuning en behandeling. Het duidelijke advies om te grote inspanning zorgvuldig te vermijden, kan zowel achteruitgang helpen voorkomen als verbetering faciliteren.

Omdat er geen medicijnen of behandelingen zijn die ME/CVS kunnen genezen, richt de klinische zorg zich op het managen van de symptomen (symptoommanagement) en het verbeteren van het functioneren. Een behandelplan zou het volgende kunnen bevatten:

- Patiënt, ouders, gezin en school informeren over de ziekte (bijvoorbeeld met brochures, zie appendix C-E).
- Patiënt begeleiden in de zoektocht naar de optimale balans tussen rust en activiteit om verergering van post-inspannings symptomen te voorkomen.
- Advies geven over voeding, sociale contacten en onderwijs.
- Symptomen behandelen met medicatie of met niet farmacologische interventies.
- Regelmatig evalueren van de vooruitgang en waakzaam blijven met betrekking tot het ontstaan van andere ziekten.

Door het chronische karakter van ME/CVS blijft symptoommanagement en periodieke herbeoordeling nodig. Met regelmatige controle wordt de jonge patiënt ondersteund en kan een verandering in symptomen of het ontstaan van een nieuwe ziekte worden opgemerkt. Jonge patiënten k
unnen baat hebben bij een behandeling in de eerste lijn, maar omdat de ziekte zo complex is, is het vaak nodig te verwijzen naar andere zorgverleners (bij voorkeur naar zorgverleners die vertrouwd zijn met ME/CVS).

Een belangrijke rol van de zorgverlener is de jonge patiënt te helpen om passend onderwijs te krijgen door middel van het geven van voorlichting op de school van de patiënt over de gevolgen van de ziekte op de schoolprestaties, en door relevante documentatie te bieden aan onderwijsinstanties.

Etiologie en pathofysiologie

De onderliggende etiologie (oorzaak) van ME/CVS is nog niet vastgesteld. Goed-gedocumenteerde pathofysiologische veranderingen tonen aan dat ME/CVS een lichamelijke multisysteemziekte is, geen psychische stoornis. De grote verscheidenheid aan pathofysiologische bevindingen heeft geleid tot meerdere hypothesen voor de etiologie. Dit zijn onder andere: infectieziekten, immuunstoornis, auto-immuunziekten, afwijkingen in de bloedsomloop, neuro-endocriene aandoeningen, stofwisselingsstoornissen, hersen-aandoeningen, gifstoffen, genetische kwetsbaarheid, afwijkende genexpressie of een combinatie hiervan.

Etiologische factoren

Er is bewijs dat bepaalde factoren de vatbaarheid voor de ziekte kunnen vergroten en de ziekte kunnen uitlokken, maar er is weinig bewijs voor factoren die de ziekte in stand houden.

Vatbaarheidsfactoren

Een van de vatbaarheidsfactoren bij adolescenten na de puberteit is het vrouw-zijn. ME/CVS komt 3 tot 4 keer zoveel voor onder adolescenten meisjes dan onder jongens (9, 28). Er is minder informatie over de verhouding jongens/meisjes bij jongere kinderen. Bij sommige families kunnen genetische factoren leiden tot een grotere vatbaarheid voor de ziekte. In wetenschappelijk onderzoek is aangetoond dat bij ongeveer 20% van de patiënten ME/CVS meer dan één familielid treft en bij 90% daarvan waren de betrokken familieleden genetisch aan elkaar verwant (29). Bij de kinderen van moeders met ME/CVS bleek de prevalentie voor ME/CVS 5.1% te zijn (29). In een ander onderzoek werd een verhoogd relatief risico aangetoond op het ontwikkelen van ME/CVS bij familieleden in de eerste (2,7%), tweede (2,3%) en derde graad (1,9%) (30). In onderzoeken bij tweelingen is aangetoond dat bij eeneiige tweelingen 55% dezelfde ME/CVS-achtige ziekte had en bij twee-eiige tweelingen 19% (31). Ongeveer 60% van de adolescenten met ME/CVS heeft hypermobiele gewrichten, vergeleken met ongeveer 20% van de gezonde jongeren (32). Het mechanisme hoe dit het risico op de ziekte verandert, is onbekend.

Uitlokkende factoren

Op zichzelf staande gevallen van ME/CVS kunnen worden voorafgegaan of getriggerd worden door: een virale, bacteriële of parasitaire infectie, een inenting, een aanzienlijk lichamelijk of emotioneel trauma, overmatige inspanning ("overtraining"), chronisch slaaptekort, blootstelling aan een gifstof, of een atypische bijwerking op een medicijn. Bij sommige patiënten kan geen uitlokkende factor worden vastgesteld.

In stand houdende factoren

Het is moeilijk om factoren vast te stellen die de ziekte in stand houden, hoewel er wel wordt gesteld dat de factoren die de ziekte verergeren ook kunnen bijdragen aan het voortduren ervan. Er zijn weinig studies die dit onderwerp onderzocht hebben. Verergerende factoren zijn onder andere: het niet vroegtijdig een diagnose stellen, wat tot gevolg heeft dat het managen van de ziekte in het beginstadium niet goed verloopt, overmatige inspanning resulterend in "crashes", stress, onvoldoende slaap en comorbide aandoeningen, zoals OI.

Pathofysiologische basis van symptomen

Ondanks de grote verscheidenheid aan uitlokkende factoren en pathofysiologische bevindingen, lijken er wel enkele gemeenschappelijke mechanismen achter de meest voorkomende symptomen te zitten.

Infectie

Hoewel op zichzelf staande gevallen vaker voorkomen, kan ME/CVS ook optreden in grotere cluster uitbraken, wat erop wijst dat microbiële pathogenen een rol spelen in de oorzaak. Deze aanname wordt ondersteund door het bij op zichzelf staande gevallen veel voorkomende patroon van een plotseling begin van de ziekte, samen met griepachtige symptomen. Bij gebrek aan bewijs dat de ziekteverwekker zich blijft vermeerderen, wordt er momenteel in de wetenschap vooral gediscussieerd over de vraag of er een verborgen actieve aanhoudende infectie aanwezig is of dat de ziekteverwekkers dan misschien verdwenen zijn, maar wel hebben geleid tot chronische symptomen als gevolg van een maladaptieve reactie van het immuunsysteem.

Pediatrische ME/CVS treedt soms op na een acute infectie, vooral het Epstein-Barrvirus (EBV) ofwel de ziekte van Pfeiffer. Van de jongeren die positief zijn getest op de ziekte van Pfeiffer voldoen 13, 7 en 4% na respectievelijk 6, 12 en 24 maanden na afloop van de infectie aan de criteria voor ME/CVS (4). Net als bij volwassenen is de belangrijkste factor die in verband wordt gebracht met het ontwikkelen van ME/CVS de ernst van de oorspronkelijke ziekte, uitgedrukt in het aantal dagen dat in bed is doorgebracht met acute symptomen (33). Er zijn bij ME/CVS-patiënten verschillende andere, veel voorkomende infecties (of de antilichamen daartegen) aangetroffen en die aanwezigheid kan invloed hebben op de ernst van de symptomen. Hoewel bij op zichzelf staande gevallen van ME/CVS de Borellia-bacterie, het cytomegalovirus, humaan herpesvirus 6, Coxsackie-virus, enterovirus, adenovirus of parvovirus B19 zijn aangetroffen, kon in een groot Noors onderzoek bij kinderen geen bewijs worden gevonden dat een van deze organismen een belangrijke etiologische rol speelt (34).

In sommige onderzoeken bij volwassen ME/CVS-patiënten wordt aangetoond dat zij baat hebben bij een behandeling met antivirale middelen, wat wijst op een virale pathofysiologie, maar in andere onderzoeken is niet bevestigd dat een antivirale behandeling werkt (35-37). We kennen geen studies naar antivirale middelen bij jonge patiënten.

Immuunstoornis

Een andere belangrijke theorie is dat de symptomen van ME/CVS een gevolg zijn van een aanhoudende immunologische reactie op een infectie. Bij kinderen zijn maar een beperkt aantal immunologische onderzoeken gedaan. In onderzoeken bij volwassenen zijn veranderingen aangetoond in het immuunsysteem die vaak inconsistent zijn en de neiging hebben om in de loop van de tijd te verergeren en weer te verminderen (38). De meest voorkomende immuunreacties zijn: immuunactivatie, verstoorde cel-gemedieerde immuniteit, verminderde cytotoxische activiteit van de natural killercellen (NK-cellen) die samenhangt met de ernst van de ziekte (39, 40) en bij sommige patiënten lage concentraties van auto-antilichamen, waaronder reumafactoren, schildklierantistoffen, antigliadine, antistoffen tegen glad spierweefsel en koude agglutininen. Deze immuunreacties zijn niet uniek voor ME/CVS.

Bij jonge patiënten is er minder sterk bewijs voor slecht functionerende NK-cellen dan bij volwassenen (41), maar er zijn maar weinig studies gedaan. In afzonderlijke onderzoeken zijn de volgende bevingen gerapporteerd: cutane anergie (afwezige huidreacties) (42), het meer voorkomen van auto-antilichamen (41), een gunstige reactie op intraveneuze immunoglobuline (IVIG) (42), verhoogde apoptose (celdood) in perifere witte bloedcellen (43) en afwijkende T-cel remmende of stimulerende reacties op prikkels (44). Hoewel in één klein onderzoek bij sommige groepen cytokines een stijging of een daling werd gevonden (45), werd in een groter onderzoek geen bewijs gevonden van cytokine-afwijkingen (46). Er is maar heel weinig onderzoek gedaan naar de vraag of allergieën, voedselintolerantie of activatie van mestcellen bijdragen tot de pathofysiologie van ME/CVS.

In een klein gerandomiseerd onderzoek met volwassenen werd na depletie van B-cellen met behulp van rituximab een verbetering aangetoond in de symptomen van ME/CVS (47), maar er zijn geen soortgelijke onderzoeken gedaan bij kinderen.

Afwijkingen in de bloedsomloop

Duizeligheid of licht gevoel in het hoofd komt veel voor bij pediatrische ME/CVS, en langdurig rechtop zijn kan andere symptomen zoals vermoeidheid, hoofdpijn, misselijkheid en cognitieve stoornissen verergeren (48-50). In gecontroleerde onderzoeken is aangetoond dat het posturale tachycardiesyndroom (POTS) en neuraal gemedieerde hypotensie (NMH) meer voorkomen bij jonge ME/CVS-patiënten (49, 51-55). Om de oorzaak van NMH en POTS vast te stellen is meer onderzoek nodig. Beide aandoeningen kunnen volgen op infectieziekten, en ze kunnen ook secundair zijn aan auto-immune verschijnselen. Andere afwijkingen in de bloedsomloop bij kinderen met ME/CVS zijn een vertraagd herstel, in vergelijking met gezonde controles, van de zuurstofvoorziening in de hersenen na kort rechtop te hebben gestaan (54), en de verergering van cognitieve problemen door orthostatische stress (50, 56).

Ook is bij sommige volwassen ME/CVS-patiënten een laag bloedvolume aangetroffen (57-60). Behandelingen gericht op OI kunnen soms symptomen van ME/CVS verlichten bij zowel kinderen als bij volwassen patiënten (Zie “Orthostatische intolerantie”).

Neuro-endocriene afwijkingen

De overeenkomsten in symptomen tussen ME/CVS en bijnierinsufficiëntie heeft aanleiding gegeven tot onderzoek naar het abnormaal functioneren van de hypothalamus-hypofyse-bijnieras bij zowel volwassenen als adolescenten. In verschillende (maar niet alle) onderzoeken naar ME/CVS bij jongeren zijn bij ME/CVS-patiënten in vergelijking met gezonde controles significant lagere serumwaarden van cortisol aangetroffen en een lagere verhouding van cortisol/creatinine (34, 44, 61-63). Maar de cortisolgehaltes bij ME/CVS-patiënten bevinden zich nog wel binnen het normale bereik, wat vragen oproept over de klinische relevantie van deze bevindingen. Het behandelen van ME/CVS met extra cortisol levert slechts bescheiden klinische voordelen op, en wordt in onderzoeken bij volwassenen in verband gebracht met de ontwikkeling van een potentieel levensbedreigende bijnierinsufficiëntie (64).

Afwijkingen bij hersenscans

De hoge prevalentie van cognitieve stoornissen heeft de aandacht gevestigd op de hypothese dat afwijkingen in het centraal zenuwstelsel een belangrijke rol spelen in de pathofysiologie

van ME/CVS. Bij sommige kleine onderzoeken onder volwassenen zijn met behulp van verschillende soorten hersenscans allerlei verschillen aangetoond tussen ME/CVS-patiënten en controles, waaronder activering van de microglia of astrocyten (65), volumeverlies van witte en grijze massa (66, 67), een verminderde absolute hersendoorbloeding (68), en verhoogd ventriculair lactaat (69, 70). In zowel onderzoek bij kinderen als bij volwassenen is aangetoond dat patiënten bij het uitvoeren van een bepaalde cognitieve taak hun hersenen veel breder inzetten (71-73). Verbetering van de hersendoorbloeding verbetert ook de cognitieve prestaties bij ME/CVS (74).

Stofwisselingsstoornissen

Ernstige uitputting en verergering van de post-inspannings symptomen zijn belangrijke kenmerken van ME/CVS. In onderzoeken bij volwassenen is een verlaagd zuurstofverbruik aangetoond tijdens inspanning, en ook activering van de anaerobe stofwisseling in het vroege begin van de inspanning (75, 76). Als de inspanningstesten worden gedaan op twee opeenvolgende dagen, is er een daling van de inspannings prestaties en een abnormale herstelreactie (daling van de VO_2max) op de tweede dag (77, 78). Bij inspanningsonderzoeken bij kinderen op één dag, spanden CVS-patiënten zich wel minder efficiënt in dan de controles die waren hersteld van Pfeiffer, maar er werden geen significante verschillen aangetroffen in het maximale inspannings vermogen (79).

Deze bevindingen bij volwassenen, samen met verhoogd ventriculair lactaat, hebben geleid tot de hypothese dat de symptomen van ME/CVS te wijten zijn aan een probleem in de mitochondriale energieproductie en de ATP-productie (80, 81). Tot nu toe is de precieze rol van mitochondriale afwijkingen bij ME/CVS nog niet duidelijk vastgesteld.

Genonderzoek

In onderzoek bij volwassen ME/CVS-patiënten zijn veranderingen aangetoond in de expressie van genen die immuunmodulatie, oxidatieve stress en apoptose aansturen. Er zijn verschillende subtypen gemeld, en de aanwezigheid van een aantal van deze subtypen toonden een verband met de ernst van de symptomen (82, 83). Matige lichaamsbeweging vergrootte de expressie van zintuiglijke, adrenerge en immuungenen bij ME/CVS-patiënten, maar niet bij de controle subjecten (83). Onlangs zijn epigenetische verschillen tussen ME/CVS-patiënten en gezonde controles beschreven (84).

De heersende theorieën met betrekking tot pathofysiologische mechanismen sluiten elkaar niet per se uit. Afwijkingen in de bloedsomloop, bijvoorbeeld, kunnen worden veroorzaakt door infecties en immuunmechanismen, en kunnen op hun beurt weer van invloed zijn op ontstekingen, de zuurstoftoevoer naar de cellen en de activering van de microglia. Een uitgebreidere bespreking van de mogelijke pathofysiologische mechanismen van symptomen van ME/CVS valt buiten het bestek van deze handleiding.

Ontwikkeling van adolescenten

De puberteit wordt gedefinieerd als de periode waarin het lichaam, de gevoelens en relaties veranderen van die van een kind in die van een volwassene. Veranderingen in het lichaam van de jongere zijn onder meer een groeispurt, vergroting van de genitaliën, ontwikkeling van schaamhaar en het begin van seksuele functies, met inbegrip van ejaculatie of menstruatie. Er treden opvallende emotionele en psychologische veranderingen op. De puberteit is een

periode van een aanzienlijke ontwikkeling van het zelfbewustzijn en het abstract denken, van verhoogde gevoeligheid en stemmingswisselingen.

Myalgische encefalomyelitis/chronisch vermoeidheidssyndroom die al voor de puberteit is ontstaan kan invloed hebben op de ontwikkeling van zowel de lichamelijke veranderingen in de puberteit als de emotionele toestand en het zelfbeeld van de jongere. De veranderingen in de puberteit kunnen langzamer of juist sneller gaan, of er treedt een verandering op in fysiologische processen zoals de hypofunctie of, minder vaak, de hyperfunctie van het neuro-endocriene systeem. De ontwikkeling van ME/CVS na de puberteit kan in verband worden gebracht met een vertraging van de normale, psychologische ontwikkeling door sociaal isolement. Stoppen van de menstruatie kan ook optreden en dit kan van grote zorg zijn voor de patiënt.

De puberteit, met bijbehorende fysiologische veranderingen, kan ook de symptomen van een reeds bestaande ME/CVS aanzienlijk verergeren. Het risico op het ontwikkelen van ME/CVS neemt na de puberteit, vooral bij meisjes toe in vergelijking met jongens. De verhouding vrouwen/mannen is na de puberteit 3-4:1.

Klinische diagnose

De diagnose ME/CVS wordt gebaseerd op een zorgvuldige klinische anamnese, herkenning van het patroon van de symptomen en het uitsluiten van andere ziekten die het symptomencomplex zouden kunnen verklaren. Er is op dit moment geen goede, betrouwbare laboratoriumtest die de diagnose kan bevestigen. Bovendien zijn er, hoewel de uitslag van het lichamelijk onderzoek niet helemaal normaal is, geen duidelijke diagnostische klinische tekenen van de ziekte en vaak ziet de patiënt er ook niet ziek uit. De diagnose wordt vaak in het begin of helemaal over het hoofd gezien, en wordt soms achteraf gesteld wanneer het kind ouder is.

Er worden momenteel verschillende klinische criteria gebruikt voor de diagnose ME/CVS bij kinderen en adolescenten. Geen enkele ervan is klinisch gevalideerd in een officieel onderzoek. De Fukuda-definitie uit 1994 (1), zie Appendix A, wordt vaak gebruikt, maar is ontworpen voor onderzoeksdoeleinden bij volwassenen en kan sommige jonge ME/CVS-patiënten uitsluiten en anderen, waarvan later wordt ontdekt dat zij een andere ziekte hebben, juist insluiten (27). De Canadese klinische definitie (CCC) uit 2003 (24) wordt veel gebruikt bij volwassenen, omdat het de nadruk legt op de belangrijkste symptomen van de ziekte. Criteria voor kinderen, gebaseerd op de CCC, werden in 2006 gepubliceerd (27). Die laatste is nogal complex voor gebruik in de klinische praktijk. Onze ervaren artsen raden de volgende diagnostische criteria aan, gebaseerd op hun gezamenlijke ervaring en inzichten. De criteria bieden een praktische diagnostische sensitiviteit binnen een heterogene groep jongere ME/CVS-patiënten. We hebben een score-systeem voor de ernst van de symptomen opgenomen om de nauwkeurigheid van de diagnostische criteria te vergroten.

Myalgische encefalomyelitis/chronisch vermoeidheidssyndroom wordt gekenmerkt door talrijke symptomen in meerdere lichaamssystemen, maar voor de diagnose is slechts de aanwezigheid van een groep van specifieke kernsymptomen vereist.

• Het hoofdkenmerk van ME/CVS is malaise en de verergering van de symptomen na verschillende soorten inspanning (meestal lichamelijke of cognitieve activiteit, of orthostatische stress). Post-inspannings symptomen kunnen uren, dagen of weken

aanhouden en worden niet verlicht door rust. Dit symptoom is ongebruikelijk bij andere ziekten.

• Andere belangrijke symptomen zijn verminderd lichamelijk en/of cognitief functioneren, vermoeidheid, slaapstoornissen, cognitieve symptomen en pijn.

• Sommige of alle symptomen zijn elke dag aanwezig (symptomen fluctueren vaak aanzienlijk in intensiteit gedurende de dag of van dag tot dag).

• De symptomen zijn over het algemeen matig tot ernstig.

• Symptomen blijven aanwezig of keren steeds terug gedurende een periode van ten minste 6 maanden (waarin wel een voorlopige diagnose kan worden gesteld en met een passende behandeling kan worden begonnen).

• Andere ziekten die gepaard gaan met vermoeidheid moeten worden uitgesloten door de anamnese, een lichamelijk onderzoek en medische testen.

De diagnostische criteria zijn opgenomen als een Klinisch Diagnostisch Werkblad dat kan worden gebruikt in de klinische praktijk. Het werkblad kan ook worden ingevuld bij vervolgafspraken om de diagnose te bevestigen of om de voortgang bij te houden. Er kunnen ook nog andere symptomen optreden in meerdere orgaansystemen. Bij jonge patiënten komen vooral de volgende symptomen voor: (a) orthostatische intolerantie (OI): een langdurige verticale houding kan klachten als duizeligheid of lichtheid in het hoofd, toegenomen vermoeidheid, verergering van cognitieve problemen, hoofdpijnen en/of misselijkheid veroorzaken. Het posturale tachycardiesyndroom (POTS) of NMH komt vaak voor; (b) overgevoeligheid voor licht, geluid, aanraking, geuren en/of medicijnen; (c) een verstoorde regeling van de lichaamstemperatuur, zoals een lage lichaamstemperatuur, intolerantie voor warmte en kou, en koude handen en voeten; (d) maag- en darmklachten zoals buikpijn, misselijkheid en anorexia; (e) bij jonge vrouwen verergering van de vermoeidheid in de dagen vóór en tijdens het begin van de menstruatie; en (f) andere, bijkomende aandoeningen, in detail besproken in het hoofdstuk “Comorbiditeiten”.

Pediatrische ME/CVS: Klinisch Diagnostisch Werkblad:

Naam van de patiënt _____
Patiëntnummer _____ Datum _____

Criteria voor de diagnose van ME/CVS bij kinderen en jongeren:

• Verminderd functioneren, post-inspannings symptomen, vermoeidheid, slaapstoornissen, neurocognitieve problemen en pijn.
• Sommige of alle symptomen zijn elke dag aanwezig (symptomen schommelen vaak aanzienlijk in intensiteit gedurende de dag of van dag tot dag).
• De symptomen zijn over het algemeen matig tot ernstig.
• Symptomen blijven aanwezig of keren steeds terug gedurende een periode van ten minste 6 maanden (waarin wel een voorlopige diagnose kan worden gesteld en met een passende behandeling kan worden begonnen).
• Andere ziekten die gepaard gaan met vermoeidheid zijn uitgesloten door de anamnese, een

lichamelijk onderzoek en medische testen

Heeft u in de afgelopen 6 maanden last gehad van de volgende symptomen, of kwamen deze regelmatig terug?	**Aanwezig**	**Ernst van de symptomen in de afgelopen maand: (0) afwezig, (1) mild, (2) matig, (3) ernstig**
1. *Verminderd functioneren*: er is verlies van geestelijk en/of lichamelijk uithoudingsvermogen en een aanzienlijke vermindering van het vermogen om deel te nemen aan persoonlijke en/of sociale activiteiten en aan school	Ja [ ] nee [ ]	
2. *Post-inspannings symptomen*: normale activiteit of lichte/matige inspanning leidt tot verergering van de malaise, vermoeidheid en andere symptomen. Herstel duurt langer dan 24 uur.	Ja [ ] nee [ ]	
3. *Vermoeidheid:* de vermoeidheid is niet het gevolg van een voortdurende inspanning, wordt niet verminderd door rust, en is medisch onverklaarbaar. Vermoeidheid kan verergeren door langdurig rechtop zijn.	Ja [ ] nee [ ]	
4. *Slaapproblemen:* de slaap is niet-kwikkend, te kort of onderbroken; ook slaperigheid overdag, slapeloosheid 's nachts en omkering van het dag/nachtritme vallen hieronder.	Ja [ ] nee [ ]	
5. *Cognitieve problemen*: een van de volgende klachten: moeite met concentreren of focussen, moeite met het begrijpen van informatie en/of het verwoorden van gedachten, moeite met het vinden van woorden of getallen, verminderd korte-termijngeheugen, verstrooidheid, traag denken. Cognitieve problemen kunnen worden uitgelokt of verergerd door een langdurige verticale houding en/of lichamelijke of geestelijke activiteit. Sommige jonge patiënten herkennen deze problemen misschien niet, maar ze kunnen ook opgemerkt worden door een ouder of leraar.	Ja [ ] nee [ ]	
6. *Pijn*: kan wijdverspreid zijn of plaatselijk, wat vaak voorkomt is: chronische dagelijkse hoofdpijn, spierpijn, buikpijn, gewrichtspijn, keelpijn en pijnlijke lymfeklieren. Pijn kan erger worden door een langdurige verticale houding. Pijn is maar zelden afwezig.	Ja [ ] nee [ ]	
***Totale score voor de ernst van de symptomen**:*		

Andere symptomen die aanwezig zijn bij veel (maar niet alle) jonge ME/CVS-patiënten:

Orthostatische intolerantie: een langdurige verticale houding kan klachten veroorzaken als duizeligheid, toegenomen vermoeidheid, verergering van cognitieve problemen, hoofdpijn en/of misselijkheid. Het posturale tachycardiesyndroom (POTS) of neuraal gemedieerde hypotensie (NMH) zijn vaak aanwezig.

Overgevoeligheden: voor licht, geluid, aanraking, geuren en medicijnen.

Verstoorde regeling van de lichaamstemperatuur: lage lichaamstemperatuur, intolerantie voor warmte en kou, en/of koude handen en voeten.

Maag- en darmklachten: buikpijn, misselijkheid en/of anorexia.

De diagnose ME/CVS wordt gesteld als:

- Symptoomcategorieën 1, 2 en 3 alle drie aanwezig zijn, samen met ten minste twee van de categorieën 4, 5 en 6: Ja [ ] Nee [ ]
- Symptomen al 6 maanden aanwezig zijn en sommige of alle dagelijks : Ja [ ] Nee [ ]

- Bij de anamnese, het lichamelijk onderzoek en medische testen geen andere diagnose wordt ontdekt: Ja [ ] Nee [ ]
- Bij een totale score voor de ernst van de symptomen van 0-4: ME/CVS is niet waarschijnlijk; 5-12: milde/matige ME/CVS; 13-18: matige/ernstige ME/CVS

_____ Patiënt voldoet aan de criteria voor ME/CVS.

_____ Aan de criteria is niet volledig voldaan. De patiënt moet onder controle blijven en de symptomen moeten worden behandeld.

Het patroon van de symptomen van ME/CVS is kenmerkend en de diagnose kan in de meeste gevallen gemakkelijk worden gesteld, maar er kunnen daarbij ook problemen optreden. Jongere kinderen, met name onder de 10 jaar, kunnen misschien hun klachten niet helemaal goed beschrijven. Ook herinneren zij zich misschien niet dat ze ooit volledig gezond waren en gaan er dan mogelijk vanuit dat vermoeidheid normaal is. Het kan zijn dat het eerste teken van de ziekte een duidelijk beperkte lichamelijke en/of geestelijke activiteit van het kind is, opgemerkt door een ouder of een leraar. Jonge ME/CVS-patiënten hebben misschien niet door dat ze symptomen hebben zoals cognitieve problemen of malaise, totdat hun gezondheid verbetert. Sommige patiënten zien mogelijk niet in dat ze post-inspannings symptomen hebben, omdat ze geleerd hebben hun activiteiten aan te passen. De symptomen van ME/CVS schommelen nogal. Het kan zijn dat sommige patiënten melden dat een bepaald symptoom er eerder wel was, maar door bezoek aan de kliniek is verbeterd. Symptomen die blijven aanhouden worden vaak makkelijker herinnerd.

Anamnese van de patiënt

Het is van cruciaal belang om voldoende tijd uit te trekken voor een zorgvuldige, uitgebreide anamnese van de patiënt en van de ouders. De anamnese is niet alleen van wezenlijk belang voor de diagnose, maar ook wekt het op een grondige en meelevende manier afnemen van de anamnese vertrouwen op bij de patiënt en de familie, en laat het zien dat de arts de ziekte van de patiënt serieus neemt. Ook is het een belangrijke eerste stap in de richting van een behandeling. Tieners hebben vaak een gelegenheid nodig om dingen te bespreken zonder dat een ouder daarbij aanwezig is. Voor het eerste gesprek zijn soms meer afspraken nodig, omdat de voorgeschiedenis lang kan zijn en de patiënt mogelijk onvoldoende uithoudingsvermogen heeft. Sommige patiënten moeten misschien liggen tijdens de afspraak. Voor andere ernstig zieke patiënten kan het zijn dat een afspraak bij de arts niet mogelijk is; voor hen zijn huisbezoeken nodig.

Wat voor de arts behulpzaam kan zijn is om de patiënt eerst te vragen om de huidige symptomen op te noemen in volgorde van ernst, om zo een idee te krijgen van de onderwerpen die nader onderzocht moeten worden. Het is belangrijk om de patiënt en de ouders te vragen wat hun belangrijkste zorgen zijn. Dit kan een goede gelegenheid zijn om verkeerde gedachten te corrigeren, bijv. “Ik denk dat ik misschien kanker heb.” Daarna kan in de anamnese aandacht komen voor het volledige scala aan kenmerkende symptomen van ME/CVS, waarbij zowel de frequentie als de ernst van de symptomen worden genoteerd.

De arts vraagt naar voeding, slaappatronen, somberheid, angst, prestaties op school, relaties met familie en vrienden en gebruik van medicatie, en er wordt een gezins- en ontwikkelingsanamnese afgenomen. Met de gezinsanamnese kunnen eventuele andere

gezinsleden worden gevonden met symptomen van ME/CVS, en aandoeningen als fibromyalgie, gewrichtshypermobiliteit, temporomandibulaire disfunctie (aandoening van het kaakcomplex), angsten, flauwvallen en het prikkelbare darmsyndroom komen vaak ook meer voor.

Om het functioneren te beoordelen, kan de arts vragen wat er gebeurt als de jongere probeert activiteiten te ondernemen die hij/zij vroeger wel kon uitvoeren, en welke activiteiten hij/zij nu moet beperken of vermijden. Hieruit kan naar voren komen dat het leven van de patiënt aanzienlijk is veranderd en hij/zij veel verloren heeft.

Het is belangrijk om de patiënt regelmatig op controle te laten komen, eenmaal per 1 tot 3 maanden, afhankelijk van de ernst van de ziekte. Jonge patiënten die ziek zijn waarderen voortdurende zorg. Of het functioneren verbetert kan worden gemeten door te kijken hoeveel activiteit een verergering van post-inspannings symptomen veroorzaakt. Het is beter om vooruitgang over een langere periode te meten dan bij één enkel bezoek aan de kliniek. Bij patiënten die verbeteren is vermoeidheid vaak het laatste symptoom dat verdwijnt, omdat jonge patiënten vaak liever hun activiteiten uitbreiden en de vermoeidheid die daar het gevolg van is accepteren. De arts moet alert zijn op het ontstaan van nieuwe symptomen. Het kan zijn dat deze niet bij de ME/CVS horen, maar bij een andere ziekte.

Lichamelijk onderzoek

Het is belangrijk een grondig lichamelijk onderzoek te doen, waaronder een neurologisch onderzoek, om andere oorzaken van de vermoeidheid uit te kunnen sluiten. Bij ME/CVS zijn de lichamelijke signalen subtiel en geen ervan zijn diagnostisch. Veel patiënten zien er niet ziek uit, maar soms zijn ze opmerkelijk bleek, wat vaak vooraf gaat aan een periode van extreme vermoeidheid. De bleekheid gaat vaak samen met donkere kringen onder de ogen. Er kan een keelontsteking aanwezig zijn zonder exsudaat (ontstekingsvocht), en ook kunnen de lymfeklieren in de hals en oksels voelbaar en gevoelig zijn. Gevoeligheid van de spieren is een kenmerk van vaak tegelijk voorkomende juveniele fibromyalgie. Fibromyalgie komt minder vaak voor bij kinderen met ME/CVS dan bij volwassenen. Handen en voeten kunnen abnormaal koud zijn en roodheid van de benen is vaak aanwezig bij het staan of het zitten. Bij het lichamelijk onderzoek zou ook moeten worden gekeken naar veel voorkomende comorbide aandoeningen zoals OI (hartslag en bloeddruk, zittend en staand), gewrichtshypermobiliteit en houdingsstoornissen (zie “Comorbiditeiten”).

Bij het begin van de ziekte kan koorts optreden en dit kan een aantal weken aanhouden. Als de koorts na een aantal maanden nog aanwezig is, zou er moeten worden gezocht naar andere oorzaken van de koorts. Het is aangetoond dat een lichte ondertemperatuur tussen 36,0 en 36,7°C vaak voorkomt. Sommige kinderen met ME/CVS hebben een hogere hartslag in rust dan verwacht en soms hebben patiënten een lage bloeddruk in rust. Afwijkingen in hartslag en bloeddruk als gevolg van een verticale houding komen vaker voor. De diagnose en behandeling van orthostatische problemen worden besproken in het hoofdstuk “Comorbiditeiten”.

Laboratoriumtesten

Er moeten standaard laboratoriumtesten (zie tabel 1) worden gedaan om andere oorzaken van vermoeidheid en stoornissen in de organen vast te kunnen stellen. De uitslag van de meeste gangbare laboratoriumtesten vallen binnen de normale waarden, en geven geen goed

beeld van het algehele functioneren, zelfs niet bij ernstige verzwakking. We raden aan de ijzervoorraad en het vitamine B12-gehalte te meten, en ook te testen op coeliakie, omdat hier nauwelijks of geen tekenen van zijn bij een lichamelijk onderzoek.

Tabel 1 - Onderzoek naar ME/CVS: standaard laboratoriumtesten

• Compleet bloedbeeld met differentiatie • Bezinking (BSE) • Elektrolyten • Calcium • Fosfaat • Glucose nuchter • C-reactief proteïne • Leverfunctie: bilirubine, alkalische fosfatase, gamma glutamyl transaminase, alanine-transaminase, aspartaat transaminase • Totaal proteïne, verhouding tussen albumine/globuline	• Nierfunctie: ureum, creatinine, glomerulaire filtratiesnelheid • Schildklierfunctie: schildklierstimulerend hormoon, vrij thyroxine (vrij T4) • Antinucleaire antilichamen • IJzeronderzoek: serumijzer en transferrine of ferritine • Vitamine B12 en folaat • Vitamine D3, 25-hydroxy cholecalciferol • Coeliakietest: weefseltransglutaminase IgA en IgG, met serum IgA • Urineonderzoek

Naar aanleiding van de anamnese, het onderzoek en de laboratoriumresultaten kunnen aanvullende testen worden gedaan (zie tabel 2). Of er gezocht moet worden naar bijvoorbeeld infecties, zoals de ziekte van Lyme, hangt af van de symptomen en van de vraag of de jonge patiënt in een gebied woont waar de infectie voorkomt, of daar is geweest. De uitslag van serologisch onderzoek naar infectieziekten kan zwak positief zijn. Hoewel standaard serologisch onderzoek naar EBV en CMV (het cytomegalovirus) kan helpen met het bepalen of de ziekte is begonnen vanwege deze organismen, wordt de behandeling meestal niet aangepast door de resultaten. MRI-scans van de hersenen en de ruggengraat worden niet standaard gedaan, maar zijn natuurlijk wel belangrijk als er tekenen van neurologische afwijkingen zijn .

Tabel 2 - Onderzoek naar ME/CVS: eventuele aanvullende testen

• Allergie: huidtesten, RAST-testen, serumtryptase • Hart: röntgenfoto van de thorax, ECG, echocardiogram bij patiënten met hartruis, kanteltafeltest bij patiënten met duidelijke orthostatische symptomen maar geen hemodynamische afwijkingen in een sta-test van 10 minuten • Hormoonsysteem/stofwisseling: ochtendcortisol, FSH, LH, oestradiol, testosteron, prolactine, lactaat, pyruvaat, IGF-1 en IGF-3, schildklier auto-antilichamen • Maag en darmen: endoscopie van het bovenste deel van het maag-darmstelsel, colonoscopie, maagontledigingsonderzoek, HIDA scan, echografie van de galblaas • Gynaecologisch: echo, laparoscopie, venogram van eierstokken (om te onderzoeken op bekkenspataderen) • Immunologisch: anti-dubbelstrengs DNA, anti-neutrofiele cytoplasmische antilichamen, hoeveelheid immunoglobulinen, functionele antilichamen, reactie op pneumokokkenvaccinatie • Infectieziekten: ziekte van Pfeiffer, Lyme en andere door teken overgebrachte ziekten (Babesia microti, Anaplasma phagocytophilum,Ehrlichia chaffeensis) in gebieden waar deze voorkomen • Neurologisch: MRI-onderzoek bij vermoeden van Chiari-misvorming, cervicale stenose, vastzittende ruggengraat of MS • Pulmonaal: longfunctieonderzoek • Slaap: polysomnografie, Multi Sleep Latency test • Urologisch: cystoscopie

Differentiële diagnose, uitsluitingsaandoeningen

Een patiënt moet de diagnose myalgische encefalomyelitis/chronisch vermoeidheids-syndroom niet krijgen als een andere aanwijsbare medische of primaire psychiatrische aandoening de symptomen goed kan verklaren. Als de symptomen van ME/CVS aanhouden na een juiste behandeling van andere ziekten, kan de diagnose ME/CVS worden overwogen.

Vermoeidheid is een symptoom dat bij veel medische aandoeningen voorkomt en kan al aanwezig zijn voordat diagnostische kenmerken van de onderliggende ziekte optreden. Er moet van tijd tot tijd zorgvuldig worden gekeken of er andere ziekten aanwezig zijn die in de beginfase erg op ME/CVS lijken. De aanwezigheid van post-inspannings malaise en verergering van symptomen na toegenomen cognitieve of lichamelijke inspanning maakt het waarschijnlijker dat ME/CVS de correcte diagnose is. De vaker voorkomende aandoeningen in de differentiële diagnose (lijst met uitsluitingsaandoeningen) staan in tabel 3. Voor een uitvoerigere lijst van minder vaak voorkomende aandoeningen in de differentiële diagnose, zie Appendix B. Als er diagnostische onzekerheid bestaat en verwijzing noodzakelijk is, zou dit bij voorkeur moeten zijn naar een specialist die bekend is met ME/CVS.

Tabel 3 – Veel voorkomende aandoeningen in de differentiële diagnose van ME/CVS

• Bijnierinsufficiëntie • Overtrainingssyndroom • Darmstoornissen: coeliakie, inflammatoire darmziekte, eosinofiele gastro-enteritis • Chiari-misvorming of cervicale spinaalstenose • Ziekte van Lyme en andere door teken overgebrachte ziekten • Major Depressieve stoornis	• Narcolepsie • Obstructieve of centrale apneu • Postcontusie syndroom (na hersenschudding) • Ernstige bloedarmoede • Systemische lupus erythematodes en vergelijkbare auto-immuunaandoeningen • Onbehandelde hypo- of hyperthyreoïdie (te traag of te snel werkende schildklier)

Tegelijk optredende medische aandoeningen

Een aantal aandoeningen die ME/CVS niet uitsluiten kunnen wel naast de ziekte voorkomen (zie tabel 4). Als deze aanwezig zijn, zouden ze apart moeten worden onderzocht en op passende wijze worden behandeld. Sommige tegelijk optredende aandoeningen, die vaak worden aangetroffen bij jonge ME/CVS-patiënten en het functioneren van de patiënt aanzienlijk verminderen, worden uitvoeriger besproken in het hoofdstuk “Comorbiditeiten”.

Tabel 4 - Niet-uitsluitende, overlappende aandoeningen

Auto-immuun Sicca-syndroom [Sjögren]	Posturale Tachycardie-syndroom (POTS) Delayed orthostatische hypotensie of tachycardie	Metabool syndroom Polycysteus Ovarium Syndroom Ernstige obesitas
Cardiovasculair Autonome disfunctie Mitralisklepprolaps Orthostatische intolerantie Neuraal gemedieerde hypotensie	*Hormoonsysteem/ stofwisseling* Insulineresistentie Hypoglykemie	*Maag en darmen* Eosinofiele oesofagitis Gastro-oesofageale reflux (maagzuur)

Verstoringen in de motiliteit van het maag-darmkanaal
IgE-gemedieerde voedselallergie, niet-IgE-gemedieerde overgevoeligheid voor melkeiwit of andere voedingseiwitten
Prikkelbare Darmsyndroom (IBS)
Lactose/fructose-intolerantie

Gynaecologisch
Dysmenorroe (menstruatiepijn)
Endometriose
Pelvic Congestion Syndroom/veneuze insufficiëntie
Premenstrueel syndroom/ dysfore stoornis (prikkelbare stemming)
Vulvodynie

Hematologisch
IJzertekort
Mestcel-activatiesyndroom

Neurologisch
Chiari-1 misvorming
Migraine
Thoracic Outlet syndroom
Overgevoeligheid voor licht, aanraking, geluid, geuren en medicijnen

Ademhaling
Allergische rinitis (hooikoorts)
Astma
Chronische sinusitis (bijholteontsteking)

Reumatologisch
Hypermobiliteitssyndroom
Juveniele fibromyalgie
Myofasciaal pijnsyndroom
Ehlers-Danlos Syndroom
Aandoeningen aan het kaakgewricht

Slaapstoornissen
Periodiek bewegende ledematen
Restless legs syndroom

Urologisch
Interstitiële cystitis (blaaspijnsyndroom)

Cognitieve beperkingen

Een van de symptomen van ME/CVS die het meest het functioneren beperken zijn de cognitieve problemen (soms “brainfog” of hersenmist genoemd). Voor kinderen en adolescenten is dit erg zorgwekkend omdat dit hun vermogen beïnvloedt om te leren en naar school te kunnen gaan (zie “Het schoolsysteem”). Cognitieve beperkingen zijn bij volwassen en jonge patiënten met ME/CVS vergelijkbaar. Cognitieve problemen die optreden zijn onder andere een langzame denksnelheid, verminderd werkgeheugen, moeizaam leren van nieuwe informatie, moeite om op het juiste woord te komen, snel afgeleid zijn, verminderde concentratie en aandachtsspanne, en niet kunnen multitasken (85-87).

De ernst van de cognitieve problemen wisselt met de ernst van de ziekte, zowel gedurende de dag als van dag tot dag. Cognitieve problemen kunnen verband houden met een afwijkende neurologische pathofysiologie en een verminderde bloeddoorstroming in de hersenen (zie “Etiologie en pathofysiologie”).

Elke vorm van mentale activiteit kan leiden tot verminderd cognitief functioneren, naast andere post-inspannings symptomen, op een manier vergelijkbaar met de verergering die volgt op lichamelijke inspanning. Cognitieve symptomen kunnen ook worden verergerd door een scala aan andere factoren, waaronder: pijn (vooral hoofdpijn), slechte slaap, een langdurige staande (en zittende) houding, een lawaaierig klaslokaal, vermoeide ogen door het te lang staren naar een computerscherm, het dragen van zware boeken door de hele school en sociale interacties. Jonge patiënten kunnen gemotiveerd zijn om gelijke tred houden met hun leeftijdgenoten, pushen zichzelf dan geestelijk, lichamelijk en sociaal te veel en moeten daar in cognitief opzicht voor boeten. Cognitieve problemen kunnen ook worden verergerd door de stress van het leven met een chronische (vaak niet-gediagnosticeerde) ziekte (zie “Bijkomende psychologische reacties : Onderscheid met depressie en angststoornissen”).

Bijkomende psychologische reacties: Onderscheid met depressie en angststoornissen

Er zijn nog niet veel onderzoeken gedaan naar psychologische problemen bij jongeren met ME/CVS. In dit hoofdstuk hebben we informatie uit de beschikbare onderzoeken aangevuld met de inzichten van onze ervaren artsen. Het is belangrijk om onderscheid te maken tussen: (a) normale emotionele reacties op ME/CVS en (b) klinisch significante psychiatrische symptomen, zoals depressie of angst, die naast ME/CVS voorkomen en (c) een primaire psychiatrische ziekte zoals een majeure depressieve stoornis (MDD) of een angststoornis zonder bijkomende ME/CVS.

Emotionele reacties op een chronische ziekte

Emotionele reacties op de problemen die optreden bij ME/CVS komen veel voor. Deze reacties zijn vergelijkbaar met de reacties van jonge patiënten met andere chronische ziekten. Er kan verdriet en boosheid optreden over wat de patiënt door de ziekte allemaal moet missen, over negatieve reacties van familieleden, vrienden en personeel op school, en over de allesoverheersende stigmatisering van vooral deze ziekte. Als een ziekte optreedt die misschien niet gediagnosticeerd wordt en waarover in het algemeen onwetendheid bestaat, is vrees vrij normaal. Er kan frustratie ontstaan over het onvermogen om dingen te doen die voorheen gemakkelijk waren. Overmatige vermoeidheid en/of het gevoel van overweldigd zijn kunnen huilbuien veroorzaken. Emotioneel leed kan ook komen doordat anderen niet geloven dat de ziekte reëel is, of doordat zorgverleners verkeerde remedies voorschrijven.

Sommige jonge patiënten hebben geen vertrouwen in de medische zorg en willen absoluut niet in het ziekenhuis opgenomen worden, omdat zij eerder te maken hebben gehad met een vijandige en ongelovige houding van sommige zorgverleners en/of met een verergering van hun ziekte door te veel activiteit in het ziekenhuis en de lawaaierige omgeving. Deze emotionele reacties op de ziekte komen in het algemeen niet tot het niveau van een psychiatrische stoornis, maar soms zijn de psychiatrische symptomen ernstiger en kan er een klinisch te diagnosticeren psychiatrische stoornis bestaan naast ME/CVS.

Het herkennen van klinisch significante depressie en angst die naast ME/CVS voorkomt

De meest voorkomende bijkomende psychiatrische symptomen zijn depressie en angst. Deze symptomen kunnen tegelijkertijd aanwezig zijn bij de jonge patiënt. Klinisch belangrijke depressie en angst kunnen worden ontdekt door klinische evaluatie en het gebruik van gestandaardiseerde vragenlijsten. Zo nu en dan gaan depressie en angst vooraf aan het begin van de ziekte, maar bij jonge ME/CVS-patiënten zijn geen onderscheidende, afwijkende persoonlijkheidskenmerken (die al voor de ziekte bestonden) vastgesteld.

Het herkennen van psychologische stoornissen bij jongere kinderen kan moeilijk zijn. Ze lijken misschien geen sombere stemming te hebben, omdat ze nog aan het ontwikkelen zijn en hun stemming niet goed kunnen aanvoelen en onder woorden brengen. In plaats daarvan zouden ze gedragssymptomen kunnen vertonen zoals snel geïrriteerd zijn, een lage frustratietolerantie, somatische klachten en/of terugtrekgedrag.

Veel jonge ME/CVS-patiënten voelen zich door de ziekte ellendig en moedeloos, maar hoeven niet depressief te zijn. Klinische depressie komt vaker voor als de jonge patiënt op ongeloof stuit van anderen over de realiteit van de ziekte.

Bij verder gezonde jonge mensen heeft ongeveer 2% van de kinderen en 4-8% van de jongeren een herkenbare majeure depressieve stoornis (MDD). Minder ernstige periodes van depressie komen voor bij nog eens 5-10% van de kinderen en jongeren. Bij adolescenten voldoen twee keer zoveel meisjes als jongens aan de criteria voor depressie. In een groot onderzoek bij ongeveer 400 ME/CVS-patiënten had 25% een klinische depressie volgens de Beck-depressieschaal, terwijl het basisniveau van depressie bij jongeren in het algemeen 20% was (88).

Toegenomen bezorgdheid is een veel voorkomende reactie op ziekte. Angst die voorkomt naast ME/CVS kan bij het begin van de ziekte ontstaan en vervolgens niet meer weggaan omdat de ziekte alle aspecten van het leven van de jongere treft. Klinische observatie lijkt erop te wijzen dat paniekaanvallen bij jonge ME/CVS-patiënten vaker voorkomen dan bij een normale groep tieners. Uit klinische observatie is ook een hogere mate van angst naar voren gekomen bij patiënten met bestaande OI en gewrichtshypermobiliteit. Er wordt verondersteld dat de angst verband houdt met verhoogde niveaus van catecholamines en verminderde bloeddoorstroming in de hersenen die met deze aandoeningen gepaard gaan.

Het onderscheiden van ME/CVS en primaire depressieve en angststoornissen zonder bijkomende ME/CVS

Dit kan een uitdaging zijn. Symptomen die vaak voorkomen bij zowel ME/CVS als een psychiatrische ziekte zijn vermoeidheid, verandering in activiteitenniveaus, geen zin om deel te nemen aan sociale activiteiten, slaapproblemen, slecht geheugen en concentratie, veranderingen in eetlust/gewicht en afwezigheid van school.

Een aantal van de kenmerken die ME/CVS onderscheiden van primair psychiatrische ziekten staan in tabel 5. Bij ME/CVS-patiënten kan lichte inspanning of zelfs normale activiteit leiden tot langdurige post-inspannings verergering van vermoeidheid en andere symptomen, terwijl patiënten met depressie of angst zich vaak beter voelen na verhoogde activiteit, lichaamsbeweging of mentale inspanning. OI, overgevoeligheid voor licht, geluid en medicatie en/of een lage lichaamstemperatuur, en intolerantie voor warmte en kou zijn kenmerkend voor ME/CVS, maar niet typerend voor psychiatrische ziekten. Jonge vrouwen met ME/CVS ervaren vaak grotere premenstruele stemmingswisselingen.

Tabel 5 – Vergelijking van symptomen tussen depressie/angststoornissen en ME/CVS bij kinderen en jongeren

Symptomen	**Depressie/angst-stoornissen**	**ME/CVS**	**Opmerkingen**
Vermoeidheid, gebrek aan energie, slaapproblemen, cognitieve problemen, gewichtstoename of -verlies	Ja	Ja	Deze symptomen komen voor bij beide aandoeningen. Bij ME/CVS schommelt de vermoeidheid vaak gedurende de dag en van dag tot dag
Afwezigheid van school	Ja	Ja	ME/CVS is de meest voorkomende medische oorzaak van langdurige afwezigheid van school
Depressie, zich zonder duidelijke reden verdrietig voelen	Ja	Soms	Jonge ME/CVS-patiënten zijn soms verdrietig, verliezen de moed of hebben er gewoon genoeg van. Klinische depressie komt meer voor bij patiënten die op ongeloof stuiten in de realiteit van hun ziekte

Angst	Ja	Soms	Bij jonge ME/CVS-patiënten kan angst komen doordat ze een niet-gediagnosticeerde ziekte hebben, door onwetendheid over ME/CVS, en/of scepsis bij familieleden, artsen of personeel op school over de realiteit van de ziekte. Soms treden paniekaanvallen op. Er is een grotere mate van angst bij jonge patiënten met ook OI en hypermobiliteit
Lage eigenwaarde, schuldgevoel, weinig zelfvertrouwen	Ja	Nee	Jonge ME/CVS-patiënten voelen zich soms schuldig omdat de ziekte het gezin ontwricht. Deze gevoelens zijn secundair aan de ziekte
Anhedonie (gebrek aan interesse en/of plezier in activiteiten waarvan voorheen genoten werd)	Ja	Nee	Jonge ME/CVS-patiënten willen graag meedoen aan activiteiten van vroeger, maar zijn lichamelijk niet in staat dit te doen. Zij kunnen nog steeds genieten van die activiteiten, zelfs als ze daarmee hun energiegrenzen overschrijden. Patiënten met een depressieve ziekte willen niet meedoen aan of genieten niet van activiteiten van vroeger, maar zijn lichamelijk wel in staat dit te doen
Ernstige depressie met suïcidale gedachten	Ja	Nee	Ernstige depressie met suïcidale gedachten komt niet voor bij ME/CVS zonder comorbide depressieve stoornis
Gebrek aan belangstelling voor vriendschappen/relaties	Ja	Nee	Jonge ME/CVS-patiënten willen vaak wel sociaal actief zijn, maar zijn lichamelijk en cognitief hier niet toe in staat. Patiënten met een depressieve ziekte willen vaak niet sociaal actief zijn
Post-inspannings verergering van symptomen	Nee	Ja	Dit is een hoofdkenmerk van ME/CVS. Patiënten met depressie of angst voelen zich vaak beter na inspanning
Orthostatische intolerantie (OI)	Een enkele keer	Soms	Komt veel vaker voor bij jonge ME/CVS-patiënten
Overgevoelig voor licht, geluid, geuren en medicijnen	Nee	Soms	Komt vaak voor bij jonge ME/CVS-patiënten. Kan gevoelens van angst en overweldigd zijn versterken
Moeite met het reguleren van de lichaams-temperatuur, lage lichaamstemperatuur en intolerantie voor warmte en kou	Nee	Soms	Komt vaak voor bij jonge ME/CVS-patiënten

De meeste tieners met ME/CVS zijn erg gemotiveerd om te herstellen en terug te keren naar hun leven van voor de ziekte. Zij hebben over het algemeen een sterk verlangen om actiever te zijn, maar kunnen de daarvoor noodzakelijke inspanning niet verdragen. Daarentegen hebben patiënten met een depressie niet het verlangen actiever te zijn, maar zouden dit wel kunnen.

Jongeren met majeure depressie hebben last van een depressieve stemming, een lage eigenwaarde of schuldgevoel, laag zelfvertrouwen, verlies van belangstelling voor sociale activiteiten en voor dingen waar zij vroeger van konden genieten (anhedonie), en een gebrek aan belangstelling voor de toekomst. Hoewel dit kenmerkende symptomen zijn van majeure depressie kunnen sommige jongeren met ME/CVS (maar zonder comorbide depressieve ziekte) zich ook schuldig voelen omdat hun ziekte het gezin ontwricht, en omdat een ouder misschien is gestopt met werken om voor hen te zorgen. Ze kunnen ook terughoudend zijn met het maken van plannen voor sociale activiteiten, omdat ze uit ervaring weten dat ze zich ten tijde van de afspraak mogelijk te ziek voelen om deel te kunnen nemen, af moeten zeggen

en hun vrienden moeten teleurstellen. Anhedonie is bij ME/CVS niet gevonden, tenzij majeure depressie ook aanwezig was. Jongeren met ME/CVS hebben vaak meer plezier in activiteiten van vroeger, zelfs als ze met de activiteiten hun energiereserves overschrijden en vervolgens een verergering van symptomen veroorzaken.

Bij jonge mensen met majeure depressie kunnen suïcidale gedachten en zelfmoordpogingen voorkomen. Dit komt vaker voor bij jongeren dan bij jonge kinderen. Als er suïcidale gedachten zijn, moet er een suïcidescreening worden gedaan en is het vaak raadzaam te verwijzen naar een kinderpsychiater. Suïcidale gedachten worden bij ME/CVS alleen gezien als majeure depressie ook aanwezig is.

Myalgische encefalomyelitis/chronisch vermoeidheidssyndroom heeft een behoorlijke impact op de ouders en broers en zussen van een jonge patiënt. Deze impact op familieleden kan ook op de patiënt een bijkomend effect hebben (zie "De effecten van ME/CVS op het gezin"). Psychiatrische symptomen die blijven bestaan tijdens de herstelfase van ME/CVS maken het lastig om te bepalen of de beperkingen van de patiënt te wijten zijn aan ME/CVS of aan een daarmee verband houdende psychiatrische ziekte.

Onjuiste diagnose bij jonge ME/CVS-patiënten van psychiatrische ziekten

Gebrek aan bekendheid met de klinische diagnostische kenmerken van ME/CVS en scepsis over het bestaan ervan, heeft vaak geleid tot het stellen van een verkeerde diagnose van één van de volgende aandoeningen:

- Nagebootste stoornis (syndroom van Münchhausen by proxy, verzonnen of toegebrachte ziekte) (FDP/MSBP).
- Schoolweigering (schoolfobie).
- Pervasief Weigeringssyndroom (PRS).
- Somatoforme stoornis.

Nagebootste stoornis (syndroom van Münchhausen by proxy, verzonnen of toegebrachte ziekte)

Bij nagebootste stoornissen/het syndroom van Münchhausen by proxy (Engelse afkorting FDP/MSBP) veroorzaakt de dader, meestal de moeder, een ziekte bij het slachtoffer, vaak haar zeer jonge kind. [De gemiddelde leeftijd van patiënten met FDP/MSBP is 4 jaar en 50% van de patiënten zijn jonger dan 2 jaar (89)]. Dergelijke gevallen zijn extreem zeldzaam. De meeste kinderartsen zien slechts 1 of 2 gevallen in hun hele professionele carrière. FDP/MSBP kan moeilijk te diagnosticeren zijn, maar het is een diagnose die wel moet worden gesteld omdat het een vorm is van kindermishandeling en kan resulteren in de dood van een kind.

FDP/MSBP wordt soms onjuist gediagnosticeerd bij jongeren met ME/CVS. In een persbericht stond dat geen enkele van de 143 jongeren met ME/CVS (die werden geholpen door een patiëntenorganisatie), waarvan werd beweerd dat ze slachtoffers waren van FDP/MSBP, echt FDP/MSBP bleken te hebben (90).

Dus zal de behandelend arts de diagnose ME/CVS krachtig moeten stellen en ook moeten laten zien hoe ME/CVS verschilt van MSBP/FDP. Een aantal onderscheidende kenmerken staan in tabel 6 (89).

Tabel 6 - Vergelijking tussen ME/CVS en nagebootste stoornis/syndroom van Münchhausen by proxy/verzonnen of toegebrachte ziekte

	Pediatrische ME/CVS	**Münchhausen by proxy ***
Prevalentie	Ongeveer 100-500 per 100.000	Zeer zeldzaam, ongeveer 0,4-2 per 100.000
Leeftijd en leeftijdsbereik	Piekniveau op een leeftijd van 10-17 jaar, leeftijdsbereik 2-17 jaar	Gemiddelde leeftijd 4 jaar; meer dan 50% van de patiënten is onder de 2 jaar; extreem zeldzaam bij jongeren
Symptomen	Consistent patroon van symptomen: vermindering van activiteit, verergering van post-inspannings symptomen, vermoeidheid en verlies van uithoudingsvermogen, niet-verkwikkende slaap, cognitieve problemen, orthostatische intolerantie en hoofdpijn; een voorgeschiedenis van operaties is ongewoon	Geen consistent symptomenpatroon. Het vaakst gerapporteerd: apneu/cyanose, anorexia/problemen met eten, diarree, toevallen, astma, allergie, koorts, gedragsproblemen en andere soms bizarre symptomen, een voorgeschiedenis van operaties komt veel voor
Klinische tekenen	Af en toe opvallende bleekheid van het gelaat, acrocyanose en hypermobiliteit komen veel voor, bloeddruk kan dalen of hartslag kan stijgen bij langdurig staan	Geen consistente klinische tekenen, veel patiënten hebben meerdere chirurgische littekens
Orthostatische intolerantie (OI)	Veel patiënten hebben POTS of NMH	Niet gerapporteerd
Bloedonderzoek	Standaardbloedonderzoek geeft over het algemeen een normale uitslag	Standaardbloedonderzoek kan bizarre afwijkingen vertonen
Hersenscans	Hersenscans kunnen afwijkingen aantonen in de doorbloeding of de stofwisseling van de hersenen	Niet gerapporteerd
Meerdere dokters gezien	Komt vaak voor	Komt vaak voor
Opnames in het ziekenhuis	Opnames in het ziekenhuis zijn ongebruikelijk	Opnames in het ziekenhuis komen veel voor
Medische kennis	Ouders kunnen erg veel kennis hebben over ME/CVS	Ouder/dader kan veel kennis hebben over medische aandoeningen
Afwezigheid van school	Komt veel voor, het is de meest voorkomende medische oorzaak van langdurige afwezigheid van school	De meeste patiënten zijn in de voorschoolse leeftijd. Komt veel voor bij patiënten in de schoolleeftijd
Gescheiden worden van de ouders	Schadelijk. Patiënt herstelt niet, ziekte verergert vaak	Patiënt verbetert/herstelt wanneer deze wordt gescheiden van een ouder/dader
Sterfte	Extreem laag	Ongeveer 10% bij patiënten en 25% bij broers en zussen van patiënten

* *Shaw et al. 1989.*

Tijdens het afnemen van de anamnese weigeren de ouders soms toestemming te geven aan de arts om met de jongere te praten zonder dat een van hen erbij is. Het kan zijn dat de jonge patiënt en de ouders in het verleden negatieve ervaringen hebben gehad met andere zorgverleners. Ook kan het zijn dat een jongere met ME/CVS zich tot zijn/haar ouders wendt tijdens het vraaggesprek. Dit is een natuurlijke reactie bij een ziek kind dat last heeft van

cognitieve stoornissen. Op zichzelf ondersteunt dergelijk gedrag niet een diagnose van FDP/MSBP. Verdenking van FDP/MSBP kan leiden tot een doorverwijzing naar de kinderbescherming. Met jongeren met ME/CVS die onder toezicht staan van de kinderbescherming gaat het niet goed. Als zij worden gescheiden van hun ouders en in een pleeggezin worden geplaatst of worden opgenomen in een psychiatrische inrichting werden vaak hun symptomen van ME/CVS erger.

Schoolweigering (schoolfobie)

Weigeren om naar school te gaan komt naar schatting voor bij 1-5% van de scholieren, en komt vaker voor dan ME/CVS. Het komt met name voor bij kinderen onder de 12 jaar (91). Schoolweigeraars gaan niet naar school omdat de aanwezigheid op school emotionele stress en angst veroorzaakt. Bij het vooruitzicht naar school te gaan vertoont de jongere gedrag zoals driftbuien, huilen, woede-uitbarstingen, dreigen zichzelf pijn te doen, en/of een scala aan somatische klachten, zoals misselijkheid, duizeligheid, pijn, diarree of trillen.

Daarentegen willen jongeren met ME/CVS over het algemeen wél naar school, maar worden hiervan weerhouden door lichamelijke beperkingen. Andere onderscheidende kenmerken van ME/CVS zijn post-inspannings malaise met verergering van andere symptomen en OI. Symptomen van schoolweigering verminderen zodra het kind wordt toegestaan om thuis te blijven, en verdwijnen tijdens weekenden en schoolvakanties. Maar bij een jongere met ME/CVS blijven de symptomen bestaan tijdens weekenden en schoolvakanties, alhoewel ze iets kunnen verbeteren door afgenomen activiteit. Tijdens herstel van ernstige ME/CVS kan de jonge patiënt het moeilijk vinden om terug te keren naar school, omdat hij/zij een poos afwezig is geweest en het contact is verloren is met veel van zijn/haar vrienden en omdat er angst bestaat dat de symptomen weer verergeren. Een dergelijke aarzeling moet niet verkeerd gediagnosticeerd worden als “schoolweigering”. Het zou door de ouders, de arts en de school met begrip moeten worden behandeld.

Hardnekkig Weigeringssyndroom

Dit is een aandoening waarbij een jonge patiënt geen vertrouwen meer heeft in de medische zorg en alle hoop heeft opgegeven, alsof hij/zij wil sterven en daarom medische zorg weigert. Dit is extreem zeldzaam, maar individuele gevallen worden nog steeds gerapporteerd. De jongere weigert voedsel en drinken, en trekt soms een infuuscanule of neussonde eruit. Het komt wel voor bij jonge patiënten met een kwaadaardige ziekte die achteruit gaat door teveel behandelingen, en het is ook gerapporteerd na seksueel misbruik. Bij zeer ernstige gevallen van ME/CVS wordt soms de foutieve diagnose PRS gesteld, in gevallen waarbij de jonge patiënt lichamelijk niet in staat is om rechtop te kunnen zitten of zelfs te slikken. In tegenstelling tot PRS wil de jongere met ME/CVS meestal wel beter worden en werkt mee met medische hulp zoals sondevoeding. Behandeling van de twee aandoeningen bestaat uit het vermijden van stress, medische hulp bij voeding, zorg bij bedlegerigheid, en een empathische behandelingsvorm waar de jongere mee instemt. Een verkeerde diagnose van PRS bij een patiënt met zeer ernstige ME/CVS kan leiden tot de overdracht van zorg aan een psychiater, die mogelijk een behandeling voorschrijft die schadelijk is, zoals gedwongen inspanning en scheiding van familie.

Somatoforme stoornissen

Somatoforme stoornissen zijn psychiatrische stoornissen die lichamelijke symptomen veroorzaken die niet kunnen worden herleid naar een lichamelijke oorzaak. Voordat een

diagnose van somatoforme stoornis kan worden gesteld, moeten medische aandoeningen met overlappende symptomen (zoals ME/CVS) uitgesloten worden. Symptomen als pijn komen zowel voor bij ME/CVS als bij somatoforme stoornissen, maar een verergering van post-inspannings symptomen en orthostatische hypotensie worden wel aangetroffen bij ME/CVS, maar niet bij somatoforme stoornissen. Bij jonge ME/CVS-patiënten die de foutieve diagnose van somatoforme stoornis hebben gekregen en een psychiatrische behandeling krijgen met strenge, gedwongen inspanning, kan ernstige achteruitgang optreden.

Andere psychiatrische aandoeningen

Er zijn nog een aantal andere psychiatrische aandoeningen die eventueel moeten worden onderscheiden van ME/CVS. Symptomen van ME/CVS als een slechte concentratie en verlies van korte-termijngeheugen, opgemerkt in de klas, kunnen soms leiden tot een foutieve diagnose van een aandachtstekortstoornis (ADD) zonder hyperactiviteit. Als de jonge patiënt niet in staat is om voldoende te eten vanwege misselijkheid en maag-darmsymptomen, moet ME/CVS worden onderscheiden van een eetstoornis. Er moet ook een onderscheid worden gemaakt tussen ME/CVS en drugsgebruik.

Beheersen/Behandelen

ME/CVS beïnvloedt het hele leven van een jongere. Door de ziekte moet de jongere leren omgaan met ernstige medische symptomen, veranderde relaties binnen het gezin, afwezigheid van school en verlies van sociale contacten met leeftijdgenoten. Deze verliezen kunnen tot verwarring of crisis leiden. Het kan zijn dat de patiënt geen diagnose heeft gekregen en niet de juiste hulp van zorgverleners, omdat de jongere er niet ziek uitziet en een lichamelijk onderzoek en de standaardlaboratoriumtesten geen afwijkende uitslagen hebben.

Gezien het geringe aantal wetenschappelijke artikelen over het behandelen van ME/CVS in deze leeftijdsgroep, geeft dit hoofdstuk een beknopt overzicht van de ervaring van een aantal artsen, die elk meer dan 20 jaar kinderen en jongeren met ME/CVS hebben behandeld. In het hoofdstuk staan met name aanbevelingen voor patiënten die niet bedlegerig zijn en in staat zijn om naar een kliniek te gaan, eventueel met een rolstoel. Jongeren die aan huis gebonden of bedlegerig zijn komen apart aan bod in het hoofdstuk “Ernstig zieke en zeer ernstig zieke jonge patiënten”.

Behandelmethodes

Momenteel is er geen behandeling of therapie die ME/CVS kan genezen. De eerste taak van de arts is daarom geen schade te berokkenen, ten tweede, te proberen het dagelijks functioneren te verbeteren, de activiteit uit te breiden en het verlichten van specifieke symptomen, en ten derde de patiënt en het gezin te ondersteunen. Schoolpersoneel moet vaak worden voorgelicht over ME/CVS en er bewust van worden gemaakt dat ME/CVS een lichamelijke/biologische ziekte is, geen psychologische stoornis. Wij waarschuwen ertegen te vertrouwen op informatie afkomstig van internet, omdat veel ervan over enkele voorvallen gaat, niet bevestigd is, en gericht kan zijn op het verkopen van medisch niet-bewezen producten of diensten.

Vanwege de variatie in symptomen en comorbide aandoeningen, is er niet één enkele benadering die voor alle patiënten werkt. Om goed met de ziekte om te gaan moeten de patiënt, het gezin en de arts zorgvuldig in de gaten houden welke factoren symptomen

uitlokken en ook bereid zijn om verschillende benaderingen uit te proberen voordat er verbetering optreedt.

Bij de meeste jongeren kan een verbetering in hun functioneren optreden. Maar zelfs als verbetering niet lukt, kan de arts zieke jongeren helpen door hen te blijven controleren, bemoedigen, en nieuwe behandelingen te bespreken. Uit een enquête onder jongeren met ME/CVS kwam naar voren dat dokters als het behulpzaamst werden beschouwd als zij de ziekte en de gevolgen ervan erkenden, blijvende ondersteuning boden en toezicht hielden op de voortgang van de ziekte (23).

Behandeling bestaat uit: vroegtijdige diagnose, het voorlichten van de patiënt, het gezin en de school over de ziekte, het bepalen van de belangrijkste oorzaken van post-inspannings symptomen, het behandelen van de symptomen met medicijnen of andere methodes, het geven van advies over activiteit, voeding, het in stand houden van sociale contacten en educatieve mogelijkheden, en het volgen van de voortgang.

Het stellen van de diagnose ME/CVS en het duidelijk maken dat de patiënt een erkende ziekte heeft kan voor veel opluchting zorgen. Bij het uitleggen van de ziekte is het belangrijk om de patiënt te verzekeren dat de ziekte echt is, ondanks dat bloedtesten vaak normale resultaten geven. Ook zou moeten worden benadrukt dat verbetering in het functioneren tot de mogelijkheden behoord. Een stellige diagnose kan angst wegnemen voor andere ziekten, zoals een kwaadaardige ziekte, of voor een naderende dood, kan ook een verklaring vormen voor de symptomen, de relatie tussen arts en patiënt en gezin makkelijker maken, een behandelplan mogelijk maken en organisaties zoals de school van de jongere helpen om passend onderwijs te bieden.

Verkeerde informatie krijgen over ME/CVS of helemaal geen informatie komt veel voor. Het voorlichten van de patiënt, de ouders, de familie en schoolpersoneel over de ziekte is belangrijk, bijv. door hand-outs te verstrekken (zie Appendix C-E). Soms moeten schoolpersoneel en de kinderbescherming ervan worden overtuigd dat hun opvatting dat de jonge patiënt een nagebootste stoornis (syndroom van Münchhausen by proxy) of Hardnekkig Weigeringssyndroom heeft, niet klopt en dat een dergelijke misdiagnose de jonge patiënt ernstige schade kan toebrengen.

Klinische behandeling kan worden verbeterd met de volgende tips:

- Maak een lijst van de klachten waar de patiënt het meest last van heeft.
- Spreek met de patiënt en het gezin af om op een beperkt aantal symptomen te concentreren.
- Raad aan dat een gezinslid het medisch advies opschrijft of opneemt.

Bij het inschatten van de symptomen die voor de patiënt het vervelendst zijn zou speciale aandacht moeten worden besteed aan die factoren die symptomen verergeren, bijv. een staande (of zittende) houding. Daarna kan een besluit worden genomen over welke symptomen het eerst aangepakt zouden moeten worden.

Behandeling bestaat uit farmacologische of niet-farmacologische interventies. Medicijnen kunnen helpen om een aantal afzonderlijke symptomen te verlichten. Omdat veel jonge ME/CVS-patiënten al reageren op een veel lagere dosis van medicijnen dan de normale dosis (1/2 of 1/4 van de gebruikelijke dosis), moet de dosering laag starten en langzaam worden verhoogd. In het algemeen zou elke verandering in medicatie met één medicijn tegelijk

moeten worden gedaan, zodat gunstige of ongunstige effecten kunnen worden toegeschreven aan dit medicijn.
De jongere moet worden geholpen met een activiteitenplan dat hem/haar helpt te functioneren. Jonge patiënten worden aangemoedigd om zelf een persoonlijke, optimale balans van sociale, lichamelijke en studieactiviteiten op te stellen (en daarbij ook leuke dingen buitenshuis toe te voegen). Zij hebben verder al zo weinig controle. Bij elk bezoek kan het activiteitenplan worden aangepast, afhankelijk van de ernst van de symptomen of verbetering. Advies over school hangt af van de ernst van de ziekte (zie "Het schoolsysteem").

Succesvolle symptomatische behandeling vereist een regelmatige beoordeling van de symptomen en de ernst van de symptomen. Afspraken om de 1 tot 3 maanden, afhankelijk van de ernst, kunnen helpen. Bij patiënten die verbeteren, is vermoeidheid soms één van de laatste symptomen die verdwijnen. Jongeren breiden vaak hun activiteitenniveau uit als zij wat beter worden en geven er de voorkeur aan om sommige symptomen te accepteren in plaats van minder actief te zijn zodat ze zich minder vermoeid voelen. De vooruitgang kan dus worden onderschat als verbetering alleen wordt gemeten door te vragen naar de vermoeidheid. Of het functioneren verbetert kan worden beoordeeld door te kijken hoeveel activiteit ervoor nodig is om post-inspannings verergering van symptomen uit te lokken. Het kan nuttig zijn om vragenlijsten/formulieren te gebruiken die activiteit, cognitieve functie en stemming meten om zo de ernst van de ziekte te kwantificeren en vooruitgang te documenteren. Korte vragenlijsten die bij sommige pediatrische ME/CVS-onderzoeken worden gebruikt zijn o.a. de *Functional Disability Inventory* (92), *PedsQL* (93) en *Wood Mental Fatigue Inventory* (94). Vooruitgang zou over de loop van maanden of jaren moeten worden gemeten, in plaats van bij één enkel bezoek aan de kliniek.

De jonge patiënt zou moeten worden aangemoedigd om veranderingen of bijkomende symptomen te melden, omdat de symptomen van ME/CVS soms toenemen en dan weer afnemen. De arts moet dan bepalen of nieuwe of veranderende symptomen een teken zijn van een veranderd symptoombeeld van de ME/CVS, of van het begin van veel voorkomende comorbide aandoeningen, of van een alternatieve diagnose. Veranderingen in medicatie en/of de dosering kunnen nodig zijn. Verzekerd blijven van medisch advies van de behandelend arts kan de patiënt en het gezin helpen om met de ziekte om te gaan. Telefonisch of Skype-contact is voor patiënten die ernstiger ziek zijn en niet in staat zijn om te reizen, of die ver weg wonen, een goed alternatief.

Het acute stadium van ME/CVS

In het acute beginstadium van ME/CVS dat gepaard gaat met koorts kan de diagnose onduidelijk zijn, en ook andere oorzaken van koorts moeten worden overwogen. Behandeling bestaat voornamelijk uit het nemen van voldoende rust en het aanpassen van activiteit. Te snel weer beginnen met activiteiten of teruggaan naar school kan leiden tot een terugval of verergering van de symptomen.

Slaapproblemen

ME/CVS-patiënten hebben last van een niet-verkwikkende slaap. Er is sprake van verstoorde slaappatronen, waaronder moeilijk in slaap vallen of in slaap blijven, vaak wakker worden, levendige dromen, omkering van dag- en nachtritme, en hypersomnie (extreme slaperigheid). Voor veel jonge patiënten zijn dutjes belangrijk om de dag door te komen, maar opvallende

slaperigheid overdag kan ook komen door aandoeningen als slaapapneu. Slaperigheid kan worden gemeten met de Epworth-slaperigheidsschaal (95).

Hypersomnie (tot 20 uur per dag slapen) kan optreden in het beginstadium van de ziekte en kan weken en in enkele gevallen maanden aanhouden. Jongeren die meer dan 12 uur aan één stuk slapen kunnen uitgedroogd raken. Tijdens periodes van wakker zijn moeten de ouders/verzorgers van de jonge patiënt zorgen voor voldoende vocht en voeding. Als orale hydratatie en voeding niet voldoende zijn, is sondevoeding noodzakelijk. Als de hypersomnie maandenlang blijft aanhouden, moet de jongere worden onderzocht door een slaapspecialist, bij voorkeur iemand die bekend is met ME/CVS.

De normale maatregelen die gezonde mensen nemen voor een goede nachtrust helpen niet altijd bij jongeren met ME/CVS, maar wat wel zou kunnen helpen:

- Wissel activiteiten van overdag af met rust (“*pacing”* van activiteiten), om zo post-inspannings verergering van symptomen te voorkomen die de slaap kan verstoren (zie “Vermoeidheid, post-inspannings symptomen, inspanningsintolerantie”).
- Neem vanaf het eind van de middag en in de avond geen cafeïne houdende drankjes meer.
- Vermijd televisie, computer en andere elektronica voor en na bedtijd (licht van elektronische apparaten kan slapeloosheid en vermoeidheid verergeren).
- Een koolhydraatrijke snack voor het slapen gaan kan wellicht helpen (96).

Als de slapeloosheid of omkering van het slaappatroon ernstig zijn, kan worden gestart met een lage dosis slaapmedicatie. Het risico op negatieve bijwerkingen moet worden afgewogen tegen de voordelen van ’s nachts beter slapen en op dezelfde tijd als de andere gezinsleden slapen. De medicijnen die worden gekozen moeten veilig zijn voor langdurig gebruik en moeten vroeg genoeg worden ingenomen om tegen bedtijd te werken. Andere, niet-farmacologische middelen zijn o.a. kruidenthee, zoals kamille. Een lijst met vaak gebruikte medicijnen staat in tabel 7. Voor ernstiger problemen kan Zolpidem en Trazodon met voorzichtigheid worden gebruikt. Pijnbestrijding (zie “Pijn”) kan ook helpen om te slapen.

Tabel 7 – Slaapmedicatie

Medicatie	**Gebruikelijke dosis voor jongeren**	**Opmerkingen**
Melatonine	3 mg (variërend van 1-12 mg)	Gebruik de dosis die werkt als die een half uur tot 1 uur voor bedtijd wordt ingenomen
Difenhydramine	25 mg bij het naar bed gaan	Kan overmatige slaperigheid of droge mond veroorzaken
Tricyclische antidepressiva (TCA’s) Amitriptyline Dothiepine	 10-25 mg bij het naar bed gaan 25 mg bij het naar bed gaan	Kan helpen tegen pijn en hoofdpijn. Kan gewichtstoename, droge mond, duizeligheid en overmatige slaperigheid veroorzaken
Clonazepam	0,5-1 mg bij het naar bed gaan	Kan helpen als angst de slaap beïnvloedt, en bij het rusteloze-benensyndroom. Als een lage dosis wordt gebruikt, alleen ’s nachts, is verslaving onwaarschijnlijk.

Pijn

Pijn bij ME/CVS kan wijdverspreid of plaatselijk zijn. Soms is pijn zo ernstig dat de patiënt zelfs geen lichte aanraking kan verdragen. Veel voorkomende soorten pijn zijn: hoofdpijn, buikpijn, spierpijn, gewrichtspijn, keelpijn, pijnlijke lymfeklieren, pijn aan de ogen en soms bekkenpijn of dysurie (97, 98). Het is belangrijk om plaatselijke pijn zoals hoofdpijn te behandelen, omdat pijn andere symptomen kan versterken.

Chronische, dagelijkse hoofdpijn, die van week tot week in ernst kan veranderen, komt veel voor. Als hoofdpijn episodisch is, kan een diagnose van migraine worden overwogen. Mogelijke uitlokkende factoren zijn onvoldoende slaap, stress, overslaan van maaltijden, bepaalde voedingsmiddelen en supplementen (waaronder chocola, noten en aspartaam). Behandeling richt zich allereerst op het vermijden van veel voorkomende uitlokkende factoren. Preventieve medicatie voor migraine is de moeite waard om uit te proberen voor zowel episodische als chronische, dagelijkse hoofdpijn. Een lijst van veel gebruikte medicatie staat in tabel 8. Bètablokkers kunnen helpen bij hoofdpijn die verband houdt met OI (zie "Orthostatische intolerantie").

Tabel 8 – Hoofdpijnmedicatie

Medicatie	Gebruikelijke dosis voor jongeren	Opmerkingen
Supplementen		
Riboflavine (vitamine B2)	2 x per dag 200 mg of 400 mg per dag	Te verkrijgen als enkelvoudig supplement of in combinatie met andere
Co-enzym Q10	300 mg per dag, in 2-3 doses verdeeld	
Magnesium	250 mg per dag	
Antihistaminica		
Pizotifeen	1-1,5 mg, 's nachts	Helpt bij bijkomende slapeloosheid en slechte eetlust. Kan gewichtstoename veroorzaken. Pizotifeen is niet in alle landen verkrijgbaar
Cyproheptadine	2-8 mg, 's nachts	
Tricyclische antidepressiva		
Amitriptyline	10-25 mg, 's nachts (10-25 mg, 's nachts (tot 50 mg zou nog verdragen moeten worden)	Helpt bij bijkomende fibromyalgie en hypergevoeligheid van de buik. Kan zelfs bij een lage dosis duizeligheid en vermoeidheid veroorzaken. Het kan 4 weken duren voor het effect heeft.

Bij 10 tot 30% van de jonge ME/CVS-patiënten komt spierpijn en andere pijn van gelijktijdig optredende fibromyalgie voor; dit is minder frequent voorkomend dan bij volwassenen (98). Buikpijn en misselijkheid komen veel voor (98, 99). Hyperalgesie van de buik kan ook optreden. Ook motiliteitsstoornissen van het maag-darmstelsel treden soms op, vooral bij patiënten met OI.

Naast medicijnen kan pijn ook worden bestreden met onder andere: "*pacing*", het aanpassen van activiteit om verergering te voorkomen (zie "Vermoeidheid, post-inspannings symptomen, inspanningsintolerantie"), warme of koude kompressen voor het behandelen van tenderpoints, warme baden, zalf voor spieren, fysiotherapie, transcutane elektrische zenuwstimulatie (TENS), acupunctuur, massage, yoga of Tai Chi, biofeedback en op

mindfulness gebaseerde stress-reducerende technieken. Deze behandelingen werken niet altijd bij alle patiënten en kunnen slecht worden verdragen door sommige patienten.

Als de pijn aanhoudt kan medicatie nodig zijn. Medicijnen zonder recept zoals aspirine, paracetamol en NSAID's zijn zelden effectief voor pijn bij ME/CVS, maar NSAID's kunnen wel menstruatiepijn verminderen. Plaatselijke pijnbestrijding kan o.a. met lidocaïnepleisters. In tabel 9 staan een aantal vaak gebruikte medicijnen op recept tegen pijn, met de dosering voor jongeren. Wij bevelen aan om te beginnen met een lage dosis en deze erg voorzichtig te verhogen. Als de pijn wijdverspreid is, kan een hogere dosis nodig zijn. Soms moeten meerdere medicijnen of doses worden uitgeprobeerd voordat voldoende pijnverlichting wordt gevonden.

Tabel 9 – Medicatie voor algemene pijn

Medicatie	Gebruikelijke dosis voor jongeren	Opmerkingen
Tricyclische antidepressiva		Zie **tabel 7**
Selectieve serotonine-heropnameremmers of SNRI's		
Sertraline HCl Escitalopram Venlafaxine HCl Duloxetine HCl Bupropion HCl	25-100 mg per dag 5-20 mg per dag 37,5-225 mg per dag 20-60 mg per dag 150-300 mg per dag	Overweeg dit bij patiënten met bijkomende angst of depressie. Met deze medicijnen moet niet plotseling worden gestopt. Patiënten moeten het gebruik hiervan heel geleidelijk afbouwen. Dit geldt met name voor duloxetine, dat kan helpen bij fibromyalgie.
Anti-epileptica		
Topiramaat (Topamax) Gabapentine Pregabaline (Lyrica) Valproïnezuur	25-100 mg 2 x per dag 300-1200 mg 3 x per dag 25-20 mg 's nachts, verhogen tot 25-100 mg 3 x per dag 250-500 mg 2 x per dag	Nuttig bij wijdverspreide pijn, voortdurende hoofdpijn en fibromyalgie. Kan gewichtsverlies veroorzaken. Bij een dosis van meer dan 50 mg per dag topiramaat kunnen bijwerkingen optreden als suïcidale gevoelens en cognitieve problemen. Gabapentine kan slaperigheid en gewichtstoename veroorzaken..

Jongeren met ernstige pijn hebben soms sterke pijnstillers nodig. Opiaten zijn hiervoor soms nodig. Bij gebruik hiervan moet alles volledig worden gedocumenteerd. Voor jongeren met complexe pijnsyndromen kan verwijzing naar een pijnkliniek (bij voorkeur één die ervaring heeft of bekend is met ME/CVS) helpen. Incidenteel melden sommige jonge patiënten dat hun chronische pijn werd verminderd door het gebruik van cannabis of synthetische cannabinoïden. Er zijn geen klinische onderzoeken gedaan naar deze medicatie.

Vermoeidheid, post-inspannings symptomen, inspanningsintolerantie

Myalgische encefalomyelitis/chronisch vermoeidheidssyndroom wordt gekenmerkt door het onvermogen van het lichaam om voldoende energie te produceren voor de normale menselijke activiteiten. ME/CVS-patiënten hebben last van voortdurende en zeer ernstige lichamelijke en cognitieve uitputting, die niet wordt verlicht door rust of slaap. Er is een verminderd lichamelijk en geestelijk uithoudingsvermogen. Soms is er een gevoel van moe maar tegelijkertijd gejaagd zijn (overstimulatie). Vermoeidheid bij ME/CVS is pathologisch. Het

verschilt in soort en ernst van normale vermoeidheid zoals gezonde mensen die voelen na inspanning, welke wordt verlicht door een nacht goed slapen.

Na zelfs geringe lichamelijke, cognitieve of activiteit samenhangend met zittende of staande houding, nemen de vermoeidheid en andere symptomen van ME/CVS toe. Deze symptoomverergering kan op elk moment optreden, van onmiddellijk na de activiteit tot wel 48 uur erna, en het kan dagen, weken of maanden aanhouden. Dit verschijnsel is het hoofdkenmerk van ME/CVS.

Hoewel het algehele mechanisme voor het uitlokken van post-inspannings symptomen tot op heden onbekend is, zouden vermoeidheid, post-inspannings symptomen en inspanningsintolerantie bij ME/CVS verband kunnen houden met een stoornis in de energiestofwisseling. Er is aangetoond dat bij volwassen ME/CVS-patiënten de aerobe stofwisseling is verminderd (100). Deze vermindering leidt tot het terugvallen op de anaerobe stofwisseling die veel minder efficiënt is in het produceren van energie.

Activiteit en inspanning

Sommige patiënten kunnen net genoeg energie hebben voor de activiteiten van het dagelijks leven, onderwijs en sociale contacten, terwijl dit voor anderen echt te veel is. Het toevoegen van bewegingstherapie aan het schema van een jongere die amper in staat is om beperkte onderwijsactiviteiten aan te kunnen, kan averechts werken. Inspanning wordt wel als behandeling voor ME/CVS aangeprezen, maar veel patiënten moeten stoppen met revalidatie programma's, omdat ze hier duidelijk slechter van werden (101). Sommige ME/CVS-patiënten spannen zich onbedoeld overmatig in om de vermoeidheid te verminderen, en krijgen daarna een post-inspannings terugval. Er zijn geen onderzoeken die hebben aangetoond dat inspanning ME/CVS kan genezen.

Soms kan te veel voorzichtigheid bij jonge patiënten en/of hun verzorgers leiden tot te veel rust. Langdurige periodes van volledige bedrust zouden moeten worden vermeden, behalve bij heel ernstig zieke patiënten. In onderzoeken bij volwassenen is aangetoond dat 2 weken volledige bedrust kan leiden tot een aanzienlijk verminderd plasmavolume en OI (102). De juiste balans vinden tussen rust en activiteit en tegelijkertijd post-inspannings klachten voorkomen vereist veel vallen en opstaan.

Bij sommige patiënten met minder ernstige ME/CVS, of tijdens een goede periode, kan een passend oefenprogramma het functioneren verbeteren en enig plezier bieden. Een oefenprogramma zou geen voorrang moeten krijgen boven activiteiten van het dagelijks leven, onderwijs en sociale contacten. Er moet ook worden opgelet dat de inspanning niet te snel of te vroeg wordt opgevoerd, omdat overmatige inspanning per definitie de symptomen van ME/CVS verergert.

Reguleren ("Pacing") van activiteiten en de energie-hoeveelheid

Jongeren met ME/CVS doen het vaak beter wanneer zij (en hun ouders) leren hun leefstijl aan te passen zodat ze binnen hun mogelijkheden leven, en het tempo van hun activiteiten aanpassen of deze verdelen. Op deze manier vermijden ze een cyclus van pieken en dalen, van overactief zijn op de ene dag gevolgd door een "crash" de volgende dag. Zo actief blijven als mogelijk is terwijl ondertussen post-inspannings verergeringen worden vermeden vormt de optimale activiteitszone, ook wel "energie-hoeveelheid" genoemd (103). Bij volwassenen is

aangetoond dat de ernst van de vermoeidheid vermindert als ze binnen hun energie-beperking blijven (103).

Activiteiten kunnen door de jongere wekelijks worden ingepland. Hij/zij zou moeten worden aangemoedigd om intellectuele, sociale en lichamelijke activiteiten evenwichtig te verdelen en om regelmatig iets uit elke categorie te ondernemen. Dit stelt de patiënt en de gezinsleden in staat om enige controle terug te krijgen over hun leven. Er moet niet worden vergeten dat energieniveaus elke dag kunnen fluctueren en dat patiënten soms een terugval hebben in hun beschikbare energiereserves. Gezinsleden moeten beseffen dat een terugval kan voorkomen en elk activiteitenplan moet dan ook flexibel zijn.

Aanbevelingen voor het verbeteren van activiteitenniveaus

Richtlijnen voor inspanning bij gezonde, maar inactieve jongeren zijn ongeschikt voor ME/CVS-patiënten, omdat het strikt volgen van deze richtlijnen een post-inspannings terugval kan veroorzaken. Bij sommige jonge patiënten kan het nodig zijn om eerst hun OI te behandelen en hun vermogen om rechtop te blijven te verbeteren, voordat inspanning beter verdragen kan worden. Het kan goed zijn om een fysiotherapeut of revalidatiespecialist te raadplegen die bekend is met ME/CVS.

Voor de meest beperkte jongeren

Voor advies voor patiënten die aan huis gebonden of bedlegerig zijn, zie het hoofdstuk “Ernstig zieke en zeer ernstig zieke jonge patiënten”.

Voor de matig beperkten

Als staande of zittende inspanning slecht wordt verdragen, is het advies liggend oefeningen te doen. Fysiotherapie om de mobiliteit te vergroten met doorbewegen kan een brug zijn naar het verdragen van inspanning zonder langdurige verergeringen, vooral voor degenen waarbij bij onderzoek een beperkt bewegingsbereik is aangetoond (104). Inspanning moet dan beginnen met maar 1-2 minuten lichte rekoefeningen, gevolgd door rust. Als de patiënt hersteld is, kan nogmaals 1-2 minuten worden geprobeerd. Als rek- en strekoefeningen geen post-inspannings symptomen uitlokken, kunnen liggende intervaltraining momenten worden toegevoegd, zoals liggend benen heffen, of liggend fietsen. De persoon kan worden aangemoedigd om de duur van de activiteit heel erg geleidelijk te verhogen, op voorwaarde dat de eerdere inspanning de symptomen niet heeft doen toenemen, totdat een redelijke hoeveelheid beweging is bereikt. Rust tussen activiteiten is nodig en jongeren wordt geadviseerd om de cyclus van “doordrukken-en-crashen” te vermijden, van overmatige activiteit op een goede dag gevolgd door langdurige post-inspannings instorting. Inspanning in een zwembad wordt soms beter verdragen, op voorwaarde dat het water niet te warm is, omdat er een tegendruk is van het water die de bloedsomloop kan verbeteren.

Licht beperkte patiënten

We adviseren ontspannen te wandelen met een aanvankelijke duur van 5-15 minuten, gevolgd door rust. De duur of het tempo van het wandelen kan geleidelijk worden verhoogd op voorwaarde dat er geen post-inspannings symptomen optreden.

Beter functionerende patiënten

Een oefenprogramma zou eruit kunnen bestaan mee te doen aan sportactiviteiten op school, maar dan wel aangepast. Het effect van inspanning op ME/CVS zou moeten worden besproken met de leerling, zijn/haar ouders en het schoolpersoneel. Iedereen zou moeten onthouden dat wanneer de patiënt zelf voelt dat hij/zij genoeg heeft gedaan, hij/zij *moet* stoppen en rusten en zichzelf nooit moet dwingen om meer te doen. Schommelingen in de ernst van de ziekte komen ook veel voor en patiënten moeten soms een periode hun activiteiten verminderen.

Medicatie tegen vermoeidheid

Bij kinderen en jongeren met ME/CVS zijn geen onderzoeken naar medicatie tegen vermoeidheid gedaan. Er is een beperkt aantal onderzoeken uitgevoerd bij volwassenen. Bij 20 volwassenen met ME/CVS is het middel dexamfetamine getest, 5-10 mg 2 x per dag gedurende 4 weken. De dexamfetamine-groep liet aan het eind van het onderzoek een significante verbetering zien van de scores op de *Fatigue Severity Scale* (105). Bij 60 volwassenen met ME/CVS werd methylfenidaat getest, 10 mg 2 x per dag gedurende 4 weken. Vergeleken met een placebo verminderde het de ernst van de vermoeidheid en concentratieproblemen (106). In een klein gerandomiseerd onderzoek zorgde lisdexamfetamine bij volwassenen met CVS voor verbetering van de cognitieve functies, vermoeidheid en pijn (107). Van modafinil is aangetoond dat het werkt bij vermoeidheid bij volwassenen met multiple sclerose. Toen het werd getest bij 14 volwassenen met ME/CVS was het effect van de behandeling onduidelijk, maar we moeten vanwege het kleine aantal patiënten dat werd getest voorzichtig zijn met conclusies trekken (108).

Een laag vitamine B12-gehalte wordt wel in verband gebracht met vermoeidheid, cognitieve problemen, problemen met het evenwicht en een lage bloeddruk. Dit heeft een aantal artsen ertoe gebracht om vitamine B12-injecties te geven aan volwassenen met ME/CVS om te proberen symptomen en functioneren te verbeteren. De gebruikelijke dosis is wekelijks 1.000 microgram intramusculair gedurende 4 weken, om de reactie daarop en de duur van het effect (meestal 3-7 dagen) in te schatten. In een patiëntenenquête over behandelingen beoordeelden sommige patiënten de resultaten als goed (109). Er zijn echter geen gerandomiseerde placebo-gecontroleerde onderzoeken geweest naar vitamine B12 bij jongeren met ME/CVS.

Veel patiënten doen aan zelfmedicatie met cafeïne in koffie en populaire energiedrankjes. Dit kan helpen, maar patiënten moeten worden gewaarschuwd voor het consumeren van al te grote hoeveelheden cafeïne omdat dit tachycardie (te snelle hartslag) en gejaagdheid kan veroorzaken.

Medicatie voor vermoeidheid kan het beste worden bewaard voor mogelijk uitputtende gelegenheden zoals schoolexamens. Als dit goed werkt, moet de jongere wel oppassen dat hij/zij binnen zijn/haar individuele energie-envelop blijft.

Cognitieve beperkingen

Cognitieve problemen maken een wezenlijk deel uit van ME/CVS en hebben een behoorlijke invloed op het volgen van onderwijs. Advies over school aanpassingen staat in het hoofdstuk “Het schoolsysteem”. De jonge patiënt moet leren herkennen welke dingen zijn/haar cognitieve problemen verergeren, en deze vermijden als dat mogelijk is. Verergerende

factoren zijn o.a. geestelijke en lichamelijke activiteit; afleiding door lawaai of fel licht; en langdurig staan.

Cognitieve problemen kunnen worden verminderd door:

- *"Pacing"* van activiteiten: de jongere zou eigenlijk maar korte periodes mentaal actief moeten zijn, gevolgd door voldoende rust; hij/zij zou moeten leren om te herkennen wanneer hij/zij vermoeid is.
- Liggend mentaal werk doen kan soms beter zijn dan zittend.
- Een doeltreffende behandeling van slapeloosheid, pijn, depressie en/of angst.
- Regelmatig iets eten en drinken.
- Zelfmedicatie met cafeïnehoudende dranken
- Het gebruik van voorgeschreven stimulerende middelen zoals een lage dosis methylfenidaat kan bij sommige patiënten werken; de patiënt moet wel worden gewaarschuwd voor het risico dat een gevoel van welzijn leidt tot overactiviteit.
- Leren omgaan met de stress van het hebben van een chronische ziekte (zie "Ondersteuning en leren omgaan met de ziekte").

Ondersteuning van het immuunsysteem

Er zijn bij volwassenen een paar onderzoeken gedaan met intraveneus immunoglobuline (IVIG), met wisselende resultaten. Bij een dubbelblind placebo-gecontroleerd gerandomiseerd onderzoek onder jonge patiënten met maandelijks 1 g/kg IVIG (max. dosis 60 g) gedurende drie maanden is een matig positief effect aangetoond op het algehele functioneren (een combinatie van aanwezigheid op school, schoolwerk, sociale activiteiten en lichamelijke activiteiten). Patiënten meldden ook algemene verbeteringen in alle symptomen van ME/CVS, en velen meldden bij de follow-up na 6 maanden dat zij zich helemaal beter voelden. De placebo-groep verbeterde ook, maar meer geleidelijk, en functioneerde 5 tot 7 jaar later even goed als de behandelde groep. Het onderzoek toont aan dat het voordeel van IVIG bestaat uit het verminderen van de duur van de ziekte (42). Echter, IVIG is relatief duur, is door eventuele beperkingen van de ziektekostenverzekering niet altijd beschikbaar, en het wordt wel in verband gebracht met ernstige bijwerkingen zoals aseptische meningitis (hersenvliesontsteking) en anafylactische shock bij degenen met IgA-deficiëntie (110).

Depressie en angst

Lichte of matige bijkomende psychiatrische problemen kunnen vaak worden behandeld door de huisarts, op voorwaarde dat de arts akkoord is met een informele begeleiding. Het geven van steun en bemoediging aan de patiënt zou voldoende behandeling kunnen zijn. In het hoofdstuk "Ondersteuning en leren omgaan met de ziekte" worden verschillende vormen van ondersteuning en psychotherapie behandeld die kunnen helpen om met de ziekte te leren omgaan. Als het nodig is te verwijzen naar een kinderpsychiater of psycholoog, heeft het meer kans op succes als deze bekend is met ME/CVS.

De behandeling van andere symptomen van ME/CVS, zoals pijn of slapeloosheid, kan ook helpen om emotionele stress te verlichten. Als antidepressiva worden voorgeschreven moet wel in de gaten worden gehouden dat jonge patiënten met ME/CVS vaak reageren op een kleinere dosis dan verwacht; een zorgvuldige controle is belangrijk.

Ondersteuning en leren omgaan met de ziekte

De jongere met ME/CVS moet leren omgaan met realiteit van de ziekte en proberen met deze ziekte toch een betekenisvol leven te leiden, ondanks soms ernstige lichamelijke beperkingen. De jonge patiënt moet vooral het gevoel krijgen iets in zijn/haar leven te hebben bereikt, hoe klein ook.

Het zou nodig kunnen zijn om alle aspecten van het leven van de jongere te bespreken. Hij/zij heeft niet alleen te maken met lichamelijke en cognitieve beperkingen, maar ook met onbegrip, angst, verdriet, boosheid, schuld en isolatie. Soms kan het hebben van ME/CVS leiden tot abnormaal ziektegedrag, zoals het ontkennen van de realiteit van de ziekte.

De behoeften van een patiënt in het begin van de ziekte kunnen verschillen van de behoeften in latere jaren, als de gezondheid is verbeterd. Jonge patiënten moeten worden aangemoedigd om hun angsten en behoeften onder woorden te brengen. Alleen de jongere zelf weet hoe hij/zij zich echt voelt. Veel jonge mensen zijn bijvoorbeeld bang dat ze qua opleiding achter gaan lopen op hun leeftijdgenoten en ze nooit meer in kunnen halen, en daardoor vrienden gaan verliezen. Er zou gelegenheid moeten zijn om dingen door te praten met een vertrouwde zorgverlener die de ziekte begrijpt. Hoewel ouders aanwezig kunnen zijn, zou het gesprek vooral met de patiënt moeten worden gevoerd, zodat hij/zij ook betrokken is bij de besluitvorming en zich onderdeel voelt van de teambenadering. Tieners willen meestal graag de mogelijkheid om een gesprek te voeren zonder ouders.

Uit onze ervaring blijkt dat dat de volgende basiselementen van een ondersteunende behandeling kunnen helpen:

- Onderzoeken wat de patiënt en zijn/haar ouders al weten over de ziekte.
- De patiënt en zijn/haar gezin voorlichten over ME/CVS en verkeerde ideeën over de oorzaak, het verloop van de ziekte en vormen van behandeling corrigeren.
- Duidelijk maken dat ME/CVS een medische/biologische ziekte is, maar dat er vaak begrijpelijke, bijkomende, emotionele reacties kunnen zijn.
- De specifieke angsten en stemmingswisselingen van de patiënt en het gezin verduidelijken en bespreken.
- Strategieën bespreken zoals *"pacing"* van activiteiten (zie "Vermoeidheid, post-inspannings symptomen, inspanningsintolerantie") die het voor de patiënt mogelijk maken om te leven binnen de beperkingen van de ziekte.
- Zorgen voor de behandeling van symptomen.
- Duidelijk maken dat u (als behandeld arts of therapeut) beschikbaar zult zijn als er bij de patiënt nieuwe vragen opkomen, en vervolgafspraken inplannen.

Deze stappen kunnen worden uitgevoerd door de huisarts als deze zich hier goed bij voelt. Zo niet, of wanneer de situatie van de patiënt complex is of ernstig, kan een maatschappelijk werker, psycholoog of kinderpsychiater worden ingeschakeld, bij voorkeur één die kennis heeft van ME/CVS.

Het trainen van vaardigheden om met de ziekte om te gaan
Jonge ME/CVS-patiënten hebben baat bij praktische tips voor het omgaan met een chronische ziekte. Het kan helpen om de patiënt ideeën aan de hand te doen om de ziekte aan anderen uit te leggen, zoals: ME/CVS lijkt op de ziekte van Pfeiffer, en dat je daar dan niet van herstelt.

Wij bevelen aan:

- Een privéplek thuis, zodat de rust van een jonge patiënt niet verstoord wordt en hij/zij kan werken zonder afgeleid te worden.
- Een dagelijkse structuur ontwikkelen, vooral voor patiënten die aan huis gebonden zijn.
- Proberen om een normaal dag/nachtritme te krijgen, zodat de patiënt binnen het dagschema van het gezin past en school mogelijk is.
- Deelnemen aan onderwijs aanmoedigen, hoe gering ook, maar zonder te veel druk uit te oefenen (zie "Het schoolsysteem").
- Tijd uittrekken voor het ontmoeten van vrienden en voor leuke dingen met het gezin.
- Beloningen inbouwen voor wat er is bereikt.
- Lid worden van een lokale patiënten support groep (als deze er is, en als er deskundige leiding is).
- Zo nodig gebruik maken van stressreducerende technieken zoals muziek, visualisatie, zelf-hypnose en/of op mindfulness gebaseerde cognitieve therapie (111).

Cognitieve gedragstherapie (CGT)

Het nut van CGT als psychotherapeutische behandeling voor ME/CVS is op dit moment twijfelachtig. Het is aangetoond dat CGT kan helpen bij sommige jonge ME/CVS-patiënten (112-115). Bij volwassenen is het effect van CGT echter vrij bescheiden en houdt ook niet altijd aan (116). CGT kan negatieve effecten veroorzaken (101). De stelling dat CGT de ziekte kan "terugdraaien" of genezen wordt niet ondersteund door vervolgonderzoeken (117) en het blijkt dat immunologische veranderingen die met de ziekte gepaard gaan niet worden teruggedraaid door CGT (118).

De hypothese die ten grondslag ligt aan het gebruik van CGT bij ME/CVS-patiënten, stelt dat de slechte gezondheid van de patiënt in stand wordt gehouden door het vermijden van activiteit en door misplaatste angst, zoals angst over symptomen die ontstaan na activiteit (119). CGT heeft als doel het omgaan met de ziekte te verbeteren door deze "verkeerde cognitieve reacties" te veranderen en door graduele oefentherapie aan te moedigen naast geleidelijke toename van andere activiteiten. Het idee dat de ziekte alleen in stand wordt gehouden door foutieve instellingen en overtuigingen is speculatief, er is geen bewijs voor en komt ook niet overeen met ons huidige begrip van de pathofysiologie van ME/CVS (zie "Etiologie en pathofysiologie"). Deze hypothese heeft ertoe geleid dat patiënten de schuld kregen van hun onvermogen om te herstellen omdat, zoals de therapeut meent, zij hun zogenaamde "verkeerde cognitieve reacties" niet hebben gewijzigd. Bovendien leidt CGT die samengaat met streng opgelegde gegradeerde oefentherapie vaak tot ernstige terugval bij ME/CVS-patiënten.

Desondanks passen sommige onderdelen van CGT goed in een behandeling van veel medische problemen die is gebaseerd op gezond verstand, maar alleen als deze worden ingevoerd op een pragmatische en flexibele manier, met als doel mensen te helpen om te gaan met chronische ziekte (113-115, 120, 121). Een aantal van deze elementen zijn bijvoorbeeld de aanbevelingen die al in dit hoofdstuk zijn gedaan. Het is zeer belangrijk voor een ME/CVS-patiënt dat elke poging om zijn/haar activiteitenniveau te verhogen of om zich in te spannen flexibel is, in plaats van streng, zodat hij/zij kan vermijden om over zijn/haar energiegrens te gaan. De patiënt zou ook het advies moeten krijgen dat CGT de ziekte niet geneest, maar dat het kan helpen met het leren om te leven binnen de beperkingen ervan. CGT is niet altijd

beschikbaar en kan duur zijn. Er is meer kans van slagen als de therapeut voldoende kennis heeft over ME/CVS.

Voedingsadvies

Dit hoofdstuk gaat over voedingsadvies voor patiënten die zelf voldoende voeding via de mond tot zich kunnen nemen. Voor patiënten die hiertoe niet in staat zijn verwijzen we naar het hoofdstuk over ernstig zieken (zie “Ernstig zieke en zeer ernstig zieke jonge patiënten”).

Veel jongeren met ME/CVS ervaren een scala aan maag- en darmklachten die goed eten in de weg kunnen staan. Veel voorkomende klachten zijn: gebrek aan eetlust, vooral in de ochtend, misselijkheid, buikpijn die wel of niet te maken kan hebben met eten, zure oprispingen, zich zelfs na een kleine maaltijd al “vol” voelen, een opgeblazen gevoel, en ongemak dat verband kan houden met bepaald voedsel, bijv. zuivel of tarwe. Sommige jonge patiënten hebben bijkomende maag-en darmaandoeningen. Deze worden besproken in het hoofdstuk “Maag- en darmproblemen”.

Verminderde inname van voedsel kan komen door voedselnukken. De jongere kan een moeilijke eter zijn, kan beweren “allergisch” te zijn voor bijna al het voedsel, of kan bang zijn dat bepaald voedsel de ziekte erger maakt. Sommige jongeren met ME/CVS hebben een erg verstoorde biologische klok – de hele nacht op, de hele dag slapen – die het lastig maakt om op normale tijden te eten. Door deze problemen verliezen sommige jongeren met ME/CVS gewicht. Daarentegen worden sommige anderen te zwaar vanwege gebrek aan beweging of meer “snacken” voor een opkikker, uit verveling, of soms vanwege toegenomen eetlust door medicatie. Als er geen logische verklaring is, moeten veranderingen in gewicht worden onderzocht.

Bezorgdheid bij ouders en druk om meer te eten kan bijdragen aan stress in het gezin. Het doel is dat de jongere een uitgebalanceerd voedingspatroon krijgt, inclusief voedsel dat hij/zij lekker vindt, met veel variatie. Het kan goed zijn om de patiënt voor te lichten over de manier waarop het lichaam brandstof nodig heeft om te functioneren en energie te leveren.

Wij bevelen aan:

- Regelmatig kleine maaltijden gebruiken, met tussendoortjes.
- Volop zout voor degenen met bijkomende OI.
- Te veel drinken bij de maaltijden vermijden bij een opgeblazen gevoel.
- Een snack met koolhydraten voor het slapen gaan of bij het wakker liggen ‘s nachts kan de slaap bevorderen.

Extra voedsel dat in sommige gevallen in het dieet kan worden opgenomen: yoghurt, als de ziekte is begonnen met of wordt verergerd door een maag-darminfectie, gemberdrankjes tegen misselijkheid, pepermunt voor een betere spijsvertering, of knoflook om te helpen bij (het voorkomen van) een infectie. Bewijs hiervoor is slechts incidenteel. Tussendoortjes moeten gebruiksklaar en voedzaam zijn, maar er moet ook iets lekkers bij zitten. Op school kan toestemming nodig zijn om snacks en drinken te mogen gebruiken, met name tijdens lange examens.

Vochtinname moet ruim zijn:

- Zorg ervoor drinken bij de hand te hebben, water is ideaal, maar drink niet teveel.
- Elektrolytendrankjes kunnen helpen, maar vermijd de drankjes die fermenteerbare oligo-, di-, monosachariden en polyolen bevatten (FODMAPs) (zie “Supplementen”.)
- Vermijd alcohol en te veel cafeïne (koffie, cola, energiedrankjes).

Supplementen

Als het dieet goed is, zijn supplementen in principe niet nodig, maar ze kunnen soms gunstig zijn. Een enkele keer kan een teveel aan supplementen problemen opleveren. Te veel vitamine C kan bijvoorbeeld leiden tot diarree. De volgende supplementen kunnen soms helpen:

- Vitamine D als de patiënt te weinig zonlicht krijgt, vanwege overgevoeligheid voor licht of als hij/zij zelden buiten komt. Een lage gehalte aan vitamine D wordt wel in verband gebracht met pijn zoals hoofdpijn en dit wordt beter als het vitamine D-gehalte in het bloed stijgt.
- Magnesium voor het slapengaan kan helpen bij pijn en krampen (innemen met appelsap of appel om de opname te bevorderen), en het helpt ook om constipatie te verlichten.
- Vitamine B12-injecties kunnen helpen bij te weinig energie en hersenmist. Vitamine B12 kan ook worden ingenomen als tabletten voor onder de tong.
- Probiotica kunnen nuttig zijn bij prikkelbare-darmklachten, of als er antibiotica worden gebruikt.
- IJzertabletten bij een ijzertekort met of zonder bloedarmoede (de oorzaak van de bloedarmoede moet wel worden bepaald), innemen met citrusvruchtensap om de opname te bevorderen.

De laatste tijd krijgen FODMAPs in voeding veel aandacht. Dit zijn korte-keten koolhydraten (oligosachariden, disachariden, monosachariden en verwante alcoholen), die vaak worden aangetroffen in het moderne westerse dieet en slecht worden opgenomen in de dunne darm. Hieronder vallen korte-keten polymeren van fructose (fructans), galactose (galactans), disachariden (lactose), monosachariden (fructose), en suikeralcoholen (polyolen) zoals sorbitol, mannitol, xylitol en maltitol. Het is aangetoond dat het beperken van FODMAPs een gunstig effect heeft voor mensen met het prikkelbare-darmsyndroom en andere functionele maag-darmaandoeningen. Het zou daarom goed zijn voor ME/CVS-patiënten met bijkomende maag-darmklachten om de inname van dit soort koolhydraten te beperken.

Alternatieve en complementaire geneeskunde

Er bestaan veel alternatieve en complementaire therapieën die voor ME/CVS worden aanbevolen. Het is moeilijk te bepalen of deze therapieën echt werken, omdat de symptomen van ME/CVS van dag tot dag zo variëren. Er is wel incidenteel bewijs dat acupunctuur, massage, pilates en yoga bij sommige volwassenen kunnen helpen tegen pijn, maar er zijn geen onderzoeken gepubliceerd die het voordeel hiervan hebben onderzocht bij jongeren.

De arts moet naar het gebruik van kruiden/natuurlijke remedies of supplementen vragen. De dosis of de samenstelling van alternatieve geneesmiddelen wordt niet gereguleerd. Er moet zorgvuldig mee worden omgegaan in verband met bijwerkingen en eventuele wisselwerking als ze samen met voorgeschreven medicatie worden gebruikt.

Helaas vragen ouders van jonge ME/CVS-patiënten, in de hoop op genezing, vaak aan hun kind om een dure, niet geregistreerde en niet bewezen behandeling uit te proberen, met weinig of geen klinische verbetering als resultaat. Uit feedback van jongeren met ME/CVS bleek dat 80% tot wel 30 verschillende alternatieve therapieën had uitgeprobeerd. Alleen massage voor verlichting van pijn en "deugdelijk voedingsadvies" gaven bij 30% van de patiënten "enig voordeel". Een veelgehoorde opmerking van de patiënten was dat ze "blij waren wanneer hun ouders hun zoektocht naar een remedie staakten". (23). Uit een overzicht van onderzoeken naar alternatieve geneesmiddelen bij volwassenen met ME/CVS bleek dat er in het algemeen vrij slechte onderzoeksmethodes werden gebruikt en dat er nauwelijks bewijs van enig nut was (122, 123).

Comorbiditeiten

Comorbiditeiten komen veel voor bij jonge ME/CVS-patiënten en dragen in hoge mate bij tot de ernst van de ziekte. Een succesvolle behandeling kan leiden tot een behoorlijke vermindering van de ziektelast. Een lijst van comorbiditeiten staat in tabel 4. In dit hoofdstuk worden die comorbiditeiten besproken die een aanzienlijke invloed kunnen hebben op de ziekte, waaronder orthostatische intolerantie, hypermobiliteit, gynaecologische problemen, maag-darmproblemen, allergieën, intoleranties en neuroanatomische afwijkingen.

Orthostatische intolerantie (OI)

De term OI verwijst naar een groep aandoeningen waarbij de symptomen verergeren bij een rustige staande houding en verbeteren (maar niet altijd verdwijnen) door te gaan liggen. Kenmerkende symptomen zijn cerebrale hypoperfusie (te weinig bloedtoevoer naar een deel van de hersenen) en activatie van het sympathische zenuwstelsel. Uit onderzoeken blijkt dat onder jonge ME/CVS-patiënten meer OI voorkomt dan onder gezonde jongeren en ook meer dan onder volwassen ME/CVS-patiënten. Geschat wordt dat 60-95% van de jonge ME/CVS-patiënten orthostatische symptomen heeft (49). OI komt vaker voor bij meisjes na de puberteit (verhouding meisjes/jongens is 3:1). OI kan ontstaan na een infectieziekte of een inenting.

Omdat er meer patiënten zijn die hulp nodig hebben met OI dan specialisten die hierin zijn getraind, hebben wij in dit hoofdstuk de belangrijkste punten voor diagnose en behandeling van OI opgenomen. In Appendix G staat gedetailleerdere informatie over de pathofysiologie en het onderzoeken van OI.

Symptomen van OI bij jonge patiënten kunnen voorafgaan aan het ontstaan van ME/CVS, maar kunnen ook pas na het begin van ME/CVS ontstaan. Sommige jonge patiënten met symptomen van OI ontwikkelen geen ME/CVS, terwijl bij anderen de gelijktijdige diagnose van ME/CVS wordt gemist, omdat er bijvoorbeeld niet is gevraagd naar verergering van de post-inspannings symptomen.

Orthostatische symptomen zijn o.a.: toegenomen vermoeidheid, duizeligheid, zwart voor de ogen zien, gezichtsveldvernauwing, hersenmist, hoofdpijn, misselijkheid, pijn, of kortademigheid. Een verticale houding verergert consequent de symptomen van ME/CVS, en patiënten melden dat hun vermoeidheid en andere symptomen verergeren als zij in de rij staan of zich in een warme omgeving bevinden zoals een douche of in de zomerhitte. Veel

patiënten maken tegenovergestelde bewegingen – zoals zitten met de knieën tegen de borst, achteroverliggend huiswerk doen, de benen kruisen bij het staan, wiebelen als ze in de rij staan – maar zijn zich er niet van bewust waarom ze dat doen. Niet alle jongeren melden hun duizeligheid, dus vragen naar symptomen die opkomen tijdens langdurig staan kan OI aan het licht brengen.

Kenmerkende lichamelijke verschijnselen zijn een bleek gezicht en een rood-paarse verkleuring van de uitstekende ledematen (acrocyanose) bij langer dan een paar minuten zitten of staan. Symptomen van OI kunnen optreden zonder duidelijke verandering in hartslag en bloeddruk, maar gaan vaak gepaard met een bloedsomloopstoornis. Het posturale tachycardiesyndroom (POTS) komt het meest voor, neuraal gemedieerde hypotensie (NMH) komt minder vaak voor, en orthostatische hypotensie (OH) is bij jonge patiënten niet gebruikelijk. Voor de diagnose POTS, NMH of OH is een langere periode van orthostatische stress nodig en de diagnose kan worden gemist bij korte metingen (1-2 minuten) van orthostatische vitale functies. Wij bevelen bij alle jongeren met ME/CVS een sta-test aan van 10 minuten om te onderzoeken of er orthostatische symptomen zijn en om te bepalen of dit POTS en/of OH betreft (zie tabel 10). Patiënten met NMH vertonen in het algemeen al gauw nadat zij gaan staan symptomen, maar om de hypotensie uit te lokken moet een langere kanteltafeltest worden gedaan. Voor een kanteltafeltest is een verwijzing naar een specialistisch centrum nodig; de test is vrij prijzig.

Tabel 10 – Orthostatische testen

Sta-test in de kliniek
Vijf minuten liggen, daarna tenminste 10 minuten rustig staan, leunend tegen een muur. Geef de jongere instructies om stil te blijven staan en niet te wiebelen of zijn/haar gewicht te verschuiven. Veranderingen in hartslag (HR) en bloeddruk (BD) moeten elke minuut worden genoteerd, zowel liggend als rechtop, samen met de ernst van de orthostatische symptomen en van de vermoeidheid op een schaal van 0-10. De patiënt moet zorgvuldig in de gaten worden gehouden vanwege het risico op flauwvallen. Als er bleekheid, warmte en/of misselijkheid ontstaat, kan dit een voorteken zijn van een lage bloeddruk of van flauwvallen. De test kan POTS en orthostatische hypotensie (OH) vaststellen, maar is meestal niet lang genoeg voor een diagnose van neuraal gemedieerde hypotensie (NMH).
Kanteltafeltesten met het hoofd omhoog
HR en BD worden liggend gemeten en tijdens een kanteling in een hoek van 70 graden met het hoofd omhoog. Met een test van 10 minuten kan POTS of OH worden vastgesteld. Om NMH vast te stellen kan een langere test van 40-45 minuten nodig zijn.
Voor meer informatie over orthostatische testen en een sta-testgegevensblad zie Appendix G.

POTS: voor een diagnose van POTS bij jongeren moeten er zowel orthostatische symptomen onstaan als een verandering in de hartslag van 40 slagen per minuut wanneer de patiënt, na te hebben gelegen, 10 minuten overeind is, of een hartslag van meer dan 120 (124). Sommige patiënten die in een staande houding al snel symptomen van POTS krijgen, ontwikkelen daarna, als de orthostatische prikkel wordt verlengd tot langer dan 10 minuten, ook NMH.

Neuraal gemedieerde hypotensie: voor deze diagnose moeten er zowel orthostatische symptomen onstaan als een daling van de systolische bloeddruk met 25 mmHg, meestal zonder een toename in de hartslag. Wel kan het gepaard gaan met een AV-junctioneel ritme (te herkennen aan afwezige P-golven op het ECG) net voor of bij het flauwvallen. De termen vasovagale syncope, neuro-cardiogene syncope en NMH zijn synoniemen. Flauwvallen is niet

noodzakelijk om de diagnose NMH te kunnen stellen, omdat veel patiënten die duizelig worden of andere symptomen krijgen voordat ze flauwvallen gaan zitten of liggen.

Orthostatische hypotensie: dit wordt gedefinieerd als een daling van de systolische bloeddruk van tenminste 20 mmHg of van de diastolische bloeddruk van 10 mmHg binnen de eerste 3 minuten van een verticale houding (124). Dit probleem wordt zelden gezien bij jonge patiënten, behalve ten tijde van hypovolemie (laag bloedvolume), zoals bij een ziekte met koorts, acute dehydratatie, bloedingen, bijnierinsufficiëntie of overmatige afgifte van histamine.

Beheersing/behandeling

Het behandelen van deze aandoening is lastig, omdat er bij jongeren met OI weinig onderzoeken zijn gedaan naar behandelingen en er weinig specialisten zijn met ervaring hierin. Sommige jonge patiënten hebben wel de kenmerkende symptomen van OI, maar hebben bij de sta-test onvoldoende stijging van de hartslag of onvoldoende daling van de bloeddruk voor een diagnose POTS, NMH of OH. Zij zouden ook kunnen profiteren van behandeling.

De eerste stap in de behandeling omvat vier belangrijke punten (zonder gebruik van medicijnen): (a) het vermijden van omstandigheden die ophoping van bloed vergroten, (b) het verbeteren van de veneuze terugstroom van bloed richting het hart, (c) het vermijden van een tekort aan zout en water en andere oorzaken van een laag bloedvolume en (d) het vermijden van een toename van catecholamines (adrenaline en noradrenaline) boven een al eventueel verhoogd basisniveau.

Het vermijden van de ophoping van bloed

Dit houdt in het vermijden van langdurig staan of zitten, door bijvoorbeeld rond te lopen gedurende langere colleges, regelmatig te staan en te stretchen om studiesessies te onderbreken en te winkelen op een rustig tijdstip. Patiënten moeten sauna's, warme baden en zonnebaden vermijden en korte, koele baden en douches nemen. Grote maaltijden en inname van veel koolhydraten kunnen de orthostatische tolerantie verergeren door het bloedvolume te verplaatsen naar de bloedsomloop in de buik. Kleine, regelmatige maaltijden worden vaak beter verdragen.

Het verbeteren van de veneuze terugstroom van bloed richting het hart

Jongeren kunnen de spierpomp van de onderbenen gebruiken door bijv. de benen te kruisen en van het ene been op het andere te wiebelen als ze staan, te zitten met de knieën hoger dan de heupen of met de knieën tegen de borst, of door de beenspieren een paar keer aan te spannen voordat ze gaan staan. Zitten op een hoge kruk met de benen los bungelend zou moeten worden vermeden, omdat dan het bloed ophoopt in de benen. Sommige jongeren ontdekken dat ze langer kunnen zitten zonder klachten als ze de voeten op een laag krukje zetten, of als ze zitten met één been onder de billen gevouwen.

Compressiekleding zoals een steunbroek met 20-30 mmHg compressie kan helpen (kleding tot aan de taille werkt beter dan tot de lies, wat dan weer beter werkt dan kniehoog). Sommige jongeren hebben baat bij het dragen van corrigerende kleding of buikbanden.

Een aloude aanbeveling om het bloedvolume te verbeteren is het hoofdeinde van het bed iets omhoog te zetten, met 10-15 graden. Hoewel dit niet voor iedereen comfortabel is, kan dit het lichaam helpen om 's nachts vocht vast te houden (125, 126).

Het vermijden van een tekort aan zout en water

Patiënten moeten dagelijks 2-3 liter vloeistof drinken en voldoende natrium (zout) innemen. Wij bevelen aan om gedurende de dag elke 2 uur iets te drinken. Er is geen specifieke hoeveelheid zout die bij iedereen goed werkt. Zout moet aan voedsel worden toegevoegd naar smaak; aanvullend kunnen ook zouttabletten worden overwogen. Orale rehydratatievloeistof (ORS) zou ook kunnen werken. Gezonde keuzes voor zoutrijk voedsel zijn o.a. augurken, olijven, tomatensap, soepen, salsa, gezouten noten en sojasaus.

Het vermijden van een toename van catecholamines

Bij OI-patiënten zijn de gehaltes aan adrenaline en noradrenaline verhoogd en dit wordt erger bij een staande houding. Fysiologische stressoren, zoals pijn en emotionele stress, kunnen de gehaltes aan catecholamines nog meer doen toenemen. Het vermijden van stress kan helpen bij het beheersen van de symptomen.

Onderzoek goed of medicijnen helpen of juist de symptomen verergeren. Bij astma-patiënten, bijvoorbeeld, imiteren bèta-adrenerge agonisten zoals albuterol en salbutamol de werking van adrenaline, en kunnen bij patiënten met OI trillerigheid en duizeligheid veroorzaken. Voor bèta-agonisten geldt geen absolute contra-indicatie, maar we proberen geïnhaleerde glucocorticoïden, natrium-cromoglicaat of montelukast te gebruiken om astma onder controle te krijgen. Medicijnen die vasodilatatie (vaatverwijding) bevorderen, zoals niacine, fenothiazine, antibraakmiddelen en narcotische pijnstillers kunnen beter niet of zo weinig mogelijk worden gebruikt. Hoewel een lagere dosis van een tricyclisch antidepressivum tegen hoofdpijn, pijn en slapeloosheid kan worden gebruikt en verdragen, zou een hogere dosis een lage bloeddruk kunnen verergeren.

De inname van cafeïne (waaronder frisdrank of koffie) kan helpen door als een vasoconstrictor (bloedvatvernauwer) te werken, maar sommige patiënten ervaren negatieve effecten. Alcoholconsumptie verergert symptomen van OI meestal.

De tweede stap in de behandeling is om andere symptomen van ME/CVS en bijkomende aandoeningen te behandelen. Het behandelen van symptomen, met name van pijn en slaapproblemen, kan symptomen van OI verbeteren.

De derde stap in de behandeling zijn medicijnen, het liefst één tegelijk, maar vaak werkt symptoommanagement beter met een goed uitgedachte mix van medicijnen. Bij alle medicijnen moet begonnen worden met een lage dosis; deze kan dan langzaam worden verhoogd. Een aantal medicijnen staan vermeld in tabel 11. Sommige artsen bevelen als eerstelijnsmiddel een lage dosis van een bèta-blokker aan of midodrine. Als alternatief kan in het begin een van de medicijnen uit tabel 11 worden gekozen, afhankelijk van de specifieke klachten van de patiënt en bestaande comorbiditeiten. Bèta-blokkers kunnen bijvoorbeeld worden gekozen voor patiënten met verhoogde hartslag in liggende positie, en fludrocortison kan worden gekozen bij een lage bloeddruk in rust of een toegenomen behoefte aan zout. Midodrine werkt goed bij het behandelen van syncope (flauwvallen), maar de dosering van elke 4 uur kan lastig zijn voor patiënten die op school zijn. Stimulerende middelen kunnen helpen bij patiënten met vermoeidheid en duidelijke cognitieve symptomen.

Tabel 11 – Medicijnen voor het behandelen van orthostatische intolerantie bij jongeren

Medicatie	Gebruikelijke dosis voor OI	Opmerkingen
Vasoconstrictoren		
Midodrine	Start met overdag elke 4 uur 2,5 mg. Verhoog elke 3-7 dagen met 2,5 mg tot de optimale dosis of tot overdag elke 4 uur max. 10 mg	Eerstelijnsbehandeling voor patiënten met lage bloeddruk (BD) (systolische BD <100 of algemeen lage BD). Hou BD onder controle omdat hoge BD kan onstaan in liggende positie. Niet innemen vlak voor het slapen gaan
Methylfenidaat	In een vorm met onmiddellijke afgifte: 2 x per dag 5-10 mg, geleidelijk verhogen naar 15-40 mg per dag	Eerstelijnsbehandeling voor patiënten met duidelijke cognitieve stoornissen, ADHD (zelf of in de familie), of hypermobiele gewrichten. De optimale dosis van methylfenidaat is meestal 2 x zoveel als de optimale dosis van dextroamfetamine
Dextroamfetamine	In een vorm met vertraagde afgifte: elke ochtend 5-10 mg. Per week verhogen met 5-10 mg elke ochtend, totdat de optimale dosis is bereikt, of 15-40 mg per dag	
Volumevergroters		
Natriumchloride	Oraal: tablet van 1 g bij de maaltijd Intraveneus: 1-2 L gedurende 1 tot 2 uur	Zoutoplossing via infuus is zelden praktisch op de lange termijn, maar kan helpen om basiswaarden te herstellen na ziekte of in geval van nood
Fludrocortison	0,05 mg per dag gedurende 1 week, daarna 0,1 mg per dag. Verhoog geleidelijk naar een maximum van 0,2 mg per dag	Eerstelijnsbehandeling voor patiënten met een lage bloeddruk of toegenomen behoefte aan zout. Voeg 10 m Eq KCl toe voor elke 0,1 mg fludrocortison om hypokaliëmie te voorkomen (laag kaliumgehalte)
Hormonale voorbehoedsmiddelen Medroxyprogesteron	De meeste zijn prima. Gebruikelijke dosering of doorgebruiken gedurende 84 dagen (één menstruatie per 3 maanden)	Eerstelijnsbehandeling voor vrouwen met menstruatiepijn of als symptomen verergeren bij de menstruatie. Pillen met drospirenon kunnen een vochtafdrijvend effect hebben
Desmopressine- acetaat	0,1 mg voor het slapen gaan, verhogen naar 0,2 mg per dag	Helpt bij patiënten met nocturie (’s nachts vaak moeten plassen). Controleer op hyponatremie (laag natriumgehalte))
Modificatoren van de sympathische tonus		
Bèta-blokkers Atenolol Propranolol	12,5 mg- 25 mg per dag, geleidelijk verhogen naar 12,5 mg tot optimaal effect. Gebruikelijke dosis 0,5-1 mg/kg lichaamsgewicht 3-4 x per dag 10-20 mg	Eerstelijnsbehandeling voor patiënten met een hartslag in rust >100, angst of duidelijke hoofdpijn. Een hogere dosis kan vermoeidheid en duizeligheid verergeren
Pyridostigmine-bromide	Snelle afgifte: 30 mg per dag, verhogen met 30 mg elke 3-7 dagen, tot 2 x per dag of 3 x per dag 60 mg. Vertraagde afgifte: 180 mg per dag	Helpt zowel bij POTS als neuraal gemedieerde hypotensie. Kan ook helpen bij motiliteitsproblemen van het maag-darmkanaal

Clonidine	0,05 mg voor het slapen gaan, verhoog na 1 week naar 0,1 mg per nacht. Soms wordt een hogere dosis verdragen	Te overwegen bij patiënten met angst, aandachtsproblemen of slapeloosheid. Naar verluidt vergroot dit het bloedvolume
Selectieve serotonine-heropnameremmers/SNRI's		
Escitalopram	5 mg per dag gedurende 2-4 weken, verhoog naar 10 mg per dag en maximaal tot 40 mg per dag	Te overwegen bij dysthymie (milde depressie), depressie of angst
Duloxetine	20-30 mg per dag gedurende 2 weken, verhoog tot max. 60-90 mg per dag	Te overwegen bij aanzienlijke spierpijn
Sertraline	25-100 mg per dag	

Jonge meisjes met menstruatiepijn, acne of verergering van klachten van OI rondom de menstruatie kunnen profiteren van een behandeling met hormonale anticonceptiva (127). Soms gaat het beter met de jonge patiënt als deze wordt behandeld met ononderbroken hormonale combinatie-anticonceptie, met één menstruatie in de 90 dagen. Een langwerkende injectie met progesteron kan ook worden overwogen. Het is niet precies duidelijk hoe hormonen OI verbeteren.

Bij niet-depressieve patiënten met NMH, die niet reageerden op andere behandelingen, zijn na een behandeling met een selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's) verbeteringen aangetoond in symptomen en in de reactie op rechtop kantelen (128). Bij patiënten met fibromyalgie kan duloxetine (SNRI) helpen tegen pijn, onafhankelijk van het effect ervan op de stemming. Bij symptomen zoals angst, pijn, dysthymie (milde depressie) of premenstrueel syndroom kunnen deze medicijnen ook een optie zijn.

Om ernstige OI te verbeteren is het misschien nodig om meerdere medicijnen met verschillende farmacologische effecten, bijvoorbeeld een vasoconstrictor, een mineralocorticoïde en een bèta-blokker, tegelijkertijd te gebruiken. Bij degenen die niet reageren op behandeling is het goed te onderzoeken of de OI wordt verergerd door een andere bijkomende aandoening.

Geselecteerde OI-patiënten bij wie medicatie niet hielp, zijn soms behandeld met wekelijkse infusen met een fysiologische zoutoplossing, totdat de symptomen stabiliseerden. Sommige artsen maken ook gebruik van infusen met zoutoplossing als behandeling "in geval van nood" wanneer orthostatische symptomen heviger worden (zoals na een infectie). Omdat OI-patiënten over het algemeen hypovolemisch zijn (met laag bloedvolume), kunnen zij goed tegen een snel infuus van 2 L van een normale zoutoplossing in 1-2 uur. Een infuus zorgt voor een sneller herstel van het intravasculair volume en een grotere opname van zout dan oraal mogelijk is. Een perifeer infuus heeft de voorkeur, omdat het plaatsen van een PICC-lijn of centraal infuus een risico vormt van plaatselijke infectie of bacteriëmie (bacteriën in de bloedbaan) (129). Er is nog geen gerandomiseerd onderzoek geweest naar de doeltreffendheid van deze methode; meer onderzoek is nodig.

Hypermobiele gewrichten, te soepel bindweefsel, Ehlers-Danlos syndroom

Ongeveer 60% van de jonge patiënten die voldoen aan de criteria voor ME/CVS hebben ook hypermobiele gewrichten, tegenover ongeveer 20% van de gezonde jongeren (31). Hoewel gewrichtshypermobiliteit een lichamelijk kenmerk is dat voordelen met zich mee kan brengen

bij atletiek en dansen, hebben sommige patiënten met hypermobiliteit ook algemene gezondheidsklachten zoals vermoeidheid, slaapproblemen, maag-darmklachten, artralgie (gewrichtspijn), spierpijn, duizeligheid en OI, wat doet vermoeden dat er ook sprake is van ongediagnosticeerde ME/CVS.

Hypermobiliteit van de gewrichten is een van de klinische kenmerken van het Ehlers-Danlos syndroom (EDS) (130). Andere kenmerken van deze erfelijke bindweefselaandoening zijn: rekbare of tere huid, vertraagde wondheling, makkelijk blauwe plekken krijgen, ongewoon brede of dunne littekens, striae terwijl het gewicht niet duidelijk is veranderd, blauw oogwit, makkelijke omkering van de bovenste oogleden, en het teken van Gorlin (het vermogen om met de tong het neuspuntje aan te raken). Sommige mensen met EDS ontwikkelen vroeg spataderen. In de klassieke vorm van EDS kan er sprake zijn van bruine pigmentatie rond de knieën en de schenen. Mensen met de hypermobiele vorm van EDS maken meer kans dan degenen met andere vormen van EDS om ook OI te hebben (131, 132). Algemene gezondheidsklachten die overlappen met de symptomen van ME/CVS komen bij EDS veel voor. Vermoeidheid en pijn dragen aanzienlijk bij tot een beperktere kwaliteit van leven bij EDS (133, 134). Er is nog geen verklaring voor het mechanisme achter de overlap van ME/CVS en EDS.

Artsen zullen eerder denken aan gewrichtsmobiliteit als hun patiënten zwemmers, dansers of turners zijn of waren. Bij het afnemen van de anamnese zou de arts moeten vragen of de patiënt subluxaties (gedeeltelijke ontwrichting) of ontwrichtingen heeft gehad (zoals het “zondagsarmpje” in de vroege jeugd), en of de patiënt “trucjes” kan doen met zijn/haar gewrichten. Gewrichtshypermobiliteit kan over het hoofd worden gezien, tenzij de arts een test doet als de Beighton-score, waarbij een score van 4 of hoger (tot de 9) wijst op gewrichtshypermobiliteit. Voor een Beighton-score is een goniometer nodig die de hoek van de gewrichten meet. Er wordt één punt per kant toegekend voor het verder dan 90° achterover kunnen buigen van de pink, één voor het kunnen aanraken van de onderarm met de duim, één voor meer dan 190° kunnen doorbuigen van de elleboog, één voor het meer dan 10° kunnen doorbuigen van de knie, en het negende punt is voor het vermogen de handpalmen op de vloer te leggen bij vooroverbuigen vanuit de taille, met de benen recht. Sommigen met gewrichtshypermobiliteit kunnen daarmee verband houdende houdingsstoornissen hebben, zoals thoracale kyfose (bolle bovenrug), scoliose, een houding met het hoofd naar voren, lumbale lordose (holle rug) en platvoeten.

Het diagnosticeren van gewrichtshypermobiliteit is belangrijk, omdat de aandoening gepaard kan gaan met pijn, de ziektelast bij ME/CVS kan verhogen en omdat het uitmaakt voor de benadering bij fysiotherapie. Een fysiotherapeut kan vaak helpen bij een evaluatie en behandeling van deze patiënten. Voor de behandeling van pijn, zie het hoofdstuk “Pijn”.

Gynaecologische problemen

Bij jonge vrouwen met ME/CVS zijn veel voorkomende problemen de verergeringen van symptomen van ME/CVS (met name OI) in de week voorafgaand aan en tijdens de menstruatie, en het optreden van (ernstigere) gynaecologische klachten, waaronder menstruatiepijn, hevig bloedverlies, bekkenpijn en premenstrueel syndroom. Een probleem dat soms voorkomt is het stoppen van de menstruatie na het begin van ME/CVS (zie “Ontwikkeling van jongeren”). Bij oudere adolescenten kan seksuele activiteit de post-inspannings symptomen verergeren.

Menstruatiepijn

Uit klinische ervaring is gebleken dat bij sommige jongeren het begin van menstruatiepijn samenvalt met het begin van ME/CVS; menstruatieklachten kunnen verbeteren als de klachten van ME/CVS verbeteren.

Endometriose

Bij jongeren met ME/CVS die bijkomende endometriose hebben, worden bekkenpijn en daarmee verband houdende maag-darm- of urinaire klachten doorgaans erger tijdens de menstruatiecyclus. Bij jongeren met endometriose is er een grotere kans dan bij hun volwassen tegenhangers dat ze een vorm van bekkenpijn hebben die niet alleen met de cyclus te maken heeft. De pijn vermindert vaak slechts minimaal met orale anticonceptiepillen en NSAID's. Symptomen die hiermee verband houden zijn o.a.: constipatie, pijn bij ontlasting, en urinaire symptomen zoals pijn bij het plassen, aandrang, vaak moeten plassen en bloed in de urine. Pijn bij het vrijen kan ook voorkomen.

Pelvic Congestion Syndroom (PCS)

Een minder bekend probleem dat voor chronische bekkenpijn kan zorgen en ook wel gepaard gaat met lage bloeddruk en chronische vermoeidheid, is PCS (135-137). Hoewel deze aandoening vaker voorkomt bij vrouwen die meerdere kinderen hebben gebaard, kan het af en toe ook bij jongeren met ME/CVS voorkomen. PCS wordt in verband gebracht met bekkenspataderen. Symptomen zijn chronische, niet-cyclische bekkenpijn en perineale pijn, soms in verband met lage rugpijn. Pijn is meestal de hele maand aanwezig, maar wordt vaak erger tijdens de menstruatie. In tegenstelling tot endometriose verergert deze vorm van bekkenpijn aan het eind van de dag of bij het langdurig staan, door de geleidelijke uitzetting van spataderen in het bekken. Ook in tegenstelling tot endometriose, worden symptomen van PCS beter bij langdurig liggen of na een nacht in bed. Spataderen in de vulva en dijen komen minder vaak voor bij jongeren met PCS dan bij volwassenen.

Behandeling

Jongeren met menstruatiepijn en/of klachten rondom de menstruatie voelen zich vaak beter met orale anticonceptie, en ook klachten van OI kunnen dan verbeteren (127). De orale anticonceptie kan worden gegeven in maandelijkse cycli, maar bij klachten rondom de menstruatie voelen patiënten zich vaak beter als de pil ononderbroken wordt gegeven gedurende 3 maanden, bijv. dagelijks gedurende 84 dagen een actieve pil en dan een week een placebopil, om elke 90 dagen een menstruatie te krijgen. Intramusculaire medroxyprogesteronacetaat kan ook werken. Bij hevig bloedverlies zou de patiënt moeten worden onderzocht op bloedarmoede door ijzertekort, en dit zou dan ook behandeld moeten worden. Klachten van hevig bloedverlies zouden kunnen verbeteren met een oraal anticonceptivum of cyklokapron (tranexaminezuur), 2 x per dag 1 gram tijdens de menstruatie. Voor aanhoudende bekkenpijn is het goed om een gynaecoloog te raadplegen.

Maag- en darmproblemen

Sommige jongeren die ernstig zijn getroffen door ME/CVS en grotendeels bedlegerig zijn hebben moeite voldoende gehydrateerd te blijven en voldoende voedsel tot zich te nemen. Deze patiënten hebben sondevoeding nodig (zie "Ernstig zieke en zeer ernstig zieke jonge patiënten").

Buikpijn, misselijkheid en verminderde eetlust komen veel voor bij jonge ME/CVS-patiënten. Maagdarmaandoeningen die kunnen optreden zijn o.a.: gastro-oesofageale reflux (brandend maagzuur), motiliteitsstoornissen van het maagdarmstelsel, coeliakie of een overgevoeligheid voor gluten (geen coeliakie), lactose-intolerantie, voedselallergieën (bijv. noten, melk, eieren en tarwe), postinfectieus of prikkelbare-darmsyndroom en constipatie. Deze aandoeningen moeten worden overwogen bij de differentiële diagnose van maag- en darmklachten, en als ze aanwezig zijn moeten ze op de juiste manier behandeld worden.

Een ander recent erkend maag-darmprobleem dat bij een derde van de jongeren met ME/CVS voorkomt is intolerantie voor specifieke eiwitten in voedsel (138). Melkeiwit is de meest voorkomende boosdoener in voedsel, maar eiwitten in soja, tarwe en ei kunnen ook symptomen veroorzaken. Veel jonge patiënten zijn zich er niet van bewust dat melk of andere specifieke eiwitten een probleem vormen, omdat er geen onmiddellijke reactie optreedt en symptomen vertraagd kunnen zijn tot een aantal uren na inname.

Symptomen die wijzen op een mogelijke niet-IgE-gemedieerde allergie of een intolerantie voor een eiwit in voedsel zijn: (a) maag- of buikpijn, (b) gastro-oesofageale refluxsymptomen (brandend maagzuur, pijn op de borst, een zure smaak in de mond, soms een slijmachtige vorm van overgeven), en (c) verstoorde eetlust (snel een vol gevoel hebben, kieskeurige eetlust) (138, 139).

Andere hier mee verband houdende symptomen zijn o.a. terugkerende aften, periodieke koorts, hoofdpijn (waaronder migraine), erger wordende duizeligheid, spierpijn en bijholteontsteking, en ofwel verstopping of diarree. Huidtesten bij mensen met vertraagde maag-darmovergevoeligheden zijn meestal negatief. Als vertraagde overgevoeligheden voor eiwitten in voedsel niet op de juiste manier worden aangepakt, kunnen zij elke verbetering via normaalgesproken effectieve behandelingen in de weg staan.

Er moet een anamnese worden afgenomen van vermoedelijke voedselintoleranties. Als de specifieke symptomen die hierboven staan beschreven aanwezig zijn en er een vermoeden is van een intolerantie voor bepaald voedsel, kan een streng eliminatiedieet worden gevolgd, waarbij het verdachte voedsel 2 tot 4 weken wordt vermeden. Als het eerste voedsel dat op basis van de anamnese verwijderd is uit het dieet, de schuldige is, en het eliminatiedieet streng genoeg is, beginnen de darmsymptomen doorgaans na 10-14 dagen af te nemen (soms eerder). Als allergische personen het voedsel dat problemen veroorzaakt uit hun dieet hebben geschrapt en hier daarna onopzettelijk opnieuw aan worden blootgesteld, keren hun symptomen terug. Deze terugkeer maakt de diagnose sterker. Bij aanhoudende buiksymptomen is het goed een maag-darmspecialist te raadplegen.

Allergieën

Allergieën komen vaker voor bij jonge ME/CVS-patiënten dan bij verder gezonde jongeren en zijn vaak al voor het begin van ME/CVS aanwezig (140). In tegenstelling tot de niet-IgE-gemedieerde allergieën (zie “Maag- en darmproblemen”), worden IgE-gemedieerde allergieën gekenmerkt door het onmiddellijk optreden van allergische symptomen, waaronder een piepende ademhaling, jeuk, huiduitslag, opzwellen van de lip en de tong, en ernstiger kenmerken van anafylaxie. Huidtesten en RAST-bloedtesten hebben bij personen met IgE-gemedieerde allergieën afwijkende waarden. Er kan ook sprake zijn van het mestcel-activatiesyndroom (MCAS).

Het belang van MCAS is in het verleden waarschijnlijk ondergewaardeerd. De symptomen zijn o.a.: vermoeidheid, een licht gevoel in het hoofd, rood worden van het gezicht, huiduitslag, jeuk, netelroos, pijn in botten en spieren, misselijkheid, overgeven, buikpijn, diarree, hersenmist, migraine en intolerantie voor meerdere medicijnen (141, 142). Hypermobiliteit van de gewrichten wordt ook in verband gebracht met MCAS en ook een subgroep van POTS-patiënten heeft MCAS (143). Een aantal van deze symptomen vertonen een overlap met de symptomen van ME/CVS. In recent onderzoek is bij personen met POTS, hypermobiliteit en atopische aandoeningen, een erfelijke verhoging van tryptase aan het licht gebracht (een enzym dat wordt afgegeven na mestcelactivatie) (144). Bij personen met de diagnose ME/CVS, die de symptomen melden die hierboven staan opgesomd, zouden artsen sneller moeten denken aan MCAS. MCAS wordt behandeld met antihistamine en met medicijnen om de mestcelmembranen te stabiliseren, zoals cromolyn, quercetin en de leukotriëne receptorantagonisten zafirlukast en montelukast. Er zijn een aantal gedetailleerde overzichten beschikbaar van de klinische kenmerken, diagnostische testen en behandelingen van MCAS (141-143, 145).

Neuro-anatomische afwijkingen

In sommige rapporten wordt een overlap aangetoond tussen de symptomen van ME/CVS en anatomische afwijkingen zoals Chiari 1-misvormingen, aangeboren cervicale stenose (vernauwing in de nek), nekinstabiliteit, vastzittende ruggengraat, en neuro-vasculair compressiesyndroom (schoudergordelsyndroom) (146, 147). Al deze aandoeningen bij elkaar vertegenwoordigen een zeer klein percentage van de ME/CVS-patiënten, maar de mate waarin deze voorkomen kan hoger zijn onder ernstiger zieke patiënten of onder degenen die niet reageren op de gebruikelijke behandelingen. Symptomen van deze verschillende afwijkingen zijn o.a.: hoofdpijn vanuit de nek, die erger wordt door de nek te buigen of uit te strekken, te hoesten, of in te spannen, pijn in rug en benen, problemen met slikken, zwakte, coördinatieproblemen, gevoelloosheid in het gezicht en in de ledematen en/of vaak plassen. Bij een neurologisch onderzoek kunnen de volgende klachten naar voren komen: nystagmus (een oogbewegingsafwijking), dubbelzien, afwezigheid van de kokhalsreflex, hyperreflexie (zeer versterkte reflexen) en verminderd gevoel in het bekken en de onderste ledematen. Bij personen met duidelijk aanwezige symptomen waaronder hoofdpijn, moet met onderzoek een te hoge of een te lage bloeddruk in de hersenen worden uitgesloten. Het is goed om een neuroloog te raadplegen.

Mond- en tandproblemen

Tandheelkundige en kaakproblemen komen bij veel jonge mensen met ME/CVS voor, maar worden vaak verwaarloosd omdat de jonge patiënt te ziek is om naar de tandarts te gaan. Herstellen van tandheelkundige problemen kan de algehele gezondheid verbeteren. Vaak gemelde problemen zijn xerostomie (droge mond), gaatjes, parodontale aandoeningen, tandenknarsen, temporomandibulaire disfunctie (TMD, aandoening aan het kaakgewricht) en problemen met verstandskiezen.

Een bezoek aan de tandarts kan stressvol zijn, tot aanhoudend ongemak en ernstige vermoeidheid leiden, en het herstel kan lang duren. Sommige jonge patiënten met ME/CVS en orthostatische problemen kunnen het langdurig zitten in de tandartsstoel niet verdragen, en ook hebben jonge patiënten er soms moeite mee om hun mond gedurende de hele behandeling open te houden.

Tijdens tandheelkundige behandelingen kan het ongemak zo klein mogelijk worden gemaakt door een hulpmiddel te gebruiken om de mond open te houden, in het kleinste formaat dat effectief is. Tandartsen zouden ook kennis moeten hebben van OI en erop voorbereid moeten zijn dat patiënten zouden kunnen flauwvallen. Bij het inplannen van uitgebreidere tandheelkundige behandelingen zou genoeg tijd moeten zitten tussen de behandelingen om te kunnen herstellen van vermoeidheid.

Een droge mond kan op zichzelf bestaan, het gevolg zijn van medicijnen of van bijkomende aandoeningen. Het kan leiden tot steeds meer tandbederf, verergering van parodontale aandoeningen of tot orale candidiasis (spruw). Het wordt normaalgesproken behandeld door de vochtigheid in de mond te verhogen met regelmatige vloeistofinname, fluoride-supplementen voor thuisgebuik en professionele tandheelkundige preventiezorg.

Behandelingen tegen gaatjes en parodontale aandoeningen gaat op de normale tandheelkundige manier. Tegen patiënten die bezorgd zijn over amalgaamvullingen (kwik), kunnen we zeggen dat alle wetenschappelijke/tandheelkundige organisaties de veiligheid van amalgaam ondersteunen.

Plaatselijke verdoving tegen pijn bij tandheelkundige behandelingen wordt goed verdragen, maar veel jonge patiënten met ME/CVS en bijkomende OI kunnen ernstige bijwerkingen (flauwvallen) ontwikkelen als er adrenaline is toegevoegd aan het plaatselijk verdovingsmiddel. Bij deze patiënten kan een plaatselijk verdovingsmiddel gebruikt worden zonder adrenaline. Als een verdovingsmiddel met toegevoegde adrenaline vereist is, zou dit met voorzichtigheid moeten worden toegediend.

Aandoeningen aan het kaakgewricht (TMD) en bruxisme (tandenknarsen) komen vaker voor bij ME/CVS-patiënten dan bij de bevolking in het algemeen en hypermobiliteit samen met ME/CVS is een risicofactor. Tandenknarsen leidt vaak tot verlies van de structuur van tanden en kan TMD verergeren. Deze aandoeningen kunnen aanzienlijke kaakgewrichtspijn en/of hoofdpijn veroorzaken, en moeten bij ME/CVS-patiënten worden overwogen in de differentiële diagnose van hoofdpijn. Voor tandenknarsen kan een bitje worden voorgeschreven om het gebit te beschermen en om de TMD-symptomen te verlichten.

Over het algemeen is men voorzichtig met de behandeling van problemen met verstandskiezen bij jonge ME/CVS-patiënten. Verstandskiezen die nog geen problemen geven en niet lijken door te komen, of genoeg ruimte hebben om op de juiste manier door te komen, worden onder controle gehouden. Als de kiezen gedeeltelijk zijn doorgekomen, klachten veroorzaken en/of de bestaande mondgezondheid aantasten (of zouden kunnen aantasten) worden de verstandskiezen meestal verwijderd. Hoeveel invloed het verwijderen van kiezen op de patiënt heeft, houdt verband met de moeite die het kost ze eruit te trekken. Voor patiënten die veel last hebben van lange, moeilijke behandelingen met eventueel een infuus of algehele verdoving, waarbij een aanzienlijke hersteltijd wordt verwacht, adviseren wij een voorzichtige benadering. Elk geval moet individueel beoordeeld worden.

Onderwerpen die speciale klinische aandacht verdienen

Ernstig zieke en zeer ernstig zieke jonge patiënten

Sommige jonge ME/CVS-patiënten zijn ernstig ziek en afhankelijk van een rolstoel, aan huis gebonden of bedlegerig, soms maanden- of jarenlang. Velen zijn te zwak om naar de dokterspraktijk gebracht te worden. Als een bezoek aan de eerste hulp van een ziekenhuis nodig is, kan dit leiden tot ernstige post-inspannings klachten. Er zijn nauwelijks gegevens over de kenmerken van deze groep gepubliceerd. Onze artsen schatten dat ongeveer 5-10% van de patiënten op enig moment tijdens de ziekte ernstig ziek, en 2-5% zeer ernstig ziek en bedlegerig zijn, maar er zijn geen onderzoeken gedaan die deze aantallen hebben bevestigd. Het ziekteverloop van de ernstige vorm van de ziekte is onvoorspelbaar. Veel ernstig zieke jonge patiënten vertonen wel een wisselende mate van verbetering in de loop van de tijd en sommigen slagen er in om weer volledig actief te zijn. Een klein aantal blijft ernstig ziek.

Ernstig zieke jonge patiënten zijn vaak moeilijk te behandelen en hebben vaak ook weinig hulp gekregen van de medische beroepsgroep. Zij kunnen sociaal geïsoleerd zijn en lopen vaak tegen ongeloof aan over de realiteit van hun ziekte van de kant van familieleden, schoolpersoneel, maatschappelijk werkers en artsen. Zij hebben veel behoefte aan praktische hulp, emotionele steun en troost. Naast medische begeleiding hebben ze wellicht ook steun nodig van thuiszorg en thuishulp, waarbij een zorgverlener de zorg coördineert. De verzorgers van de patiënt zouden ook steun nodig kunnen hebben. Zij worden zwaar belast en hebben soms baat bij counseling.

Een belangrijk onderdeel van de behandeling is om bij de jonge patiënt en de verzorgers vertrouwen te winnen door hen ervan te verzekeren dat de ziekte is erkend als een lichamelijke ziekte, dat deze erg serieus wordt genomen, dat de autonomie van de jonge patiënt gerespecteerd zal worden, dat alle behandelingsopties die worden aangeboden volledig besproken zullen worden met de patiënt en de verzorgers, en dat de patiënt eerst moet instemmen met een behandeling voordat die wordt toegepast. De patiënt kan worden gerustgesteld door te vertellen dat verbetering gebruikelijk is, zelfs als dit maanden of jaren in beslag neemt, en dat volledig herstel mogelijk is, maar niet gegarandeerd kan worden.

Zeer ernstig zieke patiënten

Aan het uiterste eind van het ziektespectrum bevinden zich de zeer ernstig zieke patiënten. Zulke patiënten zijn gelukkig relatief zeldzaam. Als gevolg daarvan kan de gemiddelde arts nogal onvoorbereid zijn als hij/zij te maken krijgt met een patiënt die zo extreem ziek is door ME/CVS. Deze jonge patiënten bevinden zich in een buitengewoon onprettige situatie. Niet alleen zijn de symptomen op zich al erg vervelend, maar de patiënt voelt zich vaak ook nog hulpeloos en bang en is volledig afhankelijk van zijn/haar verzorgers.

Klinische kenmerken van de zeer ernstig zieken kunnen o.a. zijn:

- Een zeer hoge mate van ernst van de symptomen.
- Bedlegerig, met ernstige zwakte.
- Erge pijn in het lichaam, en hyperesthesie (overgevoeligheid).
- Duidelijke gevoeligheid voor geluid, licht, aanraking, geuren, sommige voedingsmiddelen, en/of medicijnen.
- Hypersomnolentie (overmatige slaperigheid) in de beginfase.

- Ernstige misselijkheid, moeite met slikken, zo nu en dan sondevoeding nodig hebben.
- Problemen om bij het toilet te komen, een fles, po, luiers en/of blaaskatheter nodig hebben.
- Moeite om duidelijk hun behoeften over te brengen aan een zorgverlener, door spraakproblemen of uitputting.
- Ernstige beperkingen van de mentale activiteit, waaronder beperkingen van het korte-termijngeheugen.
- Ernstige OI, soms zelfs niet kunnen zitten in bed.
- Moeite met in bed gewassen te worden door de hyperesthesie.
- Emotionele veranderingen die bijkomend zijn: patiënten kunnen erg bang zijn en worstelen met gevoelens van frustratie, wanhoop en boosheid.
- Vitamine D-tekort bij aan huis gebonden patiënten en langdurige bedrust kan leiden tot osteopenie (afname van botmassa).

Behandeling van zeer ernstig zieken

Ons advies is gebaseerd op klinische ervaring, omdat er weinig literatuur is over dit onderwerp. In de ideale situatie zou één arts verantwoordelijkheid op zich moeten nemen voor de zorg voor de patiënt tijdens het ernstige stadium van de ziekte. Als de patiënt thuis wordt verzorgd, zijn huisbezoeken noodzakelijk. Verder advies kan ook plaatsvinden via telefonische consulten of e-mail. Als de patiënt vanaf het begin van de ziekte zeer ernstig ziek is, is allereerst bevestiging van de diagnose noodzakelijk. Als er een duidelijke achteruitgang is bij een matig ernstig zieke patiënt, zou de arts andere ziekten moeten uitsluiten. Het kan goed zijn te overleggen met artsen van andere disciplines die bekend zijn met ME/CVS. Terwijl de arts altijd optimistisch moet blijven, kan het zijn dat hij/zij uiteindelijk de aanhoudende ernst van de ziekte moet accepteren. Ook de patiënt en zijn/haar familie zouden hun verwachtingen moeten aanpassen naar zeer bescheiden niveaus. Hoewel er opties zijn voor behandeling (zie onder), zijn de resultaten wisselend. Daarom zouden doelen of voorspellingen van herstel moeten worden vermeden.

De twee beste omgevingen waarin gezorgd kan worden voor zeer ernstig zieke patiënten zijn (a) thuis en (b) in een instelling waar langdurige ondersteunende zorg en symptoomverlichting prioriteit is en waar het personeel bekend is met de ziekte. Vanwege lawaai en drukte is een algemeen ziekenhuis waarschijnlijk niet geschikt. Echter, als de zorg in een algemeen ziekenhuis noodzakelijk wordt, zou geprobeerd moeten worden een instelling te vinden waar de patiënt op een zeer rustige locatie verpleegd kan worden. Wij willen ervoor waarschuwen dat goedbedoelde pogingen van ziekenhuispersoneel tot een snelle “revalidatie” (de jonge patiënt dwingen zijn/haar activiteiten te snel te vergroten) kan leiden tot ernstige achteruitgang.

Degenen die het beste kunnen zorgen voor de jonge patiënt zijn meestal de ouders. Als de patiënt in een instelling moet worden opgenomen, zou geprobeerd moeten worden om een of twee persoonlijke verpleegkundigen toe te wijzen aan de patiënt.

Richtlijnen voor behandeling en beheersing van de ziekte

- Bescherm de patiënt tegen onnodige lichamelijke, cognitieve en emotionele stress.
- Zorg voor een zeer stille omgeving met eventueel een verduisterde kamer.

- Als de patiënt een oogmasker gebruikt kan de arts de patiënt bij laag omgevingslicht onderzoeken.
- Zorg voor voldoende vloeistof en voeding door vroegtijdig over te schakelen naar sondevoeding.
- Zorg voor algemene verpleegkundige zorg, zoals voorzichtige hulp bij het zich omkeren, verzorging van de huid en naar het toilet gaan; luiers kunnen noodzakelijk zijn.
- Voorkom trombose door passieve fysiotherapie.

Er is meer gedetailleerde informatie over verdere behandeling beschikbaar (148).

Behandeling van symptomen

Medicatie zou beperkt moeten worden tot dat wat absoluut noodzakelijk is en in het begin voorgeschreven moeten worden in zeer lage doseringen, die dan langzaam kunnen worden verhoogd als ze verdragen worden.

- Verstrek royaal pijnmedicatie (waaronder opiaten, als dit noodzakelijk is).
- Behandel problemen zoals migraine, menstruatiepijn en orthostatische symptomen.
- Overweeg vitamine D-supplementen vanwege het gebrek aan zonlicht.
- Overweeg in zeldzame gevallen bij patiënten die langdurig aan bed gebonden zijn bisfosfonaten om osteoporose te voorkomen.

Behandelopties

- In twee gerandomiseerde onderzoeken is enig voordeel aangetoond van een behandeling met immunoglobuline (zie “Ondersteuning van het immuunsysteem”). Het kan intraveneus of intramusculair (IM) worden toegediend. De IM-injectie kan pijnlijk zijn.
- Regelmatig gebruik van een infuus met zoutoplossing kan helpen (“zie Orthostatische intolerantie”).

Prognose van zeer ernstige ME/CVS

Er is geen literatuur gepubliceerd over de prognose bij zeer ernstig zieke jonge ME/CVS-patiënten. Uit één vervolgonderzoek gedurende een periode van 7-10 jaar, met 24 jonge patiënten met ernstige ME/CVS, bleek dat 7 van hen ernstig ziek bleven, 15 verbeterden en niet langer in de categorie “ernstig ziek” thuishoorden en 2 patiënten waren hersteld (149).

Activiteiten voor de aan huis gebonden patiënt

Cognitieve gedragstherapie (CGT) en graduele oefentherapie (*graded exercise therapie*, GET) worden soms bij milde en matige ME/CVS aangeprezen, maar er is geen bewijs dat ze van therapeutische waarde zijn bij zeer ernstig zieke patiënten. Inflexibele, vooraf bepaalde GET is vaak schadelijk en leidt bij ernstig zieken tot verergering van de symptomen. Maar beweging is wel belangrijk om stijfheid te verminderen, het bewegingsbereik (*Range of Motion*) in stand te houden en contracturen (blijvende verkorting of samentrekking van een spier) te voorkomen. Bij zeer ernstig getroffen patiënten die bedlegerig zijn, is beweging beperkt tot de activiteiten van het dagelijks leven die verdragen worden. Voor degenen die geen aanraking kunnen verdragen, kan een kundige fysiotherapeut voorzichtige, passieve

beweeglijkheidsoefeningen en rekoefeningen toepassen gedurende korte periodes (1 minuut gevolgd door rust).

Elke toename van activiteit, waaronder zich verplaatsen in bed, moet door de jonge patiënt zelf worden bepaald. Als dit mogelijk is, kan het geleidelijk oppakken van sommige activiteiten van het dagelijks leven worden aangemoedigd, maar de patiënt moet hier niet toe worden gedwongen. Orthostatische symptomen moeten misschien eerst worden behandeld zodat de patiënt langer rechtop kan zitten. Zelfs als de patiënt rechtop kan zitten, is activiteit/fysiotherapie meestal gemakkelijker als hij/zij ligt. Als de patiënt het kan verdragen om buiten het bed in een stoel te zitten, is dit een teken van verdere vooruitgang. Als de patiënt zo veel beter is dat staan mogelijk is, kan een klein stukje lopen, een paar minuten per dag, worden uitgeprobeerd. Elk activiteitenprogramma zou ernstig zieke patiënten moeten toestaan hun eigen tempo te bepalen en binnen hun energie-envelop te blijven, hoe klein die ook is.

De effecten van ME/CVS op het gezin

Een kind of jongere met ME/CVS vormt voor het hele gezin een uitdaging. De uitdagingen waar zij mee te maken krijgen zijn vergelijkbaar met die voor gezinnen of kinderen met andere chronische ziekten zoals leukemie of jeugdreuma, maar dan met bijkomende uitdagingen als wijdverspreid ongeloof in de realiteit van de ziekte, het alles doordringende sociale stigma dat gepaard gaat met een diagnose van ME/CVS en het feit dat er zo weinig zorgprofessionals kennis hebben over ME/CVS.

Onze ervaring is dat de meerderheid van de gezinnen gebruik maakt van hun sterke kanten. De ouders zijn meestal goed in staat om de noodzakelijke zorg te bieden, en broers en zussen leren omgaan met de verminderde aandacht van de ouders. Wanneer gezinnen goed omgaan met de ziekte van hun kind wordt het risico van emotionele schade voor broers en zussen zo klein mogelijk.

Er kunnen problemen ontstaan als gezinsleden slecht zijn geïnformeerd over de ziekte, als zij niet geloven dat de jonge patiënt echt een lichamelijke ziekte heeft, als een ouder moet stoppen met werken om te kunnen zorgen voor de zieke jongere, als er slechts één ouder is en de jonge patiënt te ziek is om naar school te gaan en alleen thuis moet worden gelaten, of als de school niet mee wil of kan werken aan passend onderwijs voor de patiënt. Evenals bij andere chronische ziekten kunnen vooraf bestaande relatieproblemen worden verergerd door de stress van het omgaan met een ziek kind. Soms leidt ongeloof in de realiteit van de ziekte van het kind ertoe dat de ouder zonder ouderlijk gezag bij de sociale instanties aangeeft dat de andere ouder, met het ouderlijk gezag, mogelijk het kind verwaarloost of dat er sprake is van een nagebootste stoornis/syndroom van Münchhausen by proxy. Verdere familieleden die niet geloven in de ziekte kunnen ook problemen veroorzaken, zelfs van een afstand.

In onderzoek is aangetoond dat de broers en zussen van jonge ME/CVS-patiënten angstiger zijn dan normale jongeren. Broers en zussen gaven aan dat factoren die een negatieve invloed hebben op hun leven gebrek aan kennis over de ziekte zijn, verandering in hun rol in het gezin, gebrek aan communicatie binnen het gezin, nieuwe beperkingen die op het gezinsleven worden gelegd, verandering van aandacht van de ouders, een emotionele reactie op het hebben van een zieke broer of zus, en het sociale stigma van het hebben van een broer of zus met ME/CVS. Communicatie binnen het gezin, sociale steun en extra activiteiten vonden zij een positieve invloed hebben (150).

Nuttige strategieën om het gezin te ondersteunen kunnen o.a. zijn:

- Betrokkenheid van beide ouders bij onderzoek en behandeling van de patiënt.
- Het voorlichten van de naaste familie over de ziekte en ervoor zorgen dat broers en zussen informatie krijgen die past bij hun leeftijd.
- Zorgen dat verdere familieleden ook informatie kunnen krijgen over ME/CVS, met als doel het bevorderen van steun voor het kerngezin.
- Het aanmoedigen van communicatie tussen gezinsleden over de behandeling van de ziekte en het omgaan met de ziekte.
- De behandelend arts laten dienen als een belangenbehartiger voor de patiënt bij zijn/haar school.

Inentingen

De meeste jonge ME/CVS-patiënten verdragen de normale inentingen. Inenting tegen het humaan papillomavirus en hepatitis B zijn belangrijk voor de gezondheid op de lange termijn. Jaarlijkse inenting tegen griep kan de ernstige terugval voorkomen die na een griep kan ontstaan. Wanneer mogelijk zou de griepprik moeten worden toegediend als de patiënt zich relatief goed voelt en deze zou moeten worden gevolgd door 2-3 dagen rust. Terugval na inenting is wel gemeld, maar komt niet vaak voor. Inenting van andere familieleden kan ook helpen om de patiënt te beschermen.

Overwegingen met betrekking tot operaties

Over het algemeen verdragen jonge ME/CVS-patiënten die operaties nodig hebben anesthesie goed. Voorafgaand zou met de chirurg en de anesthesioloog/anesthesist de ziekte zelf en problemen zoals OI, pijnbestrijding en een mogelijk verlengde hersteltijd besproken moeten worden. Verdere aanbevelingen worden gegeven in Appendix F.

Onderwijs

ME/CVS is de meest voorkomende oorzaak van langdurige schoolafwezigheid door ziekte (9, 13-16) en niet-gediagnosticeerde ME/CVS is ook vaak een oorzaak van weinig aanwezigheid op school. De afwezigheid van school is meestal te wijten aan slecht lichamelijk en cognitief functioneren.

Soms is een goed geïnformeerde leerkracht of schoolverpleegkundige de eerste die de ziekte bij een leerling met niet-gediagnosticeerde ME/CVS vermoedt. Maar sommige leerkrachten hebben weinig kennis over ME/CVS en zien de ziekte als een gedragsprobleem (151).

Leerkrachten, schoolverpleegkundigen en onderwijsambtenaren moeten worden voorgelicht over ME/CVS en over hoe deze ziekte jonge mensen en hun scholing beïnvloedt. In Appendix D is een informatieblad opgenomen met informatie over de ziekte en de invloed ervan op onderwijs.

Het is handig als het schoolpersoneel zich bewust is van het volgende. De ziekte is erg onvoorspelbaar. Symptomen variëren sterk tussen patiënten onderling en nemen toe en nemen af. Er kunnen grote schommelingen optreden in de ernst van de ziekte, wat planning en schoolaanwezigheid tot een uitdaging maakt. Sommige leerlingen zijn in staat om elke dag naar school te gaan, anderen kunnen slechts een deeltijdschema volhouden, terwijl weer

anderen aan huis gebonden of bedlegerig zijn. In het begin van hun ziekte zijn leerlingen soms te ziek om naar school te gaan en deze situatie kan dan maanden of jaren aanhouden. Soms kan een leerling die wel naar school gaat en waarmee het de ene dag goed lijkt te gaan, het de volgende dag niet meer redden om naar school te gaan, wat dan een aantal weken kan duren. Ook zijn er leerlingen die in het begin van de week wel naar school kunnen gaan, maar donderdag of vrijdag niet volhouden. Een veel voorkomend patroon van afwezigheid is dat leerlingen met ME/CVS na de zomervakantie de schoolperiode enthousiast beginnen, maar de toegenomen activiteit die nodig is om hun schoolschema te blijven volgen niet kunnen volhouden. Hun "batterij raakt leeg" en dit kan tot een langere afwezigheid van school leiden. Dit kan vermoedens van spijbelen of schoolweigering oproepen bij het schoolpersoneel, maar meestal wil de leerling wel naar school, maar is er gewoon te ziek voor.

Het belang van onderwijs

Het kan zijn dat de arts een actieve rol moet gaan spelen in het ondersteunen van jonge mensen met ME/CVS en ervoor moet gaan zorgen dat zij onderwijs ontvangen dat passend is voor hun lichamelijke toestand. Als jonge mensen met ME/CVS op de lange termijn worden gevolgd, blijkt dat betrokkenheid bij onderwijs van groot belang is bij het verbeteren van hun functioneren, ongeacht of zij nu wel of niet herstellen (23, 42). Leerlingen kunnen gedemoraliseerd raken als hen wordt gevraagd om van school te gaan. Onderwijs helpt leerlingen om hun ambities te vervullen en helpt met het ontwikkelen van belangrijke aspecten van hun leven, zoals sociale contacten met hun leeftijdgenoten (152). Het vergoot de mogelijkheden voor een beroep in het latere leven. Werk dat weinig opleiding vraagt is vaak lichamelijk veeleisender. Hoewel leerlingen met ME/CVS cognitieve problemen hebben en verminderde energiereserves, kunnen ze meestal wel verstandelijk redeneren en zijn ze vaak in staat om net als hun leeftijdgenoten colleges te volgen, op voorwaarde dat het aantal colleges dat ze volgen sterk wordt beperkt (153).

Relatie tussen school, leerling, gezin en de behandelend arts

Bij de regelmatige afspraken met de jonge patiënt zou de arts moeten vragen hoe het op school gaat. Belangrijk is ook een idee te krijgen van de relatie tussen de jongere, zijn/haar ouders en de school. Veel gezinnen hebben een lange en ingewikkelde route afgelegd naar een diagnose en de jonge patiënt kan maanden of jaren achterlopen op school tegen de tijd dat de diagnose er is. De jonge patiënt en de ouders ervaren het omgaan met de school vaak als erg stressvol, vooral wanneer zij op ongeloof stuiten bij leerkrachten, andere ouders en de klasgenoten van de jonge patiënt (153). Wat de stress nog vergroot, is dat de ouders de schoolprestaties van hun kind achteruit zien gaan en ze bang zijn dat hun kind geen goede opleiding zal kunnen volgen die uiteindelijk leidt tot werk en een onafhankelijk leven. Veel ouders moeten hun eigen levens en/of carrières "on hold" zetten om thuis te kunnen zorgen voor hun kind. Als beide ouders moeten werken kan dit problemen opleveren voor de jonge patiënt die alleen thuis is.

Leerlingen die begripvolle leraren hebben, een flexibel programma, en hulp van mensen die hen goed gezind zijn, hebben vaak minder hulp nodig van medische en psychologische professionals. Scholen verschillen onderling in hun reactie op een leerling met ME/CVS. Sommige scholen werken vanaf het begin goed mee, terwijl andere de diagnose afwijzen, brieven van de behandelende arts negeren, de aanbevelingen van de arts niet opvolgen en zelfs vijandig kunnen worden. Weer andere scholen lijken het eens te zijn met de aanbevelingen, maar voeren die vervolgens nooit uit. Er zijn scholen die proberen om een aan

huis gebonden leerling met ME/CVS te vroeg naar school te laten terugkeren, om zo geld te besparen op diensten als thuisonderwijs. Sommige opleiders zien ME/CVS als een gedragsprobleem en er zijn gevallen bekend waarin ze een juridische procedure zijn gestart omdat ze ten onrechte geloofden dat de schoolafwezigheid bij een leerling met ME/CVS een psychologische oorzaak had, zoals schoolweigering, of de extreem zeldzame aandoening van een nagebootste stoornis (Münchhausen by proxy). Als gevolg hiervan zijn jonge ME/CVS-patiënten die ernstig ziek waren uit de zorg van hun ouders weggehaald, soms jarenlang.

Symptomen van ME/CVS en hun invloed op het leerproces

Verschillende symptomen van ME/CVS beïnvloeden het vermogen van de leerling om te leren. De meeste leerlingen hebben duidelijke cognitieve problemen (vaak beschreven als "brainfog"), zelfs als zij minder ernstig ziek zijn. Leerlingen hebben last van mentale verwarring, vergeetachtigheid, moeite met concentreren, een korte concentratiespanne en een langzamere mentale verwerkingssnelheid. Het werkgeheugen is vaak aanzienlijk verminderd en leerlingen zijn vaak sneller afgeleid, wat kan worden verergerd door lawaai in het klaslokaal (85-87). IQ-scores kunnen lager zijn dan de scores van gezonde leeftijdgenoten (154). Cognitieve problemen lijken soms erg op die bij ADHD zonder hyperactiviteit (ADD). Voor leerlingen die ernstiger ziek zijn, zijn de cognitieve problemen erg beperkend. In het algemeen kunnen leerlingen die aan huis gebonden zijn maximaal één of twee belangrijke vakken aan. Hoewel het niet gemakkelijk is en serieuze toewijding vereist, kan het voltooien van schoolwerk de leerling het gevoel geven dat hij/zij een belangrijke prestatie heeft geleverd. De aan huis gebonden leerling heeft over het algemeen regelmatig hulp nodig van iemand zoals een leerkracht die op huisbezoek komt of thuis les geeft.

Leerlingen met ME/CVS zijn vaak niet in staat om simpele wiskundige berekeningen te maken. Het kan zijn dat ze prima de stappen doorlopen om een ingewikkelde som correct op te lossen, maar toch foutjes maken in simpele optel-, aftrek of vermenigvuldigsommen. Leerkrachten moeten zich bij het beoordelen van toetsen bewust zijn van dit probleem (153).

Veel jonge mensen met ME/CVS hebben ook orthostatische intolerantie. Leerkrachten moeten zich realiseren dat het voor deze leerlingen lastig is om langere periodes te staan of zelfs te zitten. Deze leerlingen zouden tijdens de lessen rond moeten kunnen lopen. Zij zouden ook toestemming moeten krijgen drankjes en zoute tussendoortjes te nuttigen, vooral tijdens toetsen. Soms zijn ze lichamelijk niet in staat om lange examens in een keer te voltooien.

Terugkeren naar school na een lange afwezigheid zou lastig kunnen zijn. Het kan zijn dat de ziekte begon net op het moment dat de leerling naar een nieuwe school moest, en dat betekent dat de leerling niet bekend is met hoe het allemaal werkt op die school. De leerling zou ook het contact kunnen zijn kwijtgeraakt met zijn/haar leeftijdgenoten. Als de leerling ver moet reizen naar school is dit zeer vermoeiend. Met deze situatie moet met begrip en geduld worden omgegaan.

Rooster

Leerlingen met ME/CVS hebben vaak een voor hen op maat gemaakt rooster nodig. De procedures die gelden voor leerlingen om hulp te krijgen bij hun beperkingen variëren sterk van plaats tot plaats en vallen buiten de reikwijdte van deze handleiding.

In een ideale situatie worden jongeren met ME/CVS geëvalueerd en wordt er vervolgens een onderwijskundig plan ontwikkeld door de school in overleg met de leerling, de ouders en de arts van de leerling. Normaalgesproken worden neuropsychologische testen voor het onderzoeken van de cognitieve klachten van ME/CVS niet aanbevolen, om verschillende redenen. Ten eerste verdragen ME/CVS-patiënten testen vaak niet op het moment dat zij het meest last hebben van de klachten en de cognitieve problemen geïdentificeerd kunnen worden. Als zij worden getest op een relatief goede dag, hebben ze wellicht geen scores die verschillen van gezonde personen. Ten tweede zijn neurologische testen bij jongeren met ME/CVS vaak alleen afwijkend als er in de onderzochte groep patiënten zitten die meer last zeggen te hebben van aandachts- en geheugenproblemen (85, 86), of als er ook andere fysiologische uitdagingen bijkomen zoals de kanteltafeltest (50, 56). Ten derde wordt dit soort testen vaak niet vergoed door de verzekering en kunnen duur zijn. Praktisch gezien zorgt een dergelijke test vaak niet voor een verandering in de voorgestelde oplossing, die meestal neerkomt op het verminderen van de studielast.

Omdat de ernst van de symptomen bij ME/CVS sterk varieert, zouden artsen als dat mogelijk is specifieke aanpassingen aan het onderwijs moeten aanbevelen (zie onder) die passen bij de ernst van de symptomen. In Appendix E staat een voorbeeld van een artsenbrief die kan worden gebruikt tijdens het evaluatieproces.

Regelmatige communicatie met de school is behulpzaam. Een extra briefje van de dokter, die aan de ouders kan worden meegegeven, kan de school bijvoorbeeld vooraf waarschuwen dat een verandering in medicatie een negatief effect kan hebben op het vermogen van de leerling om te functioneren binnen de voorzieningen van zijn/haar onderwijsplan. Wanneer de arts door leerkrachten en schoolpersoneel gezien wordt als een partner en een waardevolle hulpbron, kan de ondersteunende aanpak bij de leerling met ME/CVS tot betere resultaten leiden.

Onderwijskundige aanpassingen

De volgende punten worden aanbevolen, afhankelijk van de lichamelijke toestand van de leerling:

Op school:

- Eén persoon die is aangewezen als enige contactpersoon voor zowel ouders als leerkrachten.
- Een verkorte schooldag /-week; de leerling kan bijvoorbeeld laat beginnen, vroeg weggaan, slechts een gedeelte van de dag en/of 2 of 3 dagen per week naar school gaan; leerlingen met omgedraaid dag/nachtritme zijn wellicht niet in staat ’s ochtends lessen bij te wonen.
- Een vermindering van de studielast en flexibele planning, waarbij alleen lessen in geselecteerde onderwerpen worden bijgewoond.
- Een stille plek om te rusten als de vermoeidheid voor leerling of leerkracht duidelijk is.
- Gebruik van de lift om op verschillende verdiepingen te kunnen komen.
- Ontheffing voor of aanpassing van de sportactiviteiten.
- Biedt lessen thuis aan of onderwijs op afstand voor leerlingen die gedeeltelijk of volledig aan huis gebonden zijn.

In het lokaal:

- Verstrek twee setjes tekstboeken – één voor school en één voor thuis.

- Maak gebruik van een buddy-systeem, zodat iemand aantekeningen kan maken in de klas, sta het opnemen van lessen toe en/of geef de leerling een samenvatting van de gegeven lessen.
- Sta het gebruik van elektronica toe zoals een laptop of tablet en sta toe dat werk online wordt afgemaakt en ingediend.
- Sta een leerling met orthostatische intolerantie toe om tijdens de lessen door de klas te lopen.
- Sta zoute tussendoortjes toe en een fles water om in de klas te gebruiken, met name tijdens lange toetsen.
- Verstrek zelfstudie- of thuisstudielessen voor gemist werk of als de leerling te ziek is om naar school te komen.

Opdrachten/toetsen

- Sta flexibiliteit toe bij opdrachten en deadlines en pas het aantal opdrachten aan die moeten worden voltooid.
- Het kan nodig zijn de tijd voor toetsen aanzienlijk te verlengen en ook opdrachten op een ander tijdstip op de dag mogelijk te maken, afhankelijk van de tijd waarop de leerling het best functioneert.
- Toetsen/eindexamens zouden moeten worden verdeeld over meerdere dagen en/of sessies met beschikbaarheid van water en snacks.

Sport

Symptomen van ME/CVS nemen vaak toe na lichamelijke inspanning. Sommige leerlingen kunnen misschien wel deelnemen aan een korte lichamelijke activiteit, maar niet aan een activiteit die uithoudingsvermogen vereist. De leerling moet zelf kunnen herkennen wanneer bij hem/haar de vermoeidheid begint en de leerkracht informeren. Wanneer dit gebeurt *moet* de leerling stoppen en rusten. De leerling kan wel willen doorgaan, maar het niet stoppen en rusten als de vermoeidheid begint toe te nemen leidt vaak tot een ernstige en langdurige terugval in symptomen. Leerlingen met ME/CVS mogen nooit onder druk worden gezet om over hun grenzen te gaan.

Sociale ontwikkeling

Het klaslokaal en de aula van de school zijn mogelijk de enige plekken waar de leerling met ME/CVS om kan gaan met zijn/haar leeftijdgenoten. Dit zou moeten worden gefaciliteerd waar mogelijk (152, 153). Meedoen aan buitenschoolse activiteiten is ook vanwege sociale redenen belangrijk. Leerlingen die niet in staat zijn om naar school te gaan voelen zich thuis vaak geïsoleerd en missen hun vrienden.

Bijdragen van de auteurs

De tekst van deze publicatie kwam tot stand in onderling overleg tussen alle auteurs, en alle auteurs zijn het eens met de inhoud van het manuscript. Concepten van de belangrijkste hoofdstukken zijn uitvoerig gereviseerd door de volledige groep, totdat overeenstemming werd bereikt.

Verklaring inzake belangenverstrengeling

De auteurs verklaren dat er bij het schrijven van deze publicatie geen commerciële of financiële relaties aanwezig waren die een potentiële belangenverstrengeling vormen.

Dankbetuigingen

We willen de volgende personen bedanken voor hun bijdragen: Faith Newton Ed.D., Afdeling Onderwijs, Delaware State University, Dover, DE, VS, heeft bijgedragen aan het hoofdstuk "Onderwijs" en Appendix D. Evan Spivak, DDS, Afdeling Kindertandheelkunde, Rutgers School of Dental Medicine, Newark, NJ, VS, heeft bijgedragen aan het hoofdstuk "Mond- en tandproblemen." Appendix F is gebaseerd op het artikel "*Considerations Prior to Surgery for Adult ME/CFS Patients*" van Dr. Charles W Lapp MD, Directeur, Hunter-Hopkins Center, Charlotte, NC, VS, met zijn toestemming.

Financiering

De auteurs zijn de Amerikaanse organisatie "*Solve ME/CFS Initative*" (SMCI) zeer dankbaar voor het financieren van deze publicatie uit hun *Medical Education* fonds. Het SMCI had geen rol in het schrijven of het goedkeuren van het manuscript.

Referenties

1. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* (1994) 121(12):953–9. doi: 10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

2. Institute of Medicine. *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome*. Washington, DC: The National Academies Press (2015).
Google Scholar

3. World Health Organization. *International Classification of Diseases (ICD)*. (2016). Available from: http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/G90-G99
Google Scholar

4. Katz BZ, Shiraishi Y, Mears CJ, Binns HJ, Taylor R. Chronic fatigue syndrome following infectious mononucleosis in adolescents. *Pediatrics* (2009) 124(1):189–93. doi:10.1542/peds.2008-1879
CrossRef Full Text | Google Scholar

5. Bell KM, Cookfair D, Bell DS, Reese P, Cooper L. Risk factors associated with chronic fatigue syndrome in a cluster of pediatric cases. *Rev Infect Dis* (1991) 13(Suppl 1):S32–8. doi:10.1093/clinids/13.Supplement_1.S32
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

6. Siggurdsson B, Sigurjonasson J, Siggurdsson JH, Thorkelsson J, Gudmundsson JR. Disease epidemic in Iceland simulating poliomyelitis. *Am J Hyg* (1950) 52(2):222–3.
Google Scholar

7. Bakken I, Tveito K, Gunnes N, Ghaderi S, Stoltenberg C, Trogstad L, et al. Two age peaks in the incidence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a population-based registry study from Norway 2008-2012. *BMC Med* (2014) 12(1):167. doi:10.1186/s12916-014-0167-5
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

8. Davies S, Crawley E. Chronic fatigue syndrome in children aged 11 years old and younger. *Arch Dis Child* (2008) 93:419–22. doi:10.1136/adc.2007.126649
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

9. Nijhof SL, Maijer K, Bleijenberg G, Uiterwaal C, Kimpen JLL, van de Putte EM. Adolescent chronic fatigue syndrome: prevalence, incidence, and morbidity. *Pediatrics* (2011) 127(5):E1169–75. doi:10.1542/peds.2010-1147
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

10. Rimes KA, Goodman R, Hotopf M, Wessely S, Meltzer H, Chalder T. Incidence, prognosis, and risk factors for fatigue and chronic fatigue syndrome in adolescents: a prospective community study. *Pediatrics* (2007) 119(3):e603–9. doi:10.1542/peds.2006-2231
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

11. Reyes M, Nisenbaum R, Hoaglin DC, Unger ER, Emmons C, Randall B, et al. Prevalence and incidence of chronic fatigue syndrome in Wichita, Kansas. *Arch Intern Med* (2003) 163:1530–6. doi:10.1001/archinte.163.13.1530
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

12. Jason LA, Richman JA, Rademaker AW, Jordan KM, Plioplys AV, Taylor RR, et al. A community-based study of chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* (1999) 159(18):2129–37. doi:10.1001/archinte.159.18.2129
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

13. Crawley EM, Emond AM, Sterne JAC. Unidentified chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (cfs/me) is a major cause of school absence: surveillance outcomes from school-based clinics. *BMJ Open* (2011) 1(2):e000252. doi:10.1136/bmjopen-2011-000252
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

14. Dowsett EG, Colby J. Long-term sickness absence due to me/cfs in UK schools: an epidemiological study with medical and educational implications. *J Chronic Fatigue Syndr* (1997) 3(2):29–42. doi:10.1300/J092v03n02_04
CrossRef Full Text | Google Scholar

15. Crawley EM, Sterne JA. Association between school absence and physical function in paediatric chronic fatigue syndrome/myalgic encephalopathy. *Arch Dis Child* (2009) 94(10):752–6. doi:10.1136/adc.2008.143537
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

16. Smith MS, Martin-Herz SP, Womack WM, Marsigan JL. Comparative study of anxiety, depression, somatization, functional disability, and illness attribution in adolescents with chronic fatigue or migraine. *Pediatrics* (2003) 111:e376–81. doi:10.1542/peds.111.4.e376
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

17. Kennedy G, Underwood C, Belch JJF. Physical and functional impact of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis in childhood. *Pediatrics* (2010) 125(6):e1324–30. doi:10.1542/peds.2009-2644
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

18. Winger A, Kvarstein G, Wyller VB, Ekstedt M, Sulheim D, Fagermoen E, et al. Health related quality of life in adolescents with chronic fatigue syndrome: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes* (2015) 13:96. doi:10.1186/s12955-015-0288-3
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

19. Rowe KS, Moon J. What is the natural history of chronic fatigue syndrome in young people? Oral presentation IACFS/ME conference Ottawa. *Bull IACFS/ME Fall* (2011). p. 129.
Google Scholar

20. Bell DS, Jordan K, Robinson M. Thirteen-year follow-up of children and adolescents with chronic fatigue syndrome. *Pediatrics* (2001) 107(5):994–8. doi:10.1542/peds.107.5.994
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

21. Gill AC, Dosen A, Ziegler JB. Chronic fatigue syndrome in adolescents: a follow-up study. *Arch Pediatr Adolesc Med* (2004) 158(3):225–9. doi:10.1001/archpedi.158.3.225
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

22. Van Geelen SM, Bakker RJ, Kuis W, Van De Putte EM. Adolescent chronic fatigue syndrome: a follow-up study. *Arch Pediatr Adolesc Med*(2010) 164(9):810–4. doi:10.1001/archpediatrics.2010.145
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

23. Rowe KS, Moon J. What is the natural history of chronic fatigue syndrome in young people? *Paper Presented at IACFS/ME Biennial International Conference Ottawa Canada Sept 24-26 2011, Bulletin IACFS/ME*. Ottawa (2011). Abstract p129.
Google Scholar

24. Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner AM, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *J Chronic Fatigue Syndr* (2003) 11(1):7–116. doi:10.1300/J092v11n01_02
CrossRef Full Text | Google Scholar

25. Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, et al. Myalgic encephalomyelitis: international consensus criteria. *J Intern Med* (2011) 270(4):327–38. doi:10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

26. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberger LB, Straus SE, et al. Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med* (1988) 108(3):387–9. doi:10.7326/0003-4819-108-3-387
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

27. Jason LA, Bell DS, Rowe K, Van Hoof ELS, Jordan K, Lapp C, et al. A pediatric case definition for myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome. *J Chronic Fatigue Syndr* (2006) 13(2–3):1–44. doi:10.1300/J092v13n02_01
CrossRef Full Text | Google Scholar

28. Knight S, Harvey A, Lubitz L, Rowe K, Reveley C, Veit F, et al. Paediatric chronic fatigue syndrome: complex presentations and protracted time to diagnosis. *J Paediatr Child Health* (2013) 49:919–24. doi:10.1111/jpc.12425
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

29. Underhill R, O'Gorman R. The prevalence of chronic fatigue syndrome and chronic fatigue among family members of CFS patients. *J Chronic Fatigue Syndr* (2006) 13(1):3–13. doi:10.1300/J092v13n01_02
CrossRef Full Text | Google Scholar

30. Albright F, Light K, Light A, Bateman L, Cannon-Albright LA. Evidence for a heritable predisposition to chronic fatigue syndrome. *BMC Neurol* (2011) 11:62. doi:10.1186/1471-2377-11-62
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

31. Buchwald D, Herrell R, Ashton S, Belcourt M, Schmaling K, Sullivan P, et al. A twin study of chronic fatigue. *Psychosom Med* (2001) 63(6):936–43.
Google Scholar

32. Barron DF, Cohen BA, Geraghty MT, Violand R, Rowe PC. Joint hypermobility is more common in children with chronic fatigue syndrome than in healthy controls. *J Pediatr* (2002) 141:421–5. doi:10.1067/mpd.2002.127496
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

33. Jason LA, Katz BZ, Shiraishi Y, Mears C, Im Y, Taylor RR. Predictors of post-infectious chronic fatigue syndrome in adolescents. *Health Psychol Behav Med* (2014) 2(1):41–51. doi:10.1080/21642850.2013.869176
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

34. Sulheim DE, Fagermoen E, Winger A, Andersen AM, Godang K, Muller F, et al. Disease mechanisms and clonidine treatment in adolescent chronic fatigue syndrome: a combined cross-sectional and randomized clinical trial. Supplementary Online Content. *JAMA Pediatr* (2014) 168(Suppl eTable 8):22–3. doi:10.1001/jamapediatrics.2013.4647
CrossRef Full Text | Google Scholar

35. Straus SE, Dale JK, Tobi M, Lawley T, Preble O, Blaese RM, et al. Acyclovir treatment of the chronic fatigue syndrome: lack of efficacy in a placebo-controlled trial. *N Engl J Med* (1988) 319:1692–8. doi:10.1056/NEJM198812293192602
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

36. Montoya JG, Kogelnik AM, Bhangoo M, Lunn MR, Flamand L, Merrihew LE, et al. Randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of valganciclovir in a subset of patients with chronic fatigue syndrome. *J Med Virol* (2013) 85:2101–9. doi:10.1002/jmv.23713
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

37. Diaz-Mitoma F, Turgonyi E, Kumar A, Lim W, Larocque L, Hyde BM. Clinical improvement in chronic fatigue syndrome is associated with enhanced natural killer cell-mediated cytotoxicity: the results of a pilot study with Isoprinosine. *J Chronic Fatigue Syndr* (2003) 11:71–95. doi:10.1300/J092v11n02_06
CrossRef Full Text | Google Scholar

38. Natelson BH, Haghighi MH, Ponzio NM. Evidence for the presence of immune dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol* (2002) 9(4):747–52. doi:10.1128/CDLI.9.4.747-752.2002
CrossRef Full Text | Google Scholar

39. Hardcastle SL, Brenu EW, Johnston S, Nguyen T, Huth T, Ramos S, et al. Longitudinal analysis of immune abnormalities in varying severities of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis patients. *J Transl Med* (2015) 13:299. doi:10.1186/s12967-015-0653-3
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

40. Klimas N, Salvato FR, Morgan R, Fletcher MA. Immunologic abnormalities in chronic fatigue syndrome. *J Clin Microbiol* (1990) 28(6):1403–10.
PubMed Abstract | Google Scholar

41. Itoh Y, Shigemori T, Igarashi T, Fukunaga Y. Fibromyalgia and chronic fatigue syndrome in children. *Pediatr Int* (2012) 54(2):266–71. doi:10.1111/j.1442-200X.2011.03514.x
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

42. Rowe KS. Double-blind randomized controlled trial to assess the efficacy of intravenous gammaglobulin for the management of chronic fatigue syndrome in adolescents. *J Psychiatr Res* (1997) 31(1):133–47. doi:10.1016/S0022-3956(96)00047-7
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

43. Kennedy G, Khan F, Hill A, Underwood C, Belch JJF. Biochemical and vascular aspects of pediatric chronic fatigue syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* (2010) 164(9):817–23. doi:10.1001/archpediatrics.2010.157
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

44. Kavelaars A, Kuis W, Knook L, Sinnema G, Heijnen CJ. Disturbed neuroendocrine-immune interactions in chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* (2000) 85(2):692–6. doi:10.1210/jc.85.2.692
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

45. Broderick G, Katz BZ, Fernandes H, Fletcher MA, Klimas N, Smith FA, et al. Cytokine expression profiles of immune imbalance in post-mononucleosis chronic fatigue. *J Transl Med* (2012) 10:191. doi:10.1186/1479-5876-10-191
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

46. Wyller VB, Sørensen O, Sulheim D, Fagermoen E, Ueland T, Mollnes TE. Plasma cytokine expression in adolescent chronic fatigue syndrome. *Brain Behav Immun* (2015) 46:80–6. doi:10.1016/j.bbi.2014.12.025
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

47. Fluge O, Bruland O, Risa K, Storstein A, Kristoffersen EK, Sapkota D, et al. Benefit from B-lymphocyte depletion using the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome. A double-blind and placebo-controlled study. *PLoS One* (2011) 6:e26358. doi:10.1371/journal.pone.0026358
CrossRef Full Text | Google Scholar

48. Rowe PC, Bou-Holaigh I, Kan JS, Calkins H. Is neurally mediated hypotension an unrecognized cause of chronic fatigue? *Lancet* (1995) 345:623–4. doi:10.1016/S0140-6736(95)90525-1
CrossRef Full Text | Google Scholar

49. Stewart JM, Gewitz MH, Weldon A, Arlievsky N, Li K, Munoz J. Orthostatic intolerance in adolescent chronic fatigue syndrome. *Pediatrics*(1999) 103(1):116–21. doi:10.1542/peds.103.1.116
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

50. Stewart JM, Medow MS, Messer ZR, Baugham IL, Terilli C, Ocon AJ. Postural neurocognitive and neuronal activated cerebral blood flow deficits in young chronic fatigue syndrome patients with postural tachycardia syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* (2012) 302:H1185. doi:10.1152/ajpheart.00994.2011
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

51. Bou-Holaigah I, Rowe PC, Kan J, Calkins H. Relationship between neurally mediated hypotension and the chronic fatigue syndrome. *JAMA*(1995) 274:961–7. doi:10.1001/jama.1995.03530120053041
CrossRef Full Text | Google Scholar

52. Galland BC, Jackson PM, Sayers RM, Taylor BJ. A matched case control study of orthostatic intolerance in children/adolescents with chronic fatigue syndrome. *Pediatr Res* (2008) 63(2):196–202. doi:10.1203/PDR.0b013e31815ed612

PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

53. Katz BZ, Stewart JM, Shiraishi Y, Mears CJ, Taylor R. Orthostatic tolerance testing in a prospective cohort of adolescents with chronic fatigue syndrome and recovered controls following infectious mononucleosis. *Clin Pediatr* (2012) 51:835–9. doi:10.1177/0009922812455094
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

54. Tanaka H, Matsushima R, Tamai H, Kajimoto Y. Impaired postural cerebral hemodynamics in young patients with chronic fatigue with and without orthostatic intolerance. *J Pediatr* (2002) 140:412–7. doi:10.1067/mpd.2002.122725
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

55. Wyller VB, Due R, Saul JP, Amlie JP, Thaulow E. Useful-ness of an abnormal cardiovascular response during low-grade head-up tilt-test for discriminating adolescents with chronic fatigue from healthy controls. *Am J Cardiol* (2007) 99:997–1001. doi:10.1016/j.amjcard.2006.10.067
CrossRef Full Text | Google Scholar

56. Ocon AJ, Messer ZR, Medow MS, Stewart JM. Increasing orthostatic stress impairs neurocognitive functioning in chronic fatigue syndrome with postural tachycardia syndrome. *Clin Sci* (2012) 122(5):227–38. doi:10.1042/CS20110241
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
57. Hurwitz BE, Coryell VT, Parker M, Martin P, Laperriere A, Klimas NG, et al. Chronic fatigue syndrome: illness severity, sedentary lifestyle, blood volume and evidence of diminished cardiac function. *Clin Sci* (2010) 118(2):125–35. doi:10.1042/CS20090055
CrossRef Full Text | Google Scholar

58. Okamoto LE, Raj SR, Peltier A, Gamboa A, Shibao C, Diedrich A, et al. Neurohumoral and haemodynamic profile in postural tachycardia and chronic fatigue syndromes. *Clin Sci* (2012) 122(4):183–92. doi:10.1042/CS20110200
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

59. Streeten DHP, Bell DS. Circulating blood volume in chronic fatigue syndrome. *J Chronic Fatigue Syndr* (1998) 4(1):3–11. doi:10.1300/J092v04n01_02
CrossRef Full Text | Google Scholar

60. Streeten DHP, Thomas D, Bell DS. The roles of orthostatic hypotension, orthostatic tachycardia, and subnormal erythrocyte volume in the pathogenesis of the chronic fatigue syndrome. *Am J Med Sci* (2000) 320(1):1–8. doi:10.1016/S0002-9629(15)40790-6
CrossRef Full Text | Google Scholar

61. Nijhof SL, Rutten JMTM, Uiterwaal C, Bleijenberg G, Kimpen JLL, van de Putte EM. The role of hypocortisolism in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology* (2014) 42:199–206. doi:10.1016/j.psyneuen.2014.01.017
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

62. Segal TY, Hindmarsh PC, Viner RM. Disturbed adrenal function in adolescents with chronic fatigue syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*(2005) 18(3):295–301. doi:10.1515/JPEM.2005.18.3.295
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

63. Tomoda A, Jhodoi T, Miike T. Chronic fatigue syndrome and abnormal biological rhythms in school children. *J Chronic Fatigue Syndr*(2001) 8(2):29–37. doi:10.1300/J092v08n02_03
CrossRef Full Text | Google Scholar

64. McKenzie R, O'Fallon A, Dale J, Demitrack M, Sharma G, Deloria M, et al. Low-dose hydrocortisone for treatment of chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* (1998) 280:1061–6. doi:10.1001/jama.280.12.1061
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

65. Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, Wada Y, Tanaka M, Tazawa S, et al. Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: an 11c-(r)-pk11195 pet study. *J Nucl Med* (2014) 55:945–50. doi:10.2967/jnumed.113.131045
CrossRef Full Text | Google Scholar

66. Barnden LR, Crouch B, Kwiatek R, Burnet R, Mernone A, Chryssidis S, et al. A brain MRI study of chronic fatigue syndrome: evidence of brainstem dysfunction and altered homeostasis. *NMR Biomed* (2011) 24(10):1302–12. doi:10.1002/nbm.1692
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

67. Puri BK, Jakeman PM, Agour M, Gunatilake KD, Fernando KA, Gurusinghe AI, et al. Regional grey and white matter volumetric changes in myalgic encephalomyelitis (chronic fatigue syndrome): a voxel-based morphometry 3 t mri study. *Br J Radiol* (2012) 85(1015):e270–3. doi:10.1259/bjr/93889091
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

68. Yoshiuchi K, Farkas J, Natelson BH. Patients with chronic fatigue syndrome have reduced absolute cortical blood flow. *Clin Physiol Funct Imaging* (2006) 26:83–6. doi:10.1111/j.1475-097X.2006.00649.x
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

69. Murrough JW, Mao X, Collins KA, Kelly C, Andrade G, Nestadt P, et al. Increased ventricular lactate in chronic fatigue syndrome measured by 1h mrs imaging at 3.0 t. II: comparison with major depressive disorder. *NMR Biomed* (2010) 23(6):643–50. doi:10.1002/nbm.1512
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

70. Shungu DC, Weiduschat N, Murrough JW, Mao X, Pillemer S, Dyke JP, et al. Increased ventricular lactate in chronic fatigue syndrome. III. Relationships to cortical glutathione and clinical symptoms implicate oxidative stress in disorder pathophysiology. *NMR Biomed* (2012) 25(9):1073–87. doi:10.1002/nbm.2772
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

71. Cook DB, O'Connor PJ, Lange G, Steffener J. Functional neuroimaging correlates of mental fatigue induced by cognition among chronic fatigue syndrome patients and controls. *Neuroimage* (2007) 36(1):108–22. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.02.033
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

72. Mizuno K, Tanaka M, Tanabe HC, Joudoi T, Kawatani J, Shigihara Y, et al. Less efficient and costly processes of frontal cortex in childhood chronic fatigue syndrome. *Neuroimage Clin* (2015) 9:355–68. doi:10.1016/j.nicl.2015.09.001
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

73. Schmaling KB, Lewis DH, Fiedelak JI, Mahurin R, Buchwald DS. Single-photon emission computerized tomography and neurocognitive function in patients with chronic fatigue syndrome. [Erratum appears in psychosom med. 2003 Mar–Apr; 65(2):210]. *Psychosom Med*(2003) 65(1):129–36. doi:10.1097/01.PSY.0000038942.33335.9B
CrossRef Full Text | Google Scholar

74. Medow MS, Sood S, Messer Z, Dzogbeta S, Terilli C, Stewart JM. Phenylephrine alteration of cerebral blood flow during orthostasis: effect on N-back performance in chronic fatigue syndrome. *J Appl Physiol* (2014) 117:1157–64. doi:10.1152/japplphysiol.00527.2014

PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

75. Jones DE, Hollingsworth KG, Jakovljevic DG, Fattakhova G, Pairman J, Blamire AM, et al. Loss of capacity to recover from acidosis on repeat exercise in chronic fatigue syndrome: a case-control study. *Eur J Clin Invest* (2012) 42(2):186–94. doi:10.1111/j.1365-2362.2011.02567.x
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

76. Van Ness JM, Snell CR, Stevens SR. Diminished cardiopulmonary capacity during post-exertional malaise. *J Chronic Fatigue Syndr* (2007) 14:77–85. doi:10.1300/J092v14n02_07
CrossRef Full Text | Google Scholar

77. Keller BA, Pryor JL, Giloteaux L. Inability of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients to reproduce VO2peak indicates functional impairment. *J Transl Med* (2014) 12(1):104. doi:10.1186/1479-5876-12-104
CrossRef Full Text | Google Scholar

78. Snell CR, Stevens SR, Davenport TE, Van Ness JM. Discriminative validity of metabolic and workload measurements for identifying people with chronic fatigue syndrome. *Phys Ther* (2013) 93(11):1484–92. doi:10.2522/ptj.20110368
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

79. Katz BZ, Boas S, Shiraishi Y, Mears CJ, Taylor R. Exercise tolerance testing in a prospective cohort of adolescents with chronic fatigue syndrome and recovered controls following infectious mononucleosis. *J Pediatr* (2010) 157(3):468–472,472.e461. doi:10.1016/j.jpeds.2010.03.025
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

80. Booth NE, Myhill S, McLaren-Howard J. Mitochondrial dysfunction and the pathophysiology of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Int J Clin Exp Med* (2012) 5(3):208–20.
PubMed Abstract | Google Scholar

81. Wallace DC. A mitochondrial bioenergetic etiology of disease. *J Clin Invest* (2013) 123(4):1405–12. doi:10.1172/JCI61398
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

82. Kerr J, Petty R, Burke B, Gough J, Fear D, Sinclair LI, et al. Gene expression subtypes in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Infect Dis* (2008) 197(8):1171–84. doi:10.1086/533453
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

83. Light AR, White AT, Hughen RW, Light KC. Moderate exercise increases expression for sensory, adrenergic, and immune genes in chronic fatigue syndrome patients but not in normal subjects. *J Pain* (2009) 10(10):1099–112. doi:10.1016/j.jpain.2009.06.003
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

84. de Vega WC, Vernon SD, McGowan PO. DNA methylation modifications associated with chronic fatigue syndrome. *PLoS One* (2014) 9:e104757. doi:10.1371/journal.pone.0104757
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

85. Haig-Ferguson A, Tucker P, Eaton N, Hunt L, Crawley E. Memory and attention problems in children with chronic fatigue syndrome or myalgic encephalopathy. *Arch Dis Child* (2009) 94(10):757–62. doi:10.1136/adc.2008.143032
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

86. Tucker P, Haig-Ferguson A, Eaton N, Crawley E. What to do about attention and memory problems in children with CFS/ME: a neuropsychological approach. *Clin Child Psychol Psychiatry* (2011) 16(2):215–23. doi:10.1177/1359104511403585
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

87. Cockshell SJ, Mathias JL. Cognitive functioning in chronic fatigue syndrome: a meta-analysis. *Psychol Med* (2010) 40:1253–67. doi:10.1017/S0033291709992054
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

88. Rowe KS. Does depression at presentation impact on outcomes for young people with CFS? *IACFS/ME Conference*. San Francisco (2014).
Google Scholar

89. Shaw RJ, Dayal S, Hartman JK, DeMaso DR. Factitious disorder by proxy: pediatric condition falsification. *Harv Rev Psychiatry* (2008) 16(4):215–24. doi:10.1080/10673220802277870
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

90. *M.E. Parents Fury at Child Abuse Claims*. (2015). Available from: www.meassociation.org.uk/2015/06/m-e-parents-fury-at-child-abuse-claims-sunday-express-21-june-2015/
Google Scholar

91. Fremont WP. School refusal in children and adolescents. *Am Fam Physician* (2003) 68(8):1555–60.
Google Scholar

92. Walker LS, Greene JW. The functional disability inventory: measuring a neglected dimension of child health status. *J Pediatr Psychol*(1991) 16:39–58. doi:10.1093/jpepsy/16.1.39
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

93. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care* (2001) 39:800–12. doi:10.1097/00005650-200108000-00006
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

94. Bentall RP, Wood GC, Marrinan T, Deans C, Edwards RHT. A brief mental fatigue questionnaire. *Br J Clin Psychol* (1993) 32:375–9. doi:10.1111/j.2044-8260.1993.tb01070.x
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

95. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* (1991) 14(6):540–5. doi:10.1093/sleep/14.6.540
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

96. Peuhkuri K, Sihvola N, Korpela R. Diet promotes sleep duration and quality. *Nutr Res* (2012) 32(5):309–19. doi:10.1016/j.nutres.2012.03.009
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

97. Bell DS. Chronic fatigue syndrome in children. *J Chronic Fatigue Syndr* (1995) 1:9–33. doi:10.1300/J092v01n01_03
CrossRef Full Text | Google Scholar

98. Bell DS, Bell KM, Cheney PR. Primary juvenile fibromyalgia syndrome and chronic fatigue syndrome in adolescents. *Clin Infect Dis* (1994) 18(Suppl 1):S21–3. doi:10.1093/clinids/18.Supplement_1.S21
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

99. Rowe KS, Rowe KJ. Symptom patterns of children and adolescents with chronic fatigue syndrome. In: Nirbhay THO, Singh N, Ashvind NS, editors. *International Perspectives on Child and Adolescent Mental Health*. (Vol. 2), Kuala Lumpur: Elsevier (2002). p. 395–421.
Google Scholar

100. Vermeulen RC, Kurk RM, Visser FC, Sluiter W, Scholte HR. Patients with chronic fatigue syndrome performed worse than controls in a controlled repeated exercise study despite a normal oxidative phosphorylation capacity. *J Transl Med* (2010) 8:93. doi:10.1186/1479-5876-8-93
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

101. Twisk FN, Maes M. A review on cognitive behavorial therapy (CBT) and graded exercise therapy (GET) in myalgic encephalomyelitis (ME)/chronic fatigue syndrome (CFS): CBT/GET is not only ineffective and not evidence-based, but also potentially harmful for many patients with ME/CFS. *Neuro Endocrinol Lett* (2009) 30(3):284–99.
Google Scholar

102. Takenaka KY, Suzuki Y, Uno K, Sato M, Komuro T, Haruna Y, et al. Effects of rapid saline infusion on orthostatic intolerance and autonomic tone after 20 days bed rest. *Am J Cardiol* (2002) 89:557–61. doi:10.1016/S0002-9149(01)02296-2
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

103. Jason LA, Muldowney K, Torres-Harding S. The energy envelope theory and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *AAOHN J* (2008) 56(5):189–95. doi:10.3928/08910162-20080501-06

PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
104. Rowe PC, Marden CL, Flaherty MAK, Jasion SE, Cranston EM, Johns AS, et al. Impaired range of motion of limbs and spine in chronic fatigue syndrome. *J Pediatr* (2014) 165:360–6. doi:10.1016/j.jpeds.2014.04.051
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

105. Olson LG, Ambrogetti A, Sutherland DC. A pilot randomized controlled trial of dexamphetamine in patients with chronic fatigue syndrome. *Psychosomatics* (2003) 44:38–43. doi:10.1176/appi.psy.44.1.38
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

106. Blockmans D, Persoons P, van Houdenhove B, Bobbaers H. Does methylphenidate reduce the symptoms of chronic fatigue syndrome? *Am J Med* (2006) 119:167.e23–30. doi:10.1016/j.amjmed.2005.07.047
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

107. Young JL. Use of lisdexamfetamine dimesylate in treatment of executive functioning deficits and chronic fatigue syndrome: a double blind, placebo-controlled study. *Psychiatry Res* (2013) 207:127–33. doi:10.1016/j.psychres.2012.09.007
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

108. Randall DC, Cafferty FH, Shneerson JM, Smith IE, Llewelyn MB, File SE. Chronic treatment with modafanil may not be beneficial in patients with chronic fatigue syndrome. *J Psychopharmacol* (2005) 19:647–60. doi:10.1177/0269881105056531
CrossRef Full Text | Google Scholar

109. Regland B, Forsmark S, Halaouate L, Matousek M, Peilot B, Zachrisson O, et al. Response to vitamin B12 and folic acid in myalgic encephalomyelitis and fibromyalgia. *PLoS One* (2015) 10(4):e0124648. doi:10.1371/journal.pone.0124648
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

110. Bonilla FA. Intravenous immunoglobulin: adverse reactions and management. *J Allergy Clin Immunol* (2008) 122:1238–9. doi:10.1016/j.jaci.2008.08.033
CrossRef Full Text | Google Scholar

111. Rimes KA, Wingrove J. Mindfulness-based cognitive therapy for people with chronic fatigue syndrome still experiencing excessive fatigue after cognitive behaviour therapy: a pilot randomized stud. *J Clin Psychol Psychotherapy* (2013) 20(2):107–17. doi:10.1002/cpp.793
CrossRef Full Text | Google Scholar

112. Knight SJ, Scheinberg A, Harvey AR. Interventions in pediatric chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic review. *J Adolesc Health* (2013) 53(2):154–65. doi:10.1016/j.jadohealth.2013.03.009
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

113. Knoop H, Stulemeijer M, de Jong LW, Fiselier TJ, Bleijenberg G. Efficacy of cognitive behavioral therapy for adolescents with chronic fatigue syndrome: long-term follow-up of a randomized, controlled trial. *Pediatrics* (2008) 121(3):e619–25. doi:10.1542/peds.2007-1488
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

114. Nijhof SL, Priesterbach LP, Uiterwaal CS, Bleijenberg G, Kimpen JL, van de Putte EM. Internet-based therapy for adolescents with chronic fatigue syndrome: long-term follow-up. *Pediatrics* (2013) 131(6):e1788–95. doi:10.1542/peds.2012-2007
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

115. Stulemeijer M, de Jong LW, Fiselier TJ, Hoogveld SW, Bleijenberg G. Cognitive behaviour therapy for adolescents with chronic fatigue syndrome: randomised controlled trial. *BMJ* (2005) 330(7481):14; Erratum in: *BMJ* (2005) 330(7495):820. doi:10.1136/bmj.38301.587106.63
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

116. O'Dowd H, Gladwell P, Rogers CA, Hollinghurst S, Gregory A. Cognitive behavioural therapy in chronic fatigue syndrome: a randomised controlled trial of an outpatient group programme. *Health Technol Assess* (2006) 10(37):iii–iv,ix–x,1–121. doi:10.3310/hta10370
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

117. Price JR, Mitchell E, Tidy E, Hunot V. Cognitive behavioural therapy for chronic fatigue syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev*(2008) 3:CD001027. doi:10.1002/14651858.CD001027
CrossRef Full Text | Google Scholar

118. Lloyd AR, Hickie I, Brockman A, Hickie C, Wilson A, Dwyer J, et al. Immunologic and psychologic therapy for patients with chronic fatigue syndrome: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Med* (1993) 94(2):197–203. doi:10.1016/0002-9343(93)90183-P
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

119. Friedberg F, Sohl S. Cognitive-behavior therapy in chronic fatigue syndrome: is improvement related to increased physical activity? *J Clin Psychol* (2009) 65:423–42. doi:10.1002/jclp.20551
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

120. Nijhof SL, Bleijenberg G, Uiterwaal CS, Kimpen JL, van de Putte EM. Effectiveness of internet-based cognitive behavioural treatment for adolescents with chronic fatigue syndrome (FITNET): a randomised controlled trial. *Lancet* (2012) 379(9824):1412–8. doi:10.1016/S0140-6736(12)60025-7
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

121. Van Houdenhov B, Luyten P. Treatment of chronic fatigue syndrome: how to find a 'new equilibrium'? *Patient Educ Couns* (2009) 77:153–4. doi:10.1016/j.pec.2009.09.001

CrossRef Full Text | Google Scholar

122. Alraek T, Lee MS, Choi TY, Cao H, Liu J. Complementary and alternative medicine for patients with chronic fatigue syndrome: a systematic review. *BMC Complement Altern Med* (2011) 11:87. doi:10.1186/1472-6882-11-87
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

123. Porter NS, Jason LA, Boulton A, Bothne N, Coleman B. Alternative medical interventions used in the treatment and management of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *J Altern Complement Med* (2010) 16(3):235–49. doi:10.1089/acm.2008.0376
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

124. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res* (2011) 21:69–72. doi:10.1007/s10286-011-0119-5
CrossRef Full Text | Google Scholar

125. MacLean AR, Allen EV. Orthostatic hypotension and orthostatic tachycardia: treatment with the "head-up" bed. *JAMA* (1940) 115:2162–7. doi:10.1001/jama.1940.02810510038010
CrossRef Full Text | Google Scholar

126. Van Lieshout JJ, ten Harkel ADJ, Wieling W. Fludrocortisone and sleeping in the head-up position limit the postural decrease in cardiac output in autonomic failure. *Clin Auton Res* (2000) 10:35–42. doi:10.1007/BF02291388
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

127. Boehm KE, Kip KT, Grubb BP, Kosinski DJ. Neurocardiogenic syncope: response to hormonal therapy. *Pediatrics* (1997) 99:623–5. doi:10.1542/peds.99.4.623
CrossRef Full Text | Google Scholar

128. Grubb BP, Samoil D, Kosinski D, Kip K, Brewster P. Use of sertraline chloride in the treatment of refractory neurocardiogenic syncope in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* (1994) 24:480–4. doi:10.1016/0735-1097(94)90308-5
CrossRef Full Text | Google Scholar

129. Moak JP, Leong D, Fabian R, Freedenberg V, Jarosz E, Toney C, et al. Intravenous hydration for management of medication-resistant orthostatic intolerance in the adolescent and young adult. *Pediatr Cardiol* (2015) 37(2):278–82. doi:10.1007/s00246-015-1274-6
CrossRef Full Text | Google Scholar

130. Malfait F, De Paepe A. The Ehlers-Danlos syndrome. *Adv Exp med Biol* (2014) 802:129–43.
Google Scholar

131. Rowe PC, Barron DF, Calkins H, Maumenee IH, Tong PY, Geraghty MT. Orthostatic intolerance and chronic fatigue syndrome associated with Ehlers-Danlos syndrome. *J Pediatr* (1999) 135:494–9. doi:10.1016/S0022-3476(99)70173-3
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

132. De Wandele I, Calders P, Peersman W, Rimbaut S, De Backer T, Malfait F, et al. Autonomic symptom burden in the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome: a comparative study with two other EDS types, fibromyalgia, and healthy controls. *Semin Arthritis Rheum* (2014) 44(3):353–61. doi:10.1016/j.semarthrit.2014.05.013
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

133. Rombaut L, Malfait F, Cool A, de Paepe A, Calders P. Musculoskeletal complaints, physical activity and health-related quality of life among patients with the Ehlers–Danlos syndrome hypermobility type. *Disabil Rehabil* (2010) 32(16):1339–45. doi:10.3109/09638280903514739
CrossRef Full Text | Google Scholar

134. Voermans NC, Knoop H, van de Kamp N, Hamel BC, Bleijenberg G, van Engelen BG. Fatigue is a frequent and clinically relevant problem in Ehlers-Danlos Syndrome. *Semin Arthritis Rheum* (2010) 40:267–267. doi:10.1016/j.semarthrit.2009.08.003
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

135. Beard RW, Reginal PW, Wadsworth J. Clinical features of women with chronic lower abdominal pain and pelvic congestion. *Br J Obstet Gynaecol* (1988) 95:153–61. doi:10.1111/j.1471-0528.1988.tb06845.x
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

136. Venbrux AC, Lambert DL. Embolization of the ovarian veins as a treatment for patients with chronic pelvic pain caused by pelvic vein incompetence (pelvic congestion syndrome). *Curr Opin Obstet Gynecol* (1999) 11:395–9. doi:10.1097/00001703-199908000-00006
CrossRef Full Text | Google Scholar

137. Venbrux AC, Chang AH, Kim HS, Montague BJ, Hebert JB, Arepally A, et al. Pelvic congestion syndrome (pelvic venous incompetence): impact of ovarian and internal iliac vein embolotherapy on menstrual cycle and chronic pelvic pain. *J Vasc Interv Radiol* (2002) 13:171–8. doi:10.1016/S1051-0443(07)61935-6
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

138. Rowe PC, Marden CL, Jasion SE, Cranston EM, Flaherty MA, Kelly KJ. Cow's milk protein intolerance in adolescents and young adults with chronic fatigue syndrome. *Acta Paediatr* (2016) 105(9):e412–8. doi:10.1111/apa.13476
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

139. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology* (1995) 109:1503–12. doi:10.1016/0016-5085(95)90637-1
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

140. Evans M, Barry M, Im Y, Brown A, Jason LA. An investigation of symptoms predating CFS onset. *J Prev Interv Community* (2015) 43(1):54–61. doi:10.1080/10852352.2014.973240
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

141. Afrin LB. Presentation, diagnosis, and management of mast cell activation syndrome. In: Murray DB, editor. *Mast Cells*. Hauppauge, NY: Nova Science Publishers, Inc. (2013). p. 155–232.
Google Scholar

142. Akin C, Valent P, Metcalfe DD. Mast cell activation syndrome: proposed diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol* (2010) 126:1099–104. doi:10.1016/j.jaci.2010.08.035
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

143. Shibao C, Arzubiaga C, Jackson Roberts L, Raj S, Black B, Harris P, et al. Hyperadrenergic postural tachycardia syndrome in mast cell activation disorders. *Hypertension* (2005) 45:385–90. doi:10.1161/01.HYP.0000158259.68614.40
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

144. Lyons JJ, Sun G, Stone KD, Nelson C, Wisch L, O'Brien M, et al. Mendelian inheritance of elevated serum tryptase associated with atopy and connective tissue abnormalities. *J Allergy Clin Immunol* (2014) 133:1471–4. doi:10.1016/j.jaci.2013.11.039
CrossRef Full Text | Google Scholar

145. Molderings GJ, Brettner S, Homann J, Afrin LB. Mast cell activation disease: a concise practical guide for diagnostic workup and therapeutic options. *J Hematol Oncol* (2011) 4:10. doi:10.1186/1756-8722-4-10
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

146. Heffez DS, Ross RE, Shade-Zeldow Y, Kostas K, Shah S, Gottschalk R, et al. Clinical evidence for cervical myelopathy due to Chiari malformation and spinal stenosis in a non-randomized group of patients with the diagnosis of fibromyalgia. *Eur Spine J* (2004) 13:516–23. doi:10.1007/s00586-004-0672-x
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

147. Milhorat TH, Chou MW, Trinidad EM, Kula RW, Mandell M, Wolpert C, et al. Chiari I malformation redefined: clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients. *Neurosurgery* (1999) 44:1005–17. doi:10.1097/00006123-199905000-00042
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

148. Collingridge E. *Severe ME/CFS: A Guide to Living*. Great Britain: AYME (2010). p. 1–140.
Google Scholar

149. Speight AN, Kumar P, Sabai J. *Paediatric Chronic Fatigue Syndrome in One Health Authority–Epidemiology, Spectrum of Severity and Natural History. Alison Hunter Memorial Foundation Clinical and Scientific Meeting*. Cardiff (2001). Available from: http://adc.bmj.com/content/archdischild/82/suppl_1/A55.full.pdf (accessed May 21, 2017).
Google Scholar

150. Velleman S, Collins SM, Beasant L, Crawley E. Psychological wellbeing and quality-of-life among siblings of paediatric CFS/ME patients: a mixed-methods study. *Clin Child Psychol Psychiatry* (2016) 21(4):618–33. doi:10.1177/1359104515602373
CrossRef Full Text | Google Scholar

151. Newton F. *Chronic Fatigue Syndrome*. National Association of Special Education Teachers. (2014). Available from: www.naset.org/3349.0.html
Google Scholar

152. Bell DS, Carruthers BM. *Teach-me: A Sourcebook for Teachers of Young People with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome and Fibromyalgia Syndrome*. 2nd ed. Nepean, ON: National ME/FM Action Network (2005). Available from: http://mefmaction.com/images/stories/Support/Teach_Me_Eng.pdf
Google Scholar

153. Newton F. Improving Academic Success for leerlings with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Fatigue Biomed Health Behav* (2015) 3(2):97–103. doi:10.1080/21641846.2015.1004831
CrossRef Full Text | Google Scholar

154. Nijhof LN, Nijhof SL, Bleijenberg G, Stellato RK, Kimpen JL, Hulshoff Pol HE, et al. The impact of chronic fatigue syndrome on cognitive functioning in adolescents. *Eur J Pediatr* (2016) 175(2):245–52. doi:10.1007/s00431-015-2626-1
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

155. Ang-Lee MK, Moss J, Yuan CS. Herbal medications and perioperative care. *JAMA* (2001) 286(2):208–16.
Google Scholar

156. Low PA, Sandroni P, Joyner M, Shen WK. Postural tachycardia syndrome (POTS). *J Cardiovasc Electrophysiol* (2009) 20:352–8. doi:10.1111/j.1540-8167.2008.01407.x
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

157. Rowe PC, Bou-Holaigah I, Kan JS, Calkins H. Is neurally mediated hypotension an unrecognised cause of chronic fatigue? *Lancet* (1995) 345:623–4. doi:10.1016/S0140-6736(95)90525-1
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

158. Stewart J, Weldon A, Arlievsky N, Li K, Munoz J. Neurally mediated hypotension and autonomic dysfunction measured by heart rate variability during head-up tilt testing in children with chronic fatigue syndrome. *Clin Auton Res* (1998) 8:221–30. doi:10.1007/BF02267785
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

159. Wyller VB, Saul JP, Amlie JP, Thaulow E. Sympathetic predominance of cardiovascular regulation during mild orthostatic stress in adolescents with chronic fatigue. *Clin Physiol Funct Imaging* (2007) 27:231–8. doi:10.1111/j.1475-097X.2007.00743.x
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

160. Wyller VB, Saul JP, Walloe L, Thaulow E. Sympathetic cardiovascular control during orthostatic stress and isometric exercise in adolescent chronic fatigue syndrome. *Eur J Appl Physiol* (2008) 102:623–32. doi:10.1007/s00421-007-0634-1
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

161. Wyller VB, Thaulow E, Amlie JP. Treatment of chronic fatigue and orthostatic intolerance with propranolol. *J Pediatr* (2007) 150:654–5. doi:10.1016/j.jpeds.2007.03.012
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

162. Rowell L. *Human Cardiovascular Control*. New York: Oxford University Press (1992).
Google Scholar

163. Medow MS, Stewart JM, Sanyal S, Mumtaz A, Sica D, Frishman WH. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of orthostatic hypotension and vasovagal syncope. *Cardiol Rev* (2008) 16:4–20. doi:10.1097/CRD.0b013e31815c8032
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

164. Weiling W, Shepherd JT. Initial and delayed circulatory responses to orthostatic stress in normal humans and in subjects with orthostatic intolerance. *Int Angiol* (1992) 11:69–82.
PubMed Abstract | Google Scholar

165. Wyller VB, Evang JA, Godang K, Solhjell KK, Bollerslev J. Hormonal alterations in adolescent chronic fatigue syndrome. *Acta Paediatr*(2010) 99:770–3. doi:10.1111/j.1651-2227.2010.01701.x
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

166. Fortney SM, Schneider VS, Greenleaf JE. The physiology of bed rest. In: Fregley MJ, Blatters CM, editors. *Handbook of Physiology. Section 4: Environmental Physiology*. (Vol. II), New York: Oxford University Press (1996). p. 889–939.
Google Scholar

167. Hyatt KH, Jacobson LB, Schneider VS. Comparison of 70° tilt, LBNP, and passive standing as measures of orthostatic tolerance. *Aviat Space Environ Med* (1975) 46:801–8.
Google Scholar

168. Rosen SG, Cryer PE. Postural tachycardia syndrome: reversal of sympathetic hyperresponsiveness and clinical improvement during sodium loading. *Am J Med* (1982) 72:847–50. doi:10.1016/0002-9343(82)90559-9
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

169. Benditt DG, Ermie C, Padamilan B, Samniah N, Sakaguchi S. Catecholamine response during hemodynamically stable upright posture in individuals with and without tilt-table induced vasovagal syncope. *Europace* (2003) 5:65–70. doi:10.1053/eupc.2002.0271
CrossRef Full Text | Google Scholar

170. Goldstein DS, Eldadah B, Holmes C, Pechnik S, Moak J, Sharabi Y. Neurocirculatory abnormalities in chronic orthostatic intolerance. *Circulation* (2005) 111:839–45. doi:10.1161/01.CIR.0000155613.20376.CA
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

171. Sandroni P, Opfer-Gehrking TL, Benarroch EE, Shen WK, Low PA. Certain cardiovascular indices predict syncope in the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res* (1996) 6:225–31. doi:10.1007/BF02291138
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

172. Rowe PC, Calkins H, DeBusk K, McKenzie R, Anand R, Sharma G, et al. Fludrocortisone acetate to treat neurally mediated hypotension in chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* (2001) 285:52–9. doi:10.1001/jama.285.1.52
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

173. Kanjwal K, Sheikh M, Karabin B, Kanjwal Y, Grubb BP. Neurocardiogenic syncope coexisting with postural orthostatic tachycardia syndrome in patients suffering from orthostatic intolerance: a combined form of autonomic dysfunction. *Pacing Clin Electrophysiol* (2011) 34:549–54. doi:10.1111/j.1540-8159.2010.02994.x
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

174. Stewart JM, Clarke D. “He’s dizzy when he stands up”: an introduction to initial orthostatic hypotension. *J Pediatr* (2011) 158(3):499–504. doi:10.1016/j.jpeds.2010.09.004
CrossRef Full Text | Google Scholar

175. Tanaka H, Fujita Y, Takenaka Y, Kajiwara S, Masutani S, Ishizaki Y, et al. Japanese clinical guidelines for juvenile orthostatic dysregulation version 1. *Pediatr Int* (2009) 51:169–79. doi:10.1111/j.1442-200X.2008.02783.x
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

176. Schondorf R, Low PA. Idiopathic postural orthostatic tachycardia syndrome: an attenuated form of acute pandysautonomia? *Neurology*(1993) 43:132–7. doi:10.1212/WNL.43.1_Part_1.132
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

177. Raj SR. Postural tachycardia syndrome (POTS). *Circulation* (2013) 127:2336–42. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.144501
CrossRef Full Text | Google Scholar

178. Stewart JM. Common syndromes of orthostatic intolerance. *Pediatrics* (2013) 131:1–13. doi:10.1542/peds.2012-2610
CrossRef Full Text | Google Scholar

179. Singer W, Sletten DM, Opfer-Gehrking TL, Brands CK, Fischer PR, Low PA. Postural tachycardia syndrome in children and adolescents: what is abnormal? *J Pediatr* (2012) 160:222–6. doi:10.1016/j.jpeds.2011.08.054
CrossRef Full Text | Google Scholar

180. Grubb BP. Neurocardiogenic syncope. *N Engl J Med* (2005) 352:1004–10. doi:10.1056/NEJMcp042601
CrossRef Full Text | Google Scholar

181. Wieling W, Ganzeboom KS, Saul JP. Reflex syncope in children and adolescents. *Heart* (2004) 90:1094–100. doi:10.1136/hrt.2003.022996
CrossRef Full Text | Google Scholar

182. Jhanjee R, Can I, Benditt DG. Syncope. *Dis Mon* (2009) 55:532–85. doi:10.1016/j.disamonth.2009.04.004
CrossRef Full Text | Google Scholar

183. van Lieshout JJ, Wieling W, Karemaker JM, Eckberg DL. The vasovagal response. *Clin Sci* (1991) 81:575–86. doi:10.1042/cs0810575
CrossRef Full Text | Google Scholar

184. Jardine DL, Melton IC, Crozier IG, Bennett SI, Donald RA, Ikram H. Neurohormonal response to head-up tilt and its role in vasovagal syncope. *Am J Cardiol* (1997) 79:1302–6. doi:10.1016/S0002-9149(9X)00084-9
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

185. Rose MS, Koshman ML, Spreng S, Sheldon R. The relationship between health-related quality of life and frequency of spells in patients with syncope. *J Clin Epidemiol* (2000) 53:1209–16. doi:10.1016/S0895-4356(00)00257-2
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

186. Kenney RA, Graham LA. Chronic fatigue syndrome symptoms common in patients with vasovagal syncope. *Am J Med* (2001) 110:242–3. doi:10.1016/S0002-9343(00)00704-X
CrossRef Full Text | Google Scholar

187. Legge H, Norton M, Newton JL. Fatigue is significant in vasovagal syncope and is associated with autonomic symptoms. *Europace* (2008) 10:1095–101. doi:10.1093/europace/eun164
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

188. Martinez-Lavin M. Biology and therapy of fibromyalgia. Stress, the stress response system, and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* (2006) 9:216. doi:10.1186/ar2146
CrossRef Full Text | Google Scholar

189. Stewart JM, Gewitz MH, Weldon A, Munoz J. Patterns of orthostatic intolerance: the orthostatic tachycardia syndrome and adolescent chronic fatigue. *J Pediatr* (1999) 135:218–25. doi:10.1016/S0022-3476(99)70025-9
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

190. Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP, Kapoor WN, Kugler J, Lerman BB, et al. Tilt table testing for assessing syncope. *J Am Coll Cardiol*(1996) 28:263–75. doi:10.1016/0735-1097(96)00236-7
CrossRef Full Text | Google Scholar

191. Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J* (2009) 30:2631–71. doi:10.1093/eurheartj/ehp298

CrossRef Full Text | Google Scholar

192. Sheldon R. Tilt testing for syncope: a reappraisal. *Curr Opin Cardiol* (2005) 20:38–41.
PubMed Abstract | Google Scholar

193. Natale A, Akhtar M, Jazayeri M, Dhala A, Blanck Z, Deshpande S, et al. Provocation of hypotension during head-up tilt testing in subjects with no history of syncope or presyncope. *Circulation* (1995) 92:54–8. doi:10.1161/01.CIR.92.1.54
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

194. Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, Gaitini L, Bistritzki I, Zuckerman E, et al. The capnography head-up tilt test for evaluation of chronic fatigue syndrome. *Semin Arthritis Rheum* (2000) 30:79–86. doi:10.1053/sarh.2000.9201
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

195. Razumovsky AY, DeBusk K, Calkins H, Snader S, Lucas KE, Vyas P, et al. Cerebral and systemic hemodynamics changes during upright tilt in chronic fatigue syndrome. *J Neuroimaging* (2003) 13:57–67. doi:10.1111/j.1552-6569.2003.tb00158.x
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

196. Natelson BH, Intriligator R, Cherniack NS, Chandler HK, Stewart JM. Hypocapnia is a biological marker for orthostatic intolerance in some patients with chronic fatigue syndrome. *Dyn Med* (2007) 6:2. doi:10.1186/1476-5918-6-2
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

197. Strickberger SA, Benson DW, Biaggioni I, Callans DJ, Cohen MI, Ellenbogen KA, et al. AHA/ACCF scientific statement on the evaluation of syncope. *J Am Coll Cardiol* (2006) 47:473–84. doi:10.1016/j.jacc.2005.12.019
CrossRef Full Text | Google Scholar

198. Bloomfield DM, Kaufman ES, Bigger JT, Fleiss J, Rolnitzky L, Steinman R. Passive head-up tilt and actively standing up produce similar overall changes in autonomic balance. *Am Heart J* (1997) 134:316–20. doi:10.1016/S0002-8703(97)70140-6
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar

199. Plash WB, Diedrich A, Biaggioni I, Garland EM, Paranjape SY, Black BK, et al. Diagnosing postural tachycardia syndrome: comparison of tilt testing compared with standing haemodynamics. *Clin Sci (Lond)* (2012) 124:109–14. doi:10.1042/CS20120276
CrossRef Full Text | Google Scholar

Appendix A

Fukuda-onderzoeksdefinitie voor het Chronisch Vermoeidheidssyndroom (CVS) uit 1994

Patiënten kunnen de diagnose CVS krijgen als ze aan de volgende criteria voldoen:

1. De patiënt heeft al minstens zes opeenvolgende maanden ernstige, klinisch geëvalueerde vermoeidheid die aanhoudt, of herhaaldelijk terugkeert. De vermoeidheid is niet het resultaat van voortdurende belasting of van andere medische aandoeningen die met vermoeidheid gepaard gaan. De vermoeidheid staat dagelijkse activiteiten en werk aanzienlijk in de weg.

2. De patiënt heeft vier of meer van de volgende symptomen, die gelijktijdig met de vermoeidheid, aanhouden of herhaaldelijk terugkeren:
   - Na inspanning een malaisegevoel dat meer dan 24 uur aanhoudt
   - Niet-verkwikkende slaap
   - Aanzienlijke verslechtering van het korte-termijngeheugen of de concentratie
   - Spierpijn
   - Gewrichtspijn zonder zwelling of roodheid
   - Hoofdpijn die qua vorm, patroon en ernst nieuw is
   - Gevoelige lymfeklieren in de hals of oksel
   - Regelmatig of terugkerende pijnlijke keel

3. Een grondige anamnese, lichamelijk onderzoek, psychiatrisch onderzoek en laboratoriumtesten zijn nodig om andere aandoeningen vast te stellen met gelijksoortige symptomen die behandeld moeten worden. De diagnose chronisch vermoeidheidssyndroom kan zonder zo’n onderzoek niet worden gesteld.

Appendix B

Veel voorkomende aandoeningen in de differentiële diagnose van ME/CVS bij kinderen.

Auto-immuun/reumatologie

Auto-immuun hepatitis
Reumatoïde en andere vormen van artritis
Syndroom van Sjögren
Systemische lupus erythematosus
Granulomatose van Wegener

Cardiovasculair/autonoom

Abnormale kransslagader, coronair aneurysma
Cardiomyopathie
Vernauwing van de aorta
Atriumseptumdefect
Primaire dysautonomie
Pulmonale hypertensie
Reumatische koorts
Hartklepafwijking (aangeboren en verkregen)

Hormoonsysteem/stofwisseling

Ziekte van Addison
Syndroom van Swyer
Hyper- en hypothyreoïdie
Hyper- en hypocalcemie
Aangeboren stofwisselingsstoornissen
Metaboolsyndroom
Hypofysetumoren of- stoornissen

Maag en darmen/voeding

Coeliakie
Chronische leverziekte
Eosinofiele gastro-enteritis
Inflammatoire darmziekte
Pancreasinsufficiëntie
Vitamine D- en B12-tekort

Hematologisch/immunologisch

Anemie
Gewone variabele immuundeficiëntie
Leukemie/lymfoom
Vermoeidheid na kanker

Infecties

Acute mononucleose (Pfeiffer, cytomegalovirus)
Brucellose
Coxsackievirus
Giardia en andere darmparasieten
Hepatitis B of C
HIV
Leptospirose
Lyme en andere tekenbeetziekten
Babesia microti
Anaplasma phagocytophilum
Ehrlichia chaffeensis
Mycoplasma pneumoniae
Parvovirus B19
Post-infectieus vermoeidheidssyndroom
Q-koorts
Toxoplasmose
Tuberculose

Neuromusculair/ neuroanatomisch

Cervicale stenose
Chiari-1 misvorming
Craniocervicale instabiliteit
Vergroeide ruggengraat
Inflammatoire myopathie
Mitochondriale stoornissen
Multiple sclerose
Spierdystrofie-syndromen
Myasthenie gravis
Neuropathieën
Postcommotioneel syndroom

Psychiatrisch

Anorexia nervosa
Bipolaire stoornis
Chronische psychosociale stress
Algemeen angstsyndroom
Majeure depressie
Persoonlijkheidsstoornis
Post-traumatische stressstoornis

Luchtwegen

Aspergillose
Astma/allergieën
Chronische sinusitis
Cystic fibrosis
Sarcoïdose

Slaapstoornissen

Centrale apneu
Klein-Levin syndroom
Narcolepsie
Obstructieve apneu
Periodieke beenbewegingen

Giftige stoffen

Alcohol- of middelenmisbruik
Ciguatera-vergiftiging
Lood- of kwikvergiftiging
Vergiftiging met organofosfaten
Reacties op medicijnen, bijv. antihistamines, antipsychotica, kalmeringsmiddelen, tricyclische antidepressiva

---

Andere aandoeningen

Overtraining/underperformance syndroom
Syndroom van Marfan
Mestcelactivatiesyndroom

Appendix C

Myalgische encefalomyelitis/chronisch vermoeidheidssyndroom bij kinderen en jongeren – informatieblad

Myalgische encefalomyelitis/chronisch vermoeidheidssyndroom (ME/CVS) is een complexe ziekte die wordt gekenmerkt door het onvermogen van het lichaam om voldoende energie te produceren voor de normale menselijke activiteiten. Er is sprake van een ernstige, overweldigende vermoeidheid met een aanzienlijk verminderd lichamelijk en geestelijk uithoudingsvermogen. De energiereserves van de patiënt zijn sterk verminderd. Het hoofdkenmerk is het verergeren van symptomen en malaise (zich ziek voelen) na een minimale lichamelijke of geestelijke inspanning. Dit kan uren, dagen of weken aanhouden en wordt niet verlicht door slaap of rust. Andere symptomen zijn o.a.: cognitieve problemen ("hersenmist"), niet-verkwikkende of verstoorde slaap, duizeligheid, een scala aan pijnlijke aandoeningen en andere symptomen in verschillende lichaamssystemen.

ME/CVS komt overal ter wereld voor. Het wordt in verschillende landen uiteenlopend aangeduid, als chronisch vermoeidheidssyndroom, myalgische encefalomyelitis of met de afkorting ME/CVS. Er is een nieuwe naam voorgesteld, systemische inspanningsintolerantieziekte (SEID, *Systemic Exertion Intolerance Disease*), maar deze wordt niet algemeen gebruikt. Er is kritiek op de naam "chronisch vermoeidheidssyndroom" omdat dit kan worden verward met "chronische vermoeidheid", wat veel voorkomt bij andere ziekten.

De meeste gevallen van myalgische encefalomyelitis/chronisch vermoeidheidssyndroom staan op zichzelf (geïsoleerde gevallen), maar bij 20% van de patiënten treft het meer dan één familielid. Wereldwijd zijn er meerdere gevallen tegelijk of uitbraken van de ziekte (epidemieën) opgetreden, en bij een aantal van deze uitbraken werden vooral schoolkinderen getroffen.

ME/CVS bij kinderen en jongeren

Geschat wordt dat tenminste één miljoen Amerikanen ME/CVS hebben en een aanzienlijk maar onbekend aantal daarvan is onder de 18 jaar. Jongeren van 12-17 jaar hebben een grotere kans dan kinderen onder de 12 om ME/CVS te ontwikkelen, maar er zijn ook kinderen van 4 die de ziekte krijgen. Bij jongeren hebben meer meisjes dan jongens ME/CVS.

Oorzaak van de ziekte

De oorzaak van ME/CVS is niet bekend, maar verschillende factoren kunnen er bij betrokken zijn. Bij sommige families zouden genetische factoren kunnen zorgen voor een grotere vatbaarheid voor de ziekte. De ziekte treedt vaak op na een acute infectie zoals de ziekte van Pfeiffer, en veranderingen in het immuunsysteem die worden aangetroffen bij ME/CVS zijn vergelijkbaar met die bij sommige virusinfecties. Er is geen ziekteverwekker bekend die de oorzaak is, en bij geïsoleerde (niet-epidemische) gevallen wordt niet gedacht dat de ziekte bij normaal contact overdraagbaar is. Soms wordt ME/CVS uitgelokt door een gifstof, een inenting, of door een groot trauma. ME/CVS is geen psychologische ziekte. Depressie en angst kunnen voorkomen naast ME/CVS, zoals dit ook gebeurt bij andere chronische ziekten, maar een depressieve stoornis en ME/CVS kunnen door psychologische, immunologische en hormonale testen goed van elkaar worden onderscheiden.

Symptomen en diagnose

Omdat er geen medische test is voor ME/CVS, wordt de diagnose gesteld op basis van het kenmerkende patroon van symptomen en het uitsluiten van andere ziekten die gepaard gaan met vermoeidheid. Veel patiënten krijgen nooit een diagnose. De belangrijkste diagnostische kenmerken van de ziekte zijn opgenomen in verschillende definities. Wij bevelen de volgende diagnostische criteria aan voor jonge patiënten:

- Er is een verminderd geestelijk en/of lichamelijk uithoudingsvermogen en een aanzienlijke afname van het vermogen om deel te nemen aan persoonlijke, onderwijskundige en/of sociale activiteiten.
- De vermoeidheid is nieuw en is niet het resultaat van voortdurende inspanning, en wordt ook niet verlicht door rust. Vermoeidheid kan verergeren door een langdurige staande of zittende houding.
- Normale activiteit of lichte/matige inspanning wordt gevolgd door malaise (zich ziek voelen) en het verergeren van de symptomen van ME/CVS. Herstel kan dagen, weken of maanden in beslag nemen.
- Slaap is niet-verkwikkend, en de hoeveelheid slaap en het slaapritme is verstoord, waarbij overmatig slapen overdag, niet kunnen slapen ‘s nachts en omkering van het dag/nachtritme kunnen optreden.
- De volgende cognitieve problemen kunnen aanwezig zijn: moeite met concentreren, verminderd korte-termijngeheugen, moeite met het begrijpen van informatie en/of het onder woorden brengen van gedachten, moeite met het vinden van de juiste woorden of cijfers, afwezigheid, of traag denken. Cognitieve problemen kunnen verergeren door langdurige staande of zittende houding en/of door lichamelijke en geestelijke activiteit.
- Pijn kan wijdverspreid zijn of plaatselijk. Wat vaak voorkomt: chronische dagelijkse hoofdpijn, spierpijn, buikpijn, pijn in de gewrichten en/of de lymfeklieren en/of keelpijn. Pijn kan verergeren door langdurige staande of zittende houding. Slechts zelden is er geen pijn.

Symptomen van myalgische encefalomyelitis/chronisch vermoeidheidssyndroom schommelen vaak aanzienlijk in intensiteit gedurende de dag, of van dag tot dag. Om de diagnose ME/CVS te krijgen moeten een aantal of alle symptomen elke dag aanwezig zijn. De intensiteit van de symptomen moet grotendeels matig tot ernstig zijn en de symptomen moeten al tenminste 6 maanden aanhouden of zijn teruggekomen (een voorlopige diagnose kan in die 6 maanden wel worden gesteld en ook kan met een geschikte behandeling worden begonnen). Andere ziekten die gepaard gaan met vermoeidheid moeten worden uitgesloten door een anamnese af te nemen, lichamelijk onderzoek en medische testen te doen.

Andere symptomen die bij veel, maar niet bij alle jongere patiënten aanwezig zijn:

- Orthostatische intolerantie: langdurige staande of zittende houding kan duizeligheid veroorzaken, toename van vermoeidheid, cognitieve verslechtering, hoofdpijn en/of misselijkheid.
- Overgevoeligheid voor licht en geluid, aanraking, geuren, en/of medicijnen.
- Verstoorde regeling van de lichaamstemperatuur: lage lichaamstemperatuur, intolerantie voor hitte en/of kou, of koude handen en voeten.
- Maag-darmklachten: buikpijn, misselijkheid of anorexia.

Jonge ME/CVS-patiënten zien er vaak niet ziek uit, maar ze kunnen er wel opmerkelijk bleek uitzien. De gangbare bloedtesten komen vaak normaal terug, maar speciale testen kunnen afwijkingen laten zien in het immuunsysteem, zenuwstelsel of cardiovasculaire systeem van de patiënt, of in de energieproductie binnen de cellen.

Myalgische encefalomyelitis/chronisch vermoeidheidssyndroom wordt vaak verkeerd gediagnosticeerd als schoolweigering (schoolfobie), of als het syndroom van Münchhausen by proxy (een aandoening waarbij een ouder de ziekte van zijn/haar kind verzint).

Vooruitgang en herstel

Myalgische encefalomyelitis/chronisch vermoeidheidssyndroom begint bij jongeren meestal met koorts en griepachtige symptomen. Soms begint het geleidelijk. Bij jongere kinderen is een geleidelijk begin gedurende meerdere maanden of jaren gebruikelijker. Het kan moeilijk zijn de diagnose ME/CVS te stellen bij jongere kinderen, omdat ze wellicht niet doorhebben dat hun vermoeidheid en andere symptomen niet normaal zijn. De diagnose kan met terugwerkende kracht worden gesteld als het kind ouder is. Het eerste teken van de ziekte kan een opvallende beperking in de activiteiten van het kind zijn, opgemerkt door een ouder of leerkracht. Jonge mensen met ME/CVS kunnen in het begin van de ziekte erg ziek zijn, maar omdat er uit de gangbare bloedtesten vaak niets komt, is de diagnose vaak onzeker. Zelfs als er geen andere ziekte wordt gevonden kan een definitieve diagnose vaak pas na 6 maanden worden gegeven, maar een voorlopige diagnose kan wel eerder worden gegeven. Een vroege diagnose kan de gevolgen van de ziekte verminderen doordat met een geschikt behandelplan kan worden begonnen.

De ernst van ME/CVS wisselt. Sommige jonge patiënten zijn ernstig beperkt en bedlegerig, terwijl anderen naar school kunnen gaan, en sommigen zelfs kunnen sporten. De meesten zitten hier ergens tussenin. In de loop van de tijd is een langzame verbetering te verwachten. Herstelpercentages zijn onduidelijk, maar er zijn percentages van 40% of meer gemeld. Opmerkelijke verbeteringen komen vooral voor in de eerste 4 jaar. Verbeteringen en terugvallen zijn vrij normaal. Een terugval kan door overbelasting of door infectieziekten worden veroorzaakt. Jonge patiënten die zoveel beter worden dat ze bijna terug zijn op het niveau van voor hun ziekte, moeten waarschijnlijk nog wel meer rusten dan hun leeftijdgenoten.

Beheersing/behandeling

Het stellen van de diagnose ME/CVS kan onzekerheid bij de patiënt en de ouders verminderen. Momenteel is er geen medicatie of behandeling die de ziekte kan genezen. Hoe er met de ziekte wordt omgegaan verschilt per persoon. Het bepalen van de optimale balans van rust en activiteit (*"pacing"* van activiteiten) kan helpen om post-inspannings verergering van symptomen te voorkomen. Medicijnen zijn nuttig om pijn, slapeloosheid en orthostatische intolerantie te behandelen. Jonge ME/CVS-patiënten reageren over het algemeen op lagere doseringen van vele medicijnen. Voedingsadvies kan helpen. Ondersteunende psychotherapie kan soms zinvol zijn voor jonge patiënten die niet al te ernstig ziek zijn, maar inflexibele graduele oefentherapie (GET) is schadelijk en kan leiden tot verergering van de symptomen.

Onderwijs

Myalgische encefalomyelitis/chronisch vermoeidheidssyndroom is de meest voorkomende medische oorzaak van langdurige afwezigheid van school. De meeste leerlingen met ME/CVS raken achter in hun onderwijs. Leerlingen met ME/CVS hebben soms een persoonlijk schoolrooster nodig en de school zou passende voorzieningen en/of thuisonderwijs moeten aanbieden. Procedures die gelden voor leerlingen om hulp te krijgen bij hun beperkingen variëren aanzienlijk van plaats tot plaats.

Appendix D

Myalgische encefalomyelitis/chronisch vermoeidheidssyndroom: informatieblad voor scholen

Myalgische encefalomyelitis/chronisch vermoeidheidssyndroom (ME/CVS) wordt gekenmerkt door het onvermogen van het lichaam om voldoende energie te produceren voor de normale menselijke activiteiten. De energiereserves van de patiënt zijn aanzienlijk verminderd. De belangrijkste symptomen zijn:

- Ernstige, overweldigende vermoeidheid met verminderd geestelijk en/of lichamelijk uithoudingsvermogen en een aanzienlijke afname van het vermogen deel te nemen aan persoonlijke, onderwijskundige en/of sociale activiteiten.
- Het hoofdkenmerk, het verergeren van symptomen en malaise (zich ziek voelen) na minimale lichamelijke of geestelijke inspanning, kan uren, dagen of weken aanhouden en wordt niet verlicht door rust.
- Cognitieve problemen ("brainfog of hersenmist"), niet-verkwikkende of verstoorde slaap en een scala aan pijnlijke aandoeningen (pijn is slechts zelden afwezig). Cognitieve problemen kunnen verergeren bij een langdurige verticale houding.

Er is geen medische test voor de ziekte. De diagnose wordt gesteld door (a) het kenmerkende patroon van symptomen (b) een aantal of alle bovengenoemde symptomen moeten dagelijks aanwezig zijn gedurende tenminste 6 maanden, (c) symptomen moeten matig of ernstig zijn en (d) andere ziekten die gepaard gaan met vermoeidheid moeten worden uitgesloten door anamnese, lichamelijk onderzoek en medische testen.

Bijkomende symptomen die vaak optreden zijn o.a.:

- Orthostatische intolerantie, oftewel de ontwikkeling van symptomen door een langdurige staande of zittende houding die leidt tot duizeligheid (en soms flauwvallen), toegenomen vermoeidheid, cognitieve achteruitgang, hoofdpijn en/of misselijkheid.
- Overgevoeligheid voor licht, geluid, aanraking, geuren en/of medicijnen.
- Problemen met het regelen van de lichaamstemperatuur: lage lichaamstemperatuur, intolerantie voor hitte en/of kou, en/of koude handen en voeten.
- Maag-darmklachten als buikpijn, misselijkheid en/of verlies van eetlust.

ME/CVS begint vaak plotseling na een virusziekte, maar kan ook geleidelijk beginnen. Symptomen schommelen vaak van dag tot dag en van week tot week op een onvoorspelbare manier in ernst. Leerlingen met ME/CVS zien er vaak niet ziek uit, maar kunnen er wel erg bleek uitzien. De oorzaak van ME/CVS is onbekend, maar er wordt niet gedacht dat de ziekte kan worden overgedragen door normaal contact. Momenteel is er geen medicatie of behandeling die ME/CVS kan genezen. Een succesvolle behandeling richt zich op het bepalen van de optimale balans tussen rust en activiteit, om zo post-inspannings verergering van symptomen te voorkomen. Medicijnen kunnen helpen om pijn, slapeloosheid, orthostatische intolerantie en andere symptomen te behandelen.

Onderwijskundige gevolgen

Myalgische encefalomyelitis/chronisch vermoeidheidssyndroom is de meest voorkomende oorzaak van langdurige afwezigheid van school door ziekte. Afwezigheid van school komt over het algemeen door slecht lichamelijk en cognitief functioneren, niet door gedrag. Sommige leerlingen kunnen dagelijks naar school, anderen kunnen dit deeltijds, terwijl weer anderen

aan huis gebonden zijn en sommigen zelfs bedlegerig. Soms heeft een leerling aan het begin van de week voldoende energie voor school, maar is op donderdag en vrijdag niet in staat om naar school te gaan. ME/CVS is onvoorspelbaar. Een leerling kan de ene dag in orde lijken, maar de volgende dag niet in staat zijn om naar school te gaan, soms gedurende meerdere weken. Er kunnen ook lange periodes voorkomen waarin hij/zij niet in staat is om thuis huiswerk af te maken.

De meeste leerlingen met ME/CVS presteren slechter op school omdat de symptomen van ME/CVS een negatieve invloed hebben. Cognitieve problemen zijn o.a. verwarring, moeite met concentreren, trage informatieverwerking, problemen met het korte-termijngeheugen, problemen om op het juiste woord te komen, en sneller afgeleid zijn. Deze problemen kunnen zich op allerlei manieren manifesteren. Als de leerkracht de leerling vraagt een taak uit te voeren en hij/zij wordt daarin onderbroken, kan het zijn dat hij/zij zich niet meer kan herinneren wat de leerkracht hem/haar heeft gevraagd te doen. De leerling kan extra tijd nodig hebben om vragen te beantwoorden of opdrachten te voltooien. De leerling kan tijdelijk het vermogen kwijtraken om informatie terug te halen die hij/zij de dag ervoor heeft geleerd. Lawaai in het klaslokaal kan leiden tot sneller afgeleid zijn. Het sneller afgeleid zijn kan er dan toe leiden dat leerkrachten denken dat de leerling niet geïnteresseerd is, of niet oplet. Leerlingen met ME/CVS zijn vaak niet in staat om simpele wiskundige berekeningen te maken. Zij kunnen vaak prima de stappen doorlopen om een ingewikkeld wiskundig probleem op te lossen, maar toch simpele fouten maken in optellen of vermenigvuldigen. Vaak kunnen ze, ondanks de cognitieve problemen, wel verstandelijk redeneren, en veel leerlingen zijn in staat om colleges te volgen met hun leeftijdgenoten, mits het aantal colleges sterk wordt beperkt.

Symptomen van ME/CVS verergeren na lichamelijke inspanning. Deelname aan sporten kan de energiereserves van een leerling uitputten. Een aantal leerlingen kan een korte lichamelijke activiteit aan, maar niet een activiteit die uithoudingsvermogen vereist. De leerling moet zelf kunnen herkennen wanneer bij hem/haar de vermoeidheid begint, dan de leerkracht informeren en absoluut stoppen en rusten. De leerling kan wel willen deelnemen, maar het niet stoppen en rusten als de vermoeidheid begint toe te nemen leidt vaak tot een ernstige terugval in symptomen. Leerlingen met ME/CVS mogen nooit onder druk worden gezet om over hun grenzen te gaan.

Onderwijskundige aanpassingen

Leerlingen hebben mogelijk een persoonlijk schoolrooster nodig. De volgende aanpassingen kunnen nuttig zijn:

Op school:

- Eén persoon die is aangewezen als contactpersoon voor leerkrachten.
- Een verkorte schooldag/-week; de leerling kan bijvoorbeeld laat beginnen, vroeg weggaan, en/of slechts 2 of 3 dagen per week naar school gaan.
- Een verminderde studielast en flexibele planning, waarbij alleen lessen in geselecteerde onderwerpen worden bijgewoond.
- Een stille plek om te rusten als vermoeidheid voor leerling of leerkracht duidelijk aanwezig is.
- Gebruik van de lift om op verschillende verdiepingen te kunnen komen.
- Ontheffing voor of aanpassing van de sportactiviteiten.
- Bied lessen thuis aan of onderwijs op afstand voor leerlingen die gedeeltelijk of volledig aan huis gebonden zijn.

In het lokaal:

- Verstrek twee setjes tekstboeken – één voor school en één voor thuis.
- Geef duidelijke instructies met frequente feedback.
- Help de leerling om het werk te ordenen door gebruik te maken van een opdrachtenboek en/of online agenda om opdrachten en afgemaakt werk op te slaan.
- Maak gebruik van een buddy-systeem, zodat iemand aantekeningen kan maken in de klas, en/of geef de leerling een samenvatting van de gegeven lessen.
- Maak gebruik van multizintuiglijk leren, bijv. met visuele hulpmiddelen zoals schema's en afbeeldingen om zo beter aan te sluiten bij de leerstijl van de leerling.
- Leer de leerling één enkele taak per keer in plaats van hem/haar te laten multitasken, splits het werk op in hanteerbare stukjes – vaker kortere projecten zijn beter dan lange-termijnprojecten.
- Sta het gebruik van elektronica toe zoals een laptop of tablet en sta toe dat werk online wordt afgemaakt.
- Sta een leerling met orthostatische intolerantie toe om tijdens de lessen door de klas te lopen en sta zoute tussendoortjes en een waterfles toe in het klaslokaal.
- Verstrek zelfstudie- of thuisstudielessen als de leerling te ziek is om naar school te komen.
- Sta flexibiliteit toe bij opdrachten en deadlines en pas het aantal opdrachten aan die moeten worden voltooid.

Opdrachten/toetsen

- Test kennis van het materiaal op meerdere manieren, bijv. mondeling in plaats van schriftelijk, of studieopdrachten in plaats van toetsen.
- Het kan nodig zijn om de tijd voor toetsen te verlengen en een rustige ruimte aan te bieden, en ook om opdrachten op een ander tijdstip van de dag mogelijk te maken, afhankelijk van de tijd waarop de leerling het best functioneert.
- Toetsen/eindexamens zouden moeten worden verdeeld over meerdere dagen en/of sessies met beschikbaarheid van water en snacks.

Onderwijsprogramma

- Stel prioriteiten, wat is het belangrijkst voor de leerling om te leren.
- Focus op het aanleren van vaardigheden in plaats van het voltooien van opdrachten.
- Kies liever voor vaker wat kortere projecten in plaats van lange-termijnprojecten.
- Verminder het aantal en de lengte van de opdrachten, projecten, testjes en toetsen.

Sociale ontwikkeling

Het klaslokaal en de aula van de school zijn mogelijk de enige plekken waar de leerling met ME/CVS om kan gaan met zijn/haar leeftijdgenoten. Dit zou moeten worden gefaciliteerd waar mogelijk. Meedoen aan buitenschoolse activiteiten is ook om sociale redenen belangrijk.

Bronnen

National Association of Special Education Teachers Chronic Fatigue Syndrome, www.naset.org/3349.0.html. Association of young people with ME, AYME www.ayme.org.uk. Association of New Zealand Myalgic Encephalopathy Society, www.azmes.org.nz.

Appendix E

Voorbeeld artsenbrief

Deze brief is een voorbeeld en moet worden aangepast aan het land waar de leerling woont, en ook aan de symptomen van de leerling.

Geachte aanbieder van speciaal onderwijs:
Of Coördinator van speciale onderwijsbehoeften:
Of Schoolhoofd:

Jane XXXX is bij mij in behandeling voor myalgische encefalomyelitis/chronische vermoeidheidssyndroom (ME/CVS). Deze ziekte zorgt bij Jane voor ernstige vermoeidheid en een gebrek aan lichamelijk en geestelijk uithoudingsvermogen. Het lichaam van Jane is niet in staat om voldoende energie te produceren voor de normale activiteiten die bij haar leeftijd passen en haar energiereserves zijn aanzienlijk verminderd. Als Jane haar verminderde energiereserves te veel uitput, kan het haar een aantal dagen, weken of zelfs maanden kosten om daarvan te herstellen.

De ziekte zorgt bij Jane voor cognitieve problemen, spierpijn, slecht slapen en verhoogde gevoeligheid voor licht, geluid en een koude omgeving. Jane krijgt soms het gevoel flauw te vallen als zij een poos moet staan. Janes cognitieve problemen houden bijvoorbeeld in dat ze moeite heeft met concentreren, ingewikkelde concepten begrijpen, zich woorden herinneren of met cijfers werken, een slecht werkgeheugen heeft en sneller afgeleid is. Lawaai in het klaslokaal kan deze problemen verergeren. Het is belangrijk te beseffen dat de intelligentie niet wordt aangetast door deze ziekte en van Jane kan verwacht worden dat zij succes boekt op onderwijsgebied, mits ze de juiste voorzieningen krijgt.

Het is heel onvoorspelbaar wanneer de klachten bij Jane optreden en hoe ernstig ze zijn; dit wisselt van dag tot dag. De ziekte kan ervoor zorgen dat Jane gedurende het schooljaar veel dagen mist. Het zou ook goed voor haar kunnen zijn dat ze later begint of eerder van school weggaat. Jane zal alleen een gereduceerde studielast kunnen volhouden. De school zal daarom ondersteunend en flexibel moeten zijn in het omgaan met de afwezigheid en het beperkte onderwijsprogramma van Jane.

Momenteel gaat het met Jane niet zo goed dat ze kan meedoen aan sport. Wilt u haar toestaan niet mee te doen aan sportactiviteiten, totdat ik kan bevestigen dat haar gezondheid voldoende is verbeterd dat het haar niet zieker maakt?

Ik zou een aanvraag voor onderwijsdiensten die passen bij de behoeften van Jane aanraden. Een lijst van mijn aanbevelingen voor aanpassingen en wijzigingen voor Jane is bijgevoegd. Laat het mij alstublieft weten als ik verder nog ergens bij kan helpen.

Hoogachtend,

XXXXXXXXXXXX

Appendix F

Advies voor jonge ME/CVS-patiënten die geopereerd moeten worden*

Myalgische encefalomyelitis/chronisch vermoeidheidssyndroom is een complexe, beperkende ziekte die wordt gekenmerkt door ernstige en overweldigende vermoeidheid met een aanzienlijk verminderd lichamelijk en geestelijk vermogen om te functioneren. Het hoofdkenmerk is malaise en verergering van symptomen na een minimale lichamelijke en geestelijke inspanning, die uren, dagen of weken kan aanhouden en niet wordt verlicht door slaap. Andere symptomen zijn bijvoorbeeld cognitieve beperkingen, niet-verkwikkende slaap, algemene of plaatselijke pijn, en immunologische, neurologische en autonome klachten. Verbeteringen en terugvallen komen veel voor.

De meeste jonge ME/CVS-patiënten hebben last van vasovagale syncope (flauwvallen), het posturale tachycardiesyndroom (POTS), neuraal gemedieerde hypotensie (NMH) en ophopen van bloed in de aderen bij een kanteltafeltest. Het risico op flauwvallen wordt groter bij gebruik van catecholamines (adrenaline), sympathomimeticums (isoproterenol) en bloedvatverwijdende middelen (stikstofoxide, nitroglycerine, alfablokkers en bloeddrukverlagende middelen). Er moet voorafgaand aan een operatie goed op de hydratatie van de patiënt worden gelet, en ook moeten medicijnen worden vermeden die neurogene syncope of een lagere bloeddruk kunnen veroorzaken. Veel patiënten hebben baat bij extra infuusvloeistof rondom de operatie. Propofol, midazolam en fentanyl worden over het algemeen goed verdragen. Maar bij onderzoeken onder volwassenen is aangetoond dat sommige ME/CVS-patiënten gevoelig kunnen zijn voor verdovingsmiddelen die histamine vrijmaken (zoals pentothal) en spierverslappers (zoals curare, atracurium en mivacurium). Deze zouden waar mogelijk moeten worden vermeden. Jonge patiënten kunnen ook extreem gevoelig zijn voor kalmeringsmiddelen, waaronder benzodiazepines en antihistamines.

ME/CVS-patiënten gebruiken vaak kruiden en complementaire en alternatieve geneeswijzen. De anesthesioloog/anesthesist zou patiënten moeten vragen of ze daar gebruik van maken (155). De belangrijkste zijn:

- Knoflook, ginkgo en ginseng – kunnen het bloeden verergeren door de samenklontering van bloedplaatjes.
- Efedra – kan hemodynamische instabiliteit, hoge bloeddruk, tachycardie en aritmie veroorzaken.
- Kava en valeriaan – versterken de verdoving.
- Echinacea – allergische reacties en mogelijke immmunosuppressie als het lange tijd wordt gebruikt.
- Sint-janskruid – wisselwerkingen met andere geneesmiddelen door stimulering van het cytochroom P450-enzym.

De Amerikaanse Vereniging van Anesthesiologen geeft het advies vanaf 2 tot 3 weken voor een geplande ingreep het gebruik van alle kruidengeneesmiddelen te staken. Stoppen met kava (ook wel awa, kawa en bedwelmende peper genoemd) kan ontwenningsverschijnselen veroorzaken, dus dit kruid moet in 2 tot 3 dagen worden afgebouwd.

Alhoewel in ouder onderzoek bij sommige jongeren met ME/CVS een lichte HPA-as depressie is gevonden, is er zelden extra cortisol nodig tenzij de patiënt heel erg ziek is. De patiënten die

al extra cortisol krijgen moeten een dubbele of driedubbele dosis krijgen voor en na de operatie.

Bij deze ziekte worden soms lichte immunologische afwijkingen gevonden, maar patiënten hebben geen afweerstoornis en zijn niet vatbaarder voor opportunistische infecties dan anderen.

Samenvattende adviezen

- Vraag naar kruiden en supplementen, en adviseer patiënten tenminste een week voor de operatie hiermee te stoppen.
- Zorg dat de patiënt voor de operatie goed gehydrateerd is. Overweeg extra vloeistof na de operatie.
- Gebruik bloeddrukverlagende middelen, sympathomimeticums, catecholamines en bloedvatverwijdende middelen met voorzichtigheid.
- Gebruik kalmerende middelen spaarzaam.

[*] Gebaseerd op "*Considerations Prior to Surgery for Adult ME/CFS Patients*" door Dr. CW Lapp MD, Directeur, Hunter-Hopkins Center.

Appendix G

Orthostatische intolerantie

De symptomen bij personen met OI verergeren bij een rustige staande en zittende houding en verbeteren (maar verdwijnen niet altijd helemaal) als ze gaan liggen (156). OI kan gepaard gaan met verschillende behandelbare bloedsomloopproblemen, waarvan de bekendste bij ME/CVS het posturale tachycardiesyndroom (POTS) en NMH zijn (48-55, 157). De belangrijkste symptomen van chronische OI staan in tabel A1. Deze klinische kenmerken worden meestal toegeschreven aan twee belangrijke afwijkende fysiologische reacties op een staande houding: 1. een verminderde bloeddoorstroming in de hersenen, en 2. een overdreven compenserende adrenerge reactie op een staande houding (156). Het is duidelijk dat de symptomen in tabel A1 met veel van de symptomen van ME/CVS overlappen, zoals vermoeidheid, inspanningsintolerantie, cognitieve problemen en hoofdpijn. In alle gecontroleerde onderzoeken vertonen jonge ME/CVS-patiënten, vergeleken met gezonde personen, vaker afwijkende reacties van de bloedsomloop op een staande houding bij een kanteltafeltest of bij lang staan (48-55). Onderzoeken waarbij de hartslagvariabiliteit wordt gemeten laten steeds weer zien dat bij de hartslagvariabiliteit bij jonge ME/CVS-patiënten voornamelijk het sympathische zenuwstelsel betrokken is (met een relatieve vermindering van de parasympathische activiteit) (158, 159), en tegelijkertijd dat de catecholamine-niveaus bij liggen verhoogd zijn vergeleken met gezonde jongeren (160). Dat OI van belang is bij ME/CVS blijkt wel uit het feit dat open (niet geblindeerde) behandeling van de afwijkingen in de bloedsomloop bij een groot deel van de jongeren gepaard gaat met verbetering van de klachten van ME/CVS en van het functioneren (48, 51, 157, 161).

Tabel A1- Symptomen van orthostatische intolerantie in de (geschatte) volgorde waarin ze voorkomen.

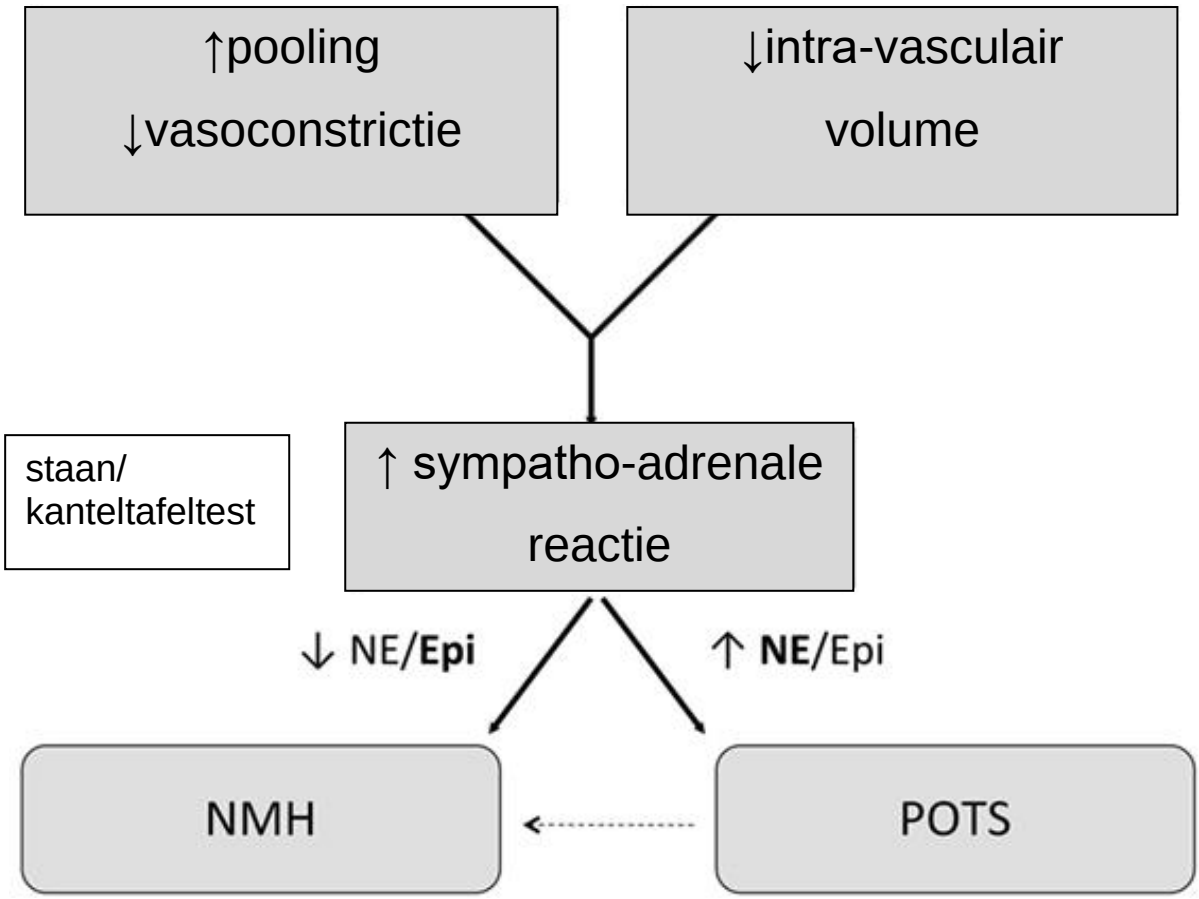
Vermoeidheid	Wazig zicht	Pijn op de borst
Inspanningsintolerantie bij relatief geringe inspanning	Hoofdpijn	Hartkloppingen
Duizeligheid	Problemen met het korte-termijngeheugen en concentratie	Zweten
Flauwvallen of bijna flauwvallen	Misselijkheid	Trillerigheid
		Overgeven

Fysiologische reactie op een staande houding

In reactie op een staande houding wordt er bij een volwassenen zo'n 500-750 ml bloed verplaatst naar de aderen onder het niveau van het hart. Bij jongeren vindt waarschijnlijk een soortgelijke verandering in de bloedsomloop plaats. Bij alle leeftijden bestaat de reactie op de ophoping van bloed vanwege de zwaartekracht uit een verminderde bloedtoevoer naar het hart, wat leidt tot een verminderd hartminuutvolume, minder rek op de baroreceptoren en uiteindelijk minder bloed naar de hersenen. Het zenuwstelsel reageert met een verhoogde activiteit van het sympathische zenuwstelsel, meer vaatvernauwing, een verhoging van de hartslag van meer dan 40 slagen per minuut, om met de terugkeer van genoeg bloed in de aderen de bloeddruk en de hersendoorbloeding te handhaven (162-164). Symptomen van OI kunnen optreden als deze aanpassingen niet op een efficiënte manier gebeuren.

Figuur A1 laat de drie belangrijkste fysiologische factoren zien die een rol spelen bij OI: overmatige ophoping van bloed in de benen, een laag bloedvolume, en een overdreven

catecholamine-reactie. Een aantal pathofysiologische mechanismen kan bijdragen tot verhoogde ophoping van perifeer bloed of verminderde vaatvernauwing. Mensen met ME/CVS hebben vaak een laag bloedvolume (57-59), wat wel in verband wordt gebracht met een verlaagde renine - aldosteron ratio(58) en met lagere gehaltes aan ADH (165). Lichamelijke inactiviteit leidt tot een verlaagd plasmavolume, waardoor symptomen van OI erger worden en meer invloed hebben op het dagelijks functioneren (102, 166, 167). Bij patiënten met toegenomen "pooling" van bloed in de perifere bloedsomloop of een lager bloedvolume (of beide) gaat het aannemen van een staande houding gepaard met verminderde terugkeer van bloed naar het hart en een duidelijk verhoogde catecholamine-reactie (168, 169). Goldstein heeft gesuggereerd dat de relatieve verhouding tussen Epi (adrenaline) en NE (noradrenaline) het patroon van de reactie van de bloedsomloop kan beïnvloeden (170). ME/CVS-patiënten met meer NE kunnen hun bloeddruk langer handhaven omdat NE vaatvernauwende eigenschappen heeft, terwijl het er tegelijkertijd voor zorgt dat het tachycardie veroorzaakt. Aan de andere kant zorgt Epi voor verwijding van de bloedvaten van de skeletspieren en kan hierdoor een lagere bloeddruk veroorzaken. Patiënten die bij een kanteltafeltest al snel tachycardie krijgen kunnen NMH ontwikkelen als de orthostatische stress langer aanhoudt, meestal 5-59 minuten na het begin van de orthostatische tachycardie (171-173). Zoals in deze handleiding staat beschreven overlappen de behandelingen van deze aandoeningen elkaar vrijwel volledig.



Figuur A1. In deze figuur staan de drie belangrijkste pathofysiologische mechanismen die een rol spelen bij OI. Verhoogde ophoping van bloed, of een slecht werkende vaatvernauwing in de onderste helft van het lichaam, en een lager intravasculair volume zijn alle drie van belang en kunnen alle drie voorkomen bij dezelfde persoon. Bij het aannemen van een staande

houding zorgen een overdreven reactie van het sympathisch zenuwstelsel en de adrenale (bijnier)hormonen voor een verhoogde afgifte van epinefrine (Epi) en norepinefrine (NE). Er wordt wel gezegd dat de verhouding tussen NE en Epi een bepalende factor is bij het vaststellen of het type OI POTS is of NMH. Sommige patiënten met POTS in het begin van orthostatische testen ontwikkelen later in de test klassieke NMH.

Vormen van OI bij ME/CVS

Orthostatische hypotensie

Orthostatische hypotensie wordt gekenmerkt door een aanhoudende verlaging van de systolische bloeddruk van tenminste 20 mmHg of van de diastolische bloeddruk van 10 mmHg tijdens de eerste drie minuten na het aannemen van een staande houding (124). Dit probleem wordt zelden waargenomen bij kinderen, behalve als ze hoge koorts hebben, acute dehydratatie, een bloeding, bijnierinsufficiëntie, overmatige afgifte van histamine of als een reactie op bepaalde medicijnen.

Een meer voorkomende variant bij kinderen, initiële orthostatische hypotensie (IOH), wordt gekenmerkt door een voorbijgaande daling in bloeddruk meteen na het gaan staan, die binnen 60 seconden weer wegtrekt. Om dit te herkennen is een continue bloeddrukmeter nodig die bij elke hartslag meet. De diagnose wordt gemist als er een normale, automatische bloeddrukmeter wordt gebruikt (174, 175). Alhoewel deze aandoening normaalgesproken geen behandeling behoeft, zijn er wel chronische orthostatische symptomen zoals duizeligheid gemeld bij personen met IOH (54), wat erop wijst dat ze andere orthostatische afwijkingen kunnen ontwikkelen (zoals POTS of NMH) als ze langer in de gaten worden gehouden.

Het posturale orthostatische tachycardiesyndroom (POTS)

Het posturale orthostatische tachycardiesyndroom wordt steeds meer gezien als de meest voorkomende vorm van OI bij jongeren met ME/CVS. Zoals ook bij ME/CVS bij kinderen het geval is, komt POTS meer voor bij vrouwen dan bij mannen en komt het ook meer voor na het begin van de puberteit, en volgt het vaak een duidelijke infectieziekte (124, 156, 176-178).

De diagnose POTS moet alleen worden gegeven als er (a) geen orthostatische hypotensie optreedt binnen 3 minuten na het gaan staan of van een kanteling en (b) als er een verhoging optreedt van de hartslag van meer dan 40 slagen per minuut (bpm) van liggen naar staan in de eerste 10 minuten na het gaan staan of van een passieve kanteling omhoog, of als er een hartslag is van meer dan 120 bpm in de eerste 10 minuten na het gaan staan (124). Het criterium voor de hartslag bij volwassenen is lager, een verandering van 30 bpm; als de definitie voor de hartslag bij volwassenen wordt gebruikt zou ongeveer 40% van de gezonde jongeren een foutieve diagnose van POTS krijgen. Daarom is een verandering van 40 bpm in de hartslag een noodzakelijk criterium voor jongeren.

Ongeacht leeftijd is het voor de diagnose van POTS ook nodig dat (c) de veranderingen in de hartslag vergezeld gaan van typische orthostatische symptomen. POTS moet niet alleen op basis van een hartslagverhoging worden gediagnosticeerd wanneer een patiënt uitgedroogd is of met een bloedvatverwijdend middel wordt behandeld. Daarentegen kan de diagnose worden gemist als de persoon wordt getest na het nuttigen van stoffen die het plasmavolume vergroten, zoals zouttabletten, of als de patiënt wordt behandeld met serotonine-

heropnameremmers of stimulerende medicijnen. Deze kunnen allemaal wel gebruikt worden om OI te behandelen.

Neuraal gemedieerde hypotensie

Neuraal gemedieerde hypotensie werd halverwege de jaren 1990 voor het eerst bij jongere en volwassen ME/CVS-patiënten aangetoond (48, 49, 51). In de vroegste verslagen was het aantal gemelde gevallen van POTS aanzienlijk minder. Om onduidelijke redenen wordt POTS nu vaker aangetroffen, wellicht doordat ME/CVS-patiënten in de loop van de jaren steeds meer zout zijn gaan gebruiken, doordat de orthostatische stress langer duurt of door andere nog niet geïdentificeerde factoren.

Reflexmatige vormen van lage bloeddruk zijn vasovagale syncope, neurocardiogene syncope, vertraagde OH en NMH (180). Die laatste term past het meest bij wat er gebeurt bij ME/CVS-patiënten met chronische dagelijkse orthostatische symptomen, waarbij ze geen klinische syncope hebben, maar wel een kenmerkende bloeddrukdaling krijgen tijdens een kanteltafeltest.

Neuraal gemedieerde hypotensie wordt bij zowel kinderen als volwassenen gedefinieerd als een verlaging van de systolische bloeddruk van tenminste 25 mmHg, met een vertraging van de hartslag vóór flauwvallen of lage bloeddruk, vastgesteld tijdens staan of een kanteltafeltest, die kenmerkende orthostatische symptomen teweegbrengt (48). Dit gebeurt na de drie-minuten grens voor orthostatische hypotensie. De hartslag kan in het begin van de test verhoogd zijn, maar vertraagt als de lage bloeddruk ernstig wordt. Net als bij ME/CVS komt NMH meer voor bij vrouwen (180). Lage bloeddruk kan worden gemist als de orthostatische test minder dan 10 minuten duurt; voor de diagnose is meestal een verlengde kanteltafeltest nodig van 40 tot 60 minuten (51).

De pathofysiologie van NMH wordt elders besproken (163, 180-184), maar net als bij POTS zet de verminderde veneuze terugstroom een reeks reacties in beweging die uiteindelijk leiden tot een verminderde sympathische tonus en relatief overheersende vagale tonus. Vermindering van de sympathische activiteit leidt vervolgens tot vaatverwijding, en als de persoon rechtop blijft, kan het uiteindelijke resultaat ofwel een sterke daling van de bloeddruk zijn, ofwel flauwvallen, dat soms gepaard gaat met een junctionele brachycardie (te lage hartslag) of korte periodes van asystolie. In de periode vóór flauwvallen treden serieuze verhogingen van de adrenalineniveaus op (169, 184). Factoren die NMH kunnen triggeren zijn lang staan, warmte, plotselinge rek van de mechanoreceptoren in het maag-darmkanaal, de blaas, en de longen, het zien van bloed, en situaties die te maken hebben met pijn (180). Vaak is er een combinatie van uitlokkende factoren.

Alhoewel veel patiënten met NMH slechts een enkele keer flauwvallen met lange periodes daartussen waarin ze normaal functioneren, kunnen er ook chronische dagelijkse orthostatische symptomen voorkomen. Bij patiënten die verwezen worden vanwege terugkerende syncope wordt zowel chronische vermoeidheid als een beperkte levenskwaliteit gemeld. Bij ongeveer 25% van de patiënten die onderzocht worden voor chronische OI is neurocardiogene syncope opgetreden zonder POTS (170). Dat wil zeggen dat niet alle chronische OI gerelateerd is aan de fysiologie van POTS. Er is meer onderzoek nodig om te bepalen waarom cognitieve symptomen aan blijven houden ondanks een goede beheersing van de hartslag en bloeddruk.

De percentages OI gemeld bij onderzoek onder volwassenen met ME/CVS wisselen, maar dat orthostatische stress gepaard gaat met vermoeidheid komt bij ME/CVS-patiënten bij bijna iedereen en alle leeftijden voor, en ook bij de verwante ziekte fibromyalgie (50, 188). Bij ME/CVS bij kinderen heeft meer dan 90% van de patiënten OI (157, 189) en kunnen afwijkende cardiovasculaire reacties al gezien worden bij een staande stress van maar 20 graden (55).

Van personen die wel symptomen van chronische OI ervaren maar bij orthostatische testen niet voldoen aan de criteria voor POTS of NMH kan een diagnose van een verlaagde orthostatische tolerantie worden gegeven. Behandeling kan op dezelfde manier als bij patiënten waarbij bloedsomloopproblemen zijn geconstateerd, als de symptomen voldoende ernstig zijn.

Testen op OI

In de klinische praktijk worden twee soorten testen gebruikt voor OI: sta-testen en kanteltafeltesten. Methodes om de testen uit te voeren kunnen variëren. Er is geen standaardtest voor OI, en we kennen ook niet alle pathofysiologische mechanismen die bijdragen aan klachten als duizeligheid, omdat een aantal van de klassieke orthostatische symptomen ook kunnen worden veroorzaakt door bewegingen die niets te maken hebben met staan.

Kanteltafeltest

Een kanteltafeltest wordt meestal gedaan met een gemotoriseerde tafel met een voetenplank om gewicht te kunnen dragen. De patiënt ligt en wordt losjes met veiligheidsbanden vastgezet om te voorkomen dat er letsel ontstaat als hij/zij flauwvalt. Na een variabele periode van rustig liggen, vaak 15 minuten maar bij sommige onderzoeken tot wel 60 minuten, wordt de tafel rechtop gezet, meestal tot 60-70°. Een grotere hoek kan flauwvallen veroorzaken bij gezonde controles. De duur van het rechtop staan varieert ook tussen onderzoekscentra en hangt af van het soort OI dat getest wordt. Een kanteltafeltest van 10 minuten is voldoende om POTS te constateren, maar 45-60 minuten is nodig om NMH vast te stellen. Een scala aan methodologische factoren kan de reactie op het kantelen beïnvloeden (190-192), waaronder de mate van beweging die is toegestaan, de omgevingstemperatuur, de duur van het vasten voor de test, of de patiënt zijn/haar medicijnen mocht gebruiken, de zoutinname voor de test, instrumenten (arteriële katheters worden in verband gebracht met hogere percentages flauwvallen), geneesmiddelen die worden gebruikt om lage bloeddruk op te wekken (bijv. isoproterenol (193), nitroglycerine), en de definitie van een afwijkende testuitslag (192). We ondersteunen het opwekken van flauwvallen als het eindpunt van de test niet, omdat POTS en NMH kunnen worden vastgesteld en de tafel dus teruggezet kan worden naar een horizontale positie voordat flauwvallen plaatsvindt. In de meeste laboratoria wordt de hartslag voortdurend bewaakt, en ook de bloeddruk, alhoewel sommige centra de bloeddrukmetingen met tussenpozen doen, ongeveer elke 1-2 minuten in de eerste 5-10 minuten en daarna elke 5 minuten, tenzij er symptomen worden geregistreerd die duiden op flauwvallen. Sommige laboratoria meten de uitademings-CO_2 om orthostatische hypocapnie (te laag CO_2 –gehalte in het bloed) te kunnen ontdekken (194-196). Voor en gedurende de test wordt met tussenpozen van ongeveer 5 minuten aan de patiënt gevraagd om de verandering in symptomen aan te duiden op een schaal van 0-10 (duizeligheid, warmte, vermoeidheid, hoofdpijn, kortademigheid, mentale verwardheid en pijn).

Niet alle ME/CVS-patiënten met orthostatische symptomen hebben een kanteltafeltest nodig. Als bijvoorbeeld de klinische geschiedenis overeenkomt met neurocardiogene syncope, is een kanteltafeltest niet langer nodig voor de diagnose (191, 192, 197). We willen nog opmerken dat er voorzichtig moet worden omgegaan met de ernstig getroffen ME/CVS-patiënten, omdat er mogelijk een verergering van symptomen gedurende en na de kanteltest kan optreden. Bij deze groep geeft soms een korte test van achteroverliggen, zitten en staan van 1-3 minuten al voldoende informatie om orthostatische intolerantie aan te duiden. Bij alle personen met ME/CVS die typische symptomen ontwikkelen tijdens een kanteltafeltest, raden we aan 1-2 liter normale fysiologische zoutoplossing toe te dienen om de autonome tonus te verbeteren en verergering van symptomen van ME/CVS door een langere kanteltest te vermijden (172).

Sta-testen

Er worden in de literatuur over ME/CVS twee soorten sta-testen beschreven: een actieve sta-test (59, 60) en leunen tegen een muur (131). Beide vormen kunnen in een medische praktijk worden gedaan. Voor de test is geen afspraak met een specialist of speciale apparatuur nodig en de test is goedkoper dan een kanteltafeltest. De duur van het achteroverliggen voorafgaande aan de test varieert, maar er kan bij volwassenen al binnen 5 tot 15 minuten een basishartslag en –bloeddruk worden afgelezen. Alhoewel de duur van de staande houding kan oplopen tot 60 minuten (59), doen de meeste centra een 10-minuten-test om POTS vast te stellen, en om te kijken of symptomen van ME/CVS verergeren tijdens de test. Wel worden bij zo'n korte test veel gevallen van NMH gemist. Net als bij de kanteltafeltest worden symptomen vlak voor het gaan staan gemeten en met tussenpozen van 1-2 minuten gedurende het staan. Er moet wel een getuige aanwezig zijn bij de test om letsel in geval van flauwvallen te voorkomen. Bewegingen zoals onrustig wiebelen en de onderbeenspieren aanspannen worden afgeraden. Zie "OI: Sta-testprotocol" en "OI: Sta-testgegevensblad".

Er zijn maar weinig onderzoeken geweest waarin de verschillende testmethodes zijn vergeleken. Als kanteltesten en sta-testen al zijn vergeleken, betreft dat meestal alleen de korte periodes van staande houding (167, 168). Gedurende de eerste 5 minuten rechtop wekken de kanteltest en het actief staan gelijksoortige veranderingen in hartslag op (167, 198, 199). Plash en collega's hebben echter onlangs aangetoond dat na de eerste 5 minuten een passieve kanteltest bij POTS-patiënten een grotere verandering in hartslag teweegbrengt dan een actieve sta-test (199). Het toepassen van een negatieve druk rond het onderlichaam is ook een orthostatische testmethode, maar wordt zelden uitgevoerd buiten een onderzoeksomgeving (160).

OI: Sta-testprotocol

De sta-test begint met de persoon in liggende houding, en een automatische bloeddrukmeter die ingesteld is om de basishartslag en –bloeddruk te meten. Deze worden 5 minuten lang elke minuut gemeten. In de vijfde minuut wordt de symptoomintensiteit van de patiënt op een schaal van 0-10 ingedeeld.

De patiënt wordt dan gevraagd te gaan staan, en tegen een muur te leunen op een comfortabele maar bewegingsloze manier. De voeten van de patiënt moeten zo'n 5-15 cm van de muur af staan. De hartslag en bloeddruk worden opgemeten en iedere minuut wordt

genoteerd of en welke symptomen er aanwezig zijn, tijdens maximaal 10 minuten. Aan het eind van de sta-periode wordt de patiënt gevraagd weer te gaan liggen, terwijl de bloeddruk, hartslag en symptoomintensiteit weer 2 minuten lang worden gemeten.

Specifieke instructies voor de patiënt luiden als volgt:

"We willen graag dat u maximaal 10 minuten zo stil mogelijk blijft staan. Tijdens de sta-test moet u om een nauwkeurige uitslag te krijgen zo weinig mogelijk bewegen. Dus probeer niet met uw tenen of vingers te wiebelen, niet aan uw neus te zitten of uw armen of benen te bewegen. We houden alle bewegingen in de gaten en zullen u er dan aan helpen herinneren niet te bewegen of te wiebelen. We willen graag dat u het ons vertelt als u zich tijdens de test anders of ongemakkelijk gaat voelen. Wees zo specifiek mogelijk. U moet het ons vertellen als u denkt dat u niet langer kan staan, en als dat het geval is, kunt u gaan zitten. Het is niet nodig om de volle 10 minuten te blijven staan, maar we willen wel graag meten hoelang u dit kunt volhouden. We gaan uw bloeddruk en hartslag elke minuut opmeten met een automatische bloeddrukmeter."

Opmerkingen

Als de persoon symptomen meldt, schrijf ze dan op in het opmerkingenveld van het gegevensblad, bij het tijdstip dat overeenkomt met het meten van de bloeddruk en hartslag. In het opmerkingenveld moet ook worden genoteerd of de persoon moest gaan zitten en of de hartslag en bloeddruk zijn opgemeten terwijl de persoon zat of stond.

Definities

Het posturale tachycardiesyndroom (POTS): een verhoging van de hartslag van tenminste 30 slagen per minuut (bpm) bij volwassenen of 40 bpm bij jongeren vanaf de basiswaarde terwijl de patiënt ligt tot het maximum tijdens de 10 minuten staan, samen met het ontstaan van orthostatische symptomen. Van POTS is ook sprake bij een hartslag hoger dan 120 bpm.

Orthostatische hypotensie: een vermindering in systolische bloeddruk van meer dan 20 mmHg of van de diastolische van meer dan 10 mmHg in de eerste drie minuten.

Neuraal gemedieerde hypotensie: tenminste 25 mmHg verlaging in systolische bloeddruk vanaf de basiswaarden als de patiënt ligt, die niet gepaard gaat met een verhoging van de hartslag, samen met het ontstaan van symptomen die duiden op flauwvallen.

OI: Sta-testgegevensblad

Naam: _____Testdatum: _____

Medicijnen gebruikt in de afgelopen twee weken:

_____

	Hartslag	Bloeddruk	Symptomen	Opmerkingen
Liggend				
1 min.				

2 min.

3 min.

4 min.

5 min.

Staand
1 min.

2 min.

3 min.

4 min.

5 min.

6 min.

7 min.

8 min.

9 min.

10 min.

Liggend
1 min.

2 min.

Originele publicatie: Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Diagnosis and Management in Young People: A Primer
https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2017.00121/full
juni 2017
Vertaling: ME/cvs Vereniging en Mw. Letta Vrijhof
Controle medische terminologie: Drs. C.M.C. van Campen, Stichting Cardiozorg, Hoofddorp