

11 augustus 2017

Trial by error, vervolgd: de nieuwe FITNET-studie voor kinderen

David Tuller, DrPH, Virology Blog, 21 november 2016



David Tuller is academisch coördinator van de gecombineerde masteropleiding volksgezondheid en journalistiek aan de Universiteit van Californië, Berkeley.

Het afgelopen jaar was een ramp voor de voorstanders van de PACE-studie. Ze kregen te maken met groeiend internationaal verzet tegen hun overdreven claims dat cognitieve gedragstherapie en graduele oefentherapie effectieve behandelingen zijn voor chronisch vermoeidheidssyndroom, ook bekend als ME/cvs. De onlangs door de rechtbank opgelegde vrijgave van belangrijke studiedata heeft bevestigd wat al lang overduidelijk was: De PACE-auteurs [verzwakten hun uitkomstcriteria halverwege](#), op manieren die hen in staat stelden om dramatisch betere resultaten te rapporteren voor "verbetering" (in *The Lancet* in 2011) en "herstel" (in *Psychological Medicine* in 2013). Door te weigeren om de bevindingen volgens de oorspronkelijke protocolmethoden te verstrekken, of statistische analyses die de impact beoordelen van de vele veranderingen halverwege de studie, of hun werkelijke studiedata, waren ze in staat hun rampzalige resultaten vijf jaar lang te verbergen.

Toch gaan de PACE-auteurs en hun bondgenoten door, verbazingwekkend genoeg, met het verdedigen van de onverdedigbare studie, waarbij ze de bevindingen ervan goedkeurend citeren, en doorgaan met steeds meer onderzoek naar gedragsmatige en cognitieve interventies. Het laatste goede voorbeeld: Esther Crawley, een Britse kinderarts en een zeer controversieel figuur in de ME/cvs-gemeenschap vanwege haar langdurige promotie van de CGT/GET-benadering. Op 1 november [2016] hield het Science Media Centre in Londen [een persconferentie](#) om de nieuwe uitdaging van Esther Crawley aan te prijzen – FITNET-NHS, [een één miljoen pond kostende studie naar online CGT](#), die nu proefpersonen aan het rekruteren is en ernaar streeft om meer dan 700 adolescenten aan de studie te laten deelnemen.

Dr. Crawley is [professor kindergeneeskunde](#) aan de Universiteit van Bristol. Ze rekruteert momenteel ook patiënten voor de [MAGENTA-studie](#) naar graduele oefentherapie voor kinderen met de ziekte. Ze heeft de leiding in [het CFS/ME Research Collaborative in het Verenigd Koninkrijk](#), een overkoepelende organisatie, die een [een ambitieus project m.b.v. Big Data sponsort dat MEGA wordt genoemd](#), dat nu in de voorbereidingsfase verkeert. Terwijl patiënten en belangenbehartigers wanhopig wachten op het soort top biomedisch en genetisch onderzoek dat wordt voorgesteld, [zijn velen tegen MEGA](#), juist vanwege de betrokkenheid van Dr. Crawley

en Peter White, de hoofdonderzoeker van PACE. (Dr. White is naar verluidt niet langer betrokken bij MEGA; Dr. Crawley is dat zeer zeker nog steeds.)

De argumentatie achter FITNET-NHS is dat veel ME/cvs-patiënten te ver van specialisten wonen, om adequate zorg te kunnen krijgen. Daarom zou CGT, die via een online portaal wordt aangeboden, samen met communicatie via e-mail met een therapeut, potentieel een gemakkelijk antwoord bieden voor degenen in dergelijke omstandigheden. De persconferentie van SMC genereerde wijdverbreide en enthousiaste berichtgeving in het nieuws. [De adembenemende online reportage van de BBC](#) over de "mijlpaal"studie wees erop dat de online CGT "twee derde van de kinderen met chronisch vermoeidheidssyndroom succesvol behandelt." Volgens het verhaal van de BBC was de interventie ontworpen om "de manier waarop de kinderen over de ziekte denken, te veranderen."

Het verhaal van de BBC en andere reportages in het nieuws maakten geen melding van het feit dat de PACE-studie – een fundamenteel stuk van bewijs voor de claim dat het veranderen van de mensen hun gedachten over de ziekte de beste manier is om deze te behandelen – publiek ontmaskerd werd als nonsens en onderwerp is van een turbulente, wereldwijde wetenschappelijke discussie. De verhalen maakten ook geen melding van een recentere paper door de auteurs van de Nederlandse studie uit 2012 die de bron was van de BBC's claim van een succespercentage van "twee derde".

De [studie uit 2012](#), een Nederlandse versie van FITNET, is gepubliceerd in *The Lancet*. (Waarom is *The Lancet* altijd betrokken?) In [een volgende paper die in 2013 in *Pediatrics* werd gepubliceerd](#), rapporteerde het Nederlandse team geen verschillen bij hun studiedeelnemers bij de follow-up op lange termijn. Met andere woorden, net als bij de PACE-studie zelf, verdwenen alle duidelijke voordelen toegekend door de onderzoekers hun geprefereerde behandeling, na afloop van de studie. (Meer over de Nederlandse studie hieronder.)

Het SMC, een zogenaamd neutrale scheidsrechter in de wetenschap, functioneert in werkelijkheid als een cheerleader voor onderzoek over cognitieve en gedragsmatige behandelingen voor ME/cvs. Simon Wessely, een stichter van het CGT/GET behandelingsparadigma en een naaste collega van de PACE-auteurs, zit in de raad van bestuur van het SMC. De journalist die het verhaal schreef voor de BBC, James Gallagher, zit in de adviescommissie van het SMC, dus de reportage werd niet bepaald onafhankelijk gemaakt. Dit belangenconflict in de verslaggeving werd niet openbaar gemaakt in het BBC-verhaal zelf.

(Feitelijk heeft de Gravin van Mar, een lid van het House of Lords en al lange tijd belangenbehartiger voor ME/cvs-patiënten, [een formele klacht ingediend tegen de BBC](#) om te protesteren tegen de bevooroordeelde verslaggeving over FITNET-NHS. In haar klacht stelde ze dat "de BBC-verslaggeving zo overdreven was en FITNET zo veel publiciteit verschafte, dat het duidelijk georganiseerd was als een tegenoffensief tegen het anti-PACE-bewijs dat nu wereldwijd aandacht krijgt.")

Als behandeling voor chronisch vermoeidheidssyndroom (ME/cvs) berust cognitieve gedragstherapie op een onbewezen hypothese. Volgens de theorie is de oorzaak van de aanhoudende symptomen van patiënten een vicieuze neerwaartse spiraal die wordt gegenereerd door valse ziekteovertuigingen, een angst voor de uitoefening van activiteit (bewegingsangst), en progressieve deconditionering. Wat de aanvankelijke virale of andere ziekte, die het syndroom zou kunnen hebben uitgelokt, ook is, de patiënten worden verondersteld om momenteel vrij te zijn van enige fysieke ziekte. Het veranderen van hun overtuigingen door middel van CGT zal volgens de theorie helpen om hen aan te moedigen om hun activiteitsniveaus te verhogen en hun normale leven weer op te pakken.

Hier is de argumentatie achter de behandeling van de PACE-studie zelf: "CGT werd uitgevoerd op basis van de theorie van vermijdingsangst bij chronisch vermoeidheidssyndroom (ME/cvs). Deze theorie beschouwt chronisch vermoeidheidssyndroom (ME/cvs) als omkeerbaar en dat cognitieve reacties (angst om aan activiteiten deel te nemen) en gedragsmatige reacties (vermijden van activiteit) met elkaar verbonden zijn en op elkaar inwerken met fysiologische processen om vermoeidheid in stand te houden. Het doel van de behandeling was om de gedragsmatige en cognitieve factoren te veranderen, waarvan wordt verondersteld dat ze verantwoordelijk zijn voor het in stand houden van de symptomen en beperkingen van de deelnemer. Therapeutische strategieën begeleidden de deelnemers om niet-helpende cognities aan te pakken, waaronder angsten over symptomen of activiteit, door hen te testen in gedragsmatige experimenten."

Het doel van deze specifieke vorm van CGT is daarom het terugdraaien van de "omkeerbare" ziekte, door patiënten te helpen hun "niet-helpende" overtuigingen over dat ze een medische ziekte hebben, los te laten. Dit is zeker niet het doel van CGT als dit wordt gebruikt om mensen te helpen omgaan met kanker, de ziekte van Parkinson of andere ziekten – niemand claimt dat deze ziekten "omkeerbaar" zijn. Dat de PACE-auteurs, Dr. Crawley, en hun Nederlandse collega's CGT promoten als een genezende behandeling en niet alleen maar als een strategie om ermee om te gaan, is duidelijk uit hun aandringen op het gebruik van het woord "herstel" – een term die geen goed gedefinieerde of universeel begrepen betekenis heeft als het gaat om deze ziekte, maar een zeer duidelijke betekenis heeft voor het grote publiek.

Terwijl PACE tot dusver in de literatuur aanwezig blijft, is de studie door tientallen toonaangevende artsen en academici verworpen, in de Verenigde Staten en elders. In februari [2016] veroordeelde [een open brief aan *The Lancet*](#), ondertekend door 42 experts en gepost op Virology Blog de flagrante gebreken ervan, waarbij ze stellen dat deze "geen plaats hebben in gepubliceerd onderzoek." De studie is zelfs gepresenteerd als een casestudie van slechte wetenschap op universitaire symposia epidemiologie en op belangrijke wetenschappelijke bijeenkomsten.

Net als het werk van de PACE-auteurs is Dr. Crawleys werk doorvlochten met onjuiste voorstellingen van zaken en methodologische problemen. Net als hen verwacht ze het veel voorkomende symptoom chronische vermoeidheid met de ziekte die chronisch vermoeidheidssyndroom wordt genoemd – een ernstige fout met potentieel schadelijke gevolgen. (Ik zal meestal de term chronische vermoeidheidssyndroom gebruiken bij het beschrijven van het onderzoek, omdat dit de term is die zij gebruiken.)

Dr. Crawley geeft de voorkeur aan subjectieve boven objectieve resultaten. Bij PACE slaagden de objectieve metingen – zoals een wandeltest, een stappentest voor fitheid en de werkstatus – er natuurlijk allemaal niet in om “herstel” aan te tonen of de gerapporteerde verbeteringen te weerspiegelen in de twee primaire subjectieve uitkomsten van fysiek functioneren en vermoeidheid. FITNET-NHS doet zelfs geen moeite voor zulke metingen. De primaire uitkomst is een zelfrapporteerde vragenlijst die fysiek functioneren beoordeelt en zowat alle secundaire uitkomsten zijn ook subjectief.

Dit is bijzonder verontrustend omdat FITNET-NHS, net als PACE, niet geblindeerd is; d.w.z. zowel deelnemers als onderzoekers weten welke interventie ze krijgen. Niet-geblindeerde studies met subjectieve uitkomsten staan erom bekend dat ze gevoelig zijn voor vooringenomenheid – zelfs nog meer als de interventie zelf inhoudt dat de deelnemers verteld wordt dat de behandeling hen beter zal maken, zoals het geval is bij het soort cognitieve gedragstherapie dat aan ME/cvs-patiënten wordt gegeven.

Het studieprotocol van FITNET-NHS stelt dat de deelnemers geïdentificeerd zullen worden op basis van [de richtlijnen die door NICE ontwikkeld zijn](#) – het National Institute for Health and Care Excellence in het Verenigd Koninkrijk. Het protocol beschrijft de NICE-richtlijnen als volgt: het vereisen van drie maanden vermoeidheid, plus een of meer van negen bijkomende symptomen: postexertionele malaise, slaapproblemen, cognitieve disfunctie, spier- en/of gewrichtspijn, hoofdpijn, pijnlijke lymfeklieren, algehele malaise, duizeligheid en/of misselijkheid, of hartkloppingen. Met andere woorden, volgens het protocol is postexertionele malaise geen vereiste om deel te kunnen nemen aan FITNET-NHS; het wordt duidelijk aangegeven als een optioneel symptoom. (In het Verenigd Koninkrijk kan de ziekte bij kinderen gediagnosticeerd worden na drie maanden in plaats van na 6 maanden.)

Maar de bewering uit het voorstel dat de NICE-richtlijnen zullen worden gevolgd, lijkt niet waar te zijn. In de NICE-richtlijnen is postexertionele malaise geen optioneel symptoom. Het is een vereiste, als een essentieel onderdeel van de vermoeidheid zelf. (Daarnaast moeten een of meer van tien andere symptomen ook aanwezig zijn.) Nogmaals: postexertionele malaise is vereist in de NICE-richtlijnen, maar is niet vereist in de beschrijving van de NICE-richtlijnen die wordt gegeven in het FITNET-NHS-protocol.

Door deze subtiele maar belangrijke verschuiving te maken – een goocheltruc met de richtlijn zogezegd – hebben Dr. Crawley en haar collega's hun toekomstige cohort in stilte veranderd van eentje waarbij postexertionele malaise een cruciaal kenmerk is van de ziekte, naar eentje waarbij dit wel of niet aanwezig hoeft te zijn. En ze hebben dit gedaan terwijl ze nog steeds – ten onrechte – beweren de NICE-richtlijnen te volgen. Zoals deze momenteel wordt beschreven, is de nieuwe studie van Dr. Crawley echter GEEN studie naar chronische vermoeidheidssyndroom, zoals ze blijft volhouden, maar naar chronische vermoeidheid.

Als gevolg hiervan zullen de werkelijke studiedeelnemers, evenals de PACE-cohort, een heterogene grabbelton zijn van kinderen die aan vermoeidheid lijden vanwege verschillende redenen, waaronder depressie – een veel voorkomende oorzaak van uitputting en een aandoening die vaak reageert op psychotherapeutische interventies zoals CGT. Enkele of zelfs vele van de deelnemers – een onbekend aantal – zullen waarschijnlijk echte ME/cvs-patiënten zijn. De resultaten zullen echter worden toegepast op ALLE adolescenten die geïdentificeerd zijn als zijnde dat ze die ziekte hebben. Omdat degenen die de ziekte werkelijk hebben, aan het symptoom postexertionele malaise lijden, zou een interventie die hen aanmoedigt om hun activiteitsniveaus te verhogen, zoals CGT, potentieel schade kunnen veroorzaken.

(Ik veronderstel dat het mogelijk is dat de onjuiste beschrijving in de FITNET-NHS-protocollen van de rol van postexertionele malaise zoals beschreven in de NICE-richtlijnen onopzettelijk was, een geval van slordigheid. Als dat zo is, zou dit een buitengewone vergissing zijn, gezien het aantal mensen dat betrokken is bij de studie en de enorme implicaties van de verandering. Het is vreemd dat dit overduidelijke verschil tussen de NICE-richtlijnen, en de beschrijving in FITNET-NHS, niet tijdens het beoordelingsproces werd opgemerkt, aangezien het makkelijk is na te gaan of de terminologie in het protocol de aanbevelingen accuraat weergeeft.)

Evenwel is Dr. Crawley ervaren in het vervagen van categorieën – ze deed hetzelfde in [een studie waarvan ze coauteur was, in het tijdschrift *Pediatrics*](#), in januari van dit jaar (2016). In de studie "Chronic Fatigue Syndrome at Age 16 Years," rapporteerden zij en haar collega's dat bijna 1 op de 5 adolescenten aan deze ziekte leed – een extreem hoog percentage dat wijdverbreide media-aandacht trok. De belangrijkste conclusie werd op deze manier beschreven: "CVS trof 1,9% van de 16-jarigen in een geboortecohort in het Verenigd Koninkrijk en werd positief geassocieerd met meer tegenspoed in het gezin."

De *Pediatrics*-studie is echter onbetrouwbaar als maatstaf voor "chronisch vermoeidheidssyndroom." Het is van belang op te merken dat deze paper, net als het FITNET-NHS-protocol, ook de NICE-richtlijnen onjuist lijkt te hebben voorgesteld. Volgens de paper in *Pediatrics*, pleit NICE voor een CVS-diagnose na drie maanden van "aanhoudende of terugkerende vermoeidheid die niet het gevolg is van voortdurende inspanning, niet substantieel verbetert door rust, tot gevolg heeft gehad dat activiteiten beperkt werden, en geen bekende oorzaak heeft." Maar deze

beschrijving is onvolledig – het laat de NICE-eis weg dat de vermoeidheid het specifieke kenmerk postexertionele malaise moet omvatten om een diagnose van chronisch vermoeidheidssyndroom te geven.

In de *Pediatrics*-paper werd het vaststellen van ziekte niet gebaseerd op een klinisch onderzoek, maar op wat ouders rapporteerden over de onverklaarde vermoeidheid van kinderen. In een eerdere studie naar 13-jarigen die gebaseerd was op dezelfde Britse database, refereerden Dr. Crawley en haar coauteurs aan het eindpunt – adequaat – als “invaliderende chronische vermoeidheid.” Maar in deze studie wijzigden ze het eindpunt in “chronisch vermoeidheidssyndroom” door te stellen dat ze de rapportages van ouders vergeleken met de zelfrapportages van kinderen van hun eigen vermoeidheid.

Zo verklaarden ze deze verschuiving in naamgeving: “In de eerdere studie waren we niet in staat om een diagnose van CVS te bevestigen, omdat we alleen de rapportage over vermoeidheid van de ouders hadden; daarom werd chronische invaliderende vermoeidheid gedefinieerd als uitkomst van de studie. In deze studie werden rapportages over vermoeidheid van ouders en kinderen gecombineerd om adolescenten met CVS te identificeren.”

Deze redenering is onsamenhangend. De bevestiging van een kind van een ouderlijk rapport van vermoeidheid, kan niet worden gebruikt om de aanwezigheid van chronisch vermoeidheidssyndroom aan te tonen – vooral zonder een klinisch onderzoek om andere mogelijke aandoeningen uit te sluiten. Bovendien lijken noch de rapportages van ouders, noch die van kinderen, informatie te bevatten over postexertionele malaise, welke vereist is voor de diagnose chronisch vermoeidheidssyndroom – zelfs ondanks dat de studie in *Pediatrics* dit criterium niet noemde in hun beschrijving van de NICE-richtlijnen. In feite verstrekten de auteurs geen bewijs of gegevens om hun aanname te ondersteunen dat een dubbelrapportage van vermoeidheid gelijk stond aan een geval van chronisch vermoeidheidssyndroom. (Hoe is die aanname ooit langs peerreview gekomen trouwens?)

Temeer daar de studie zelf erkende dat, als degenen die aan een hoge mate van depressie bleken te lijden, werden verwijderd, de prevalentie van wat de onderzoekers chronisch vermoeidheidssyndroom noemden, slechts 0,6% was. En aangezien depressie waarschijnlijk sterk gecorreleerd is met chronische vermoeidheid alsmede gezinsproblemen, is het niet verrassend dat de studie het schijnbare verband vond tussen gezinsproblemen en chronisch vermoeidheidssyndroom dat de auteurs in hun conclusie benadrukten. Die verkeerde interpretatie van hun data heeft blijkbaar steun verleend aan de wijdverbreide maar onjuiste overtuiging dat de ziekte grotendeels of zelfs gedeeltelijk van psychiatrische aard is.

In ieder geval zou het cijfer van 0,6% geïdentificeerd moeten zijn als de prevalentie van “chronische invaliderende vermoeidheid, niet toe te schrijven aan een hoge mate van depressie.” Zonder enige verdere klinische gegevens was het ongerechtvaardigd

en onverantwoord om ofwel de 1,9% ofwel de 0,6% te identificeren als de prevalentie van chronisch vermoeidheidssyndroom. Hoewel de auteurs het gebrek aan een klinische diagnose als een beperking aanhaalden, rechtvaardigt deze erkenning niet hun interpretatiesprong. Om dit een studie naar chronisch vermoeidheidssyndroom te noemen is echt misleidend – een ernstige overinterpretatie van de gegevens.

In de daaropvolgende correspondentie berispten drie professoren kindergeneeskunde – Marvin Medow en Julian Stewart van het New York Medical College en Peter Rowe van Johns Hopkins – de auteurs van de studie omdat ze de deelnemers bestempelden alsof ze chronisch vermoeidheidssyndroom hadden in plaats van chronische vermoeidheid. Ze haalden deze verkeerde classificatie aan als de waarschijnlijke bron van het gerapporteerde verband tussen chronisch vermoeidheidssyndroom en gezinsproblemen. In het bijzonder betwistten ze diagnoses die gesteld werden zonder het voordeel van klinische evaluaties.

“Een belangrijk onderdeel van de diagnose is de anamnese en een lichamelijk onderzoek door een arts om aandoeningen uit te sluiten die de vermoeidheid zouden kunnen verklaren, waaronder te traag werkende schildklier, hart- en vaatziekten, kanker, leverfalen, heimelijk drugsgebruik, bijwerkingen van medicatie, maag- en darm-/voedings-, infectieuze en psychiatrische aandoeningen,” schreven ze. De paper in *Pediatrics*, zo concludeerden de drie kinderartsen, “zou getiteld moeten zijn ‘Chronic Fatigue but not Chronic Fatigue Syndrome at Age 16 Years.’” [‘Chronische vermoeidheid maar geen chronisch vermoeidheidssyndroom op 16-jarige leeftijd]

In reactie daarop waren de auteurs van de studie het ermee eens dat klinische diagnoses accurater zouden zijn. Maar ze reageerden niet op het kritieke probleem van waarom ze besloten hebben dat twee rapportages van chronische vermoeidheid konden worden gebruikt om chronisch vermoeidheidssyndroom te identificeren.

De versmelting van chronische vermoeidheid en chronisch vermoeidheidssyndroom is een enorm probleem in ME/cvs-onderzoek. Dat is waarom [een belangrijk rapport vorig jaar van de National Institutes of Health](#) verklaarde dat de casusdefinitie die bij PACE is gebruikt– die slechts zes maanden onverklaarde vermoeidheid, maar geen andere symptomen vereiste – “vooruitgang zou kunnen verhinderen en schade zou kunnen veroorzaken,” en “teruggetrokken” zou moeten worden van verder gebruik. Maar Dr. Crawley en haar collega’s lijken de boodschap niet te hebben begrepen.

Op de persconferentie van SMC die FITNET-NHS presenteerde, was een van de experts die samen met Dr. Crawley verscheen Dr. Stephen Holgate, de leider van de CFS/ME Research Collaborative en professor immunofarmacologie aan de Universiteit van Southampton. Volgens de BBC-verslaggeving prees hij de nieuwe studie als “onderzoek van hoge kwaliteit.” Deze steunbetuiging suggereert dat Dr. Holgate, evenals Dr. Crawley, het belang niet erkent van het verschil tussen chronische

vermoeidheid en de ziekte die chronisch vermoeidheidssyndroom wordt genoemd – een zorgwekkende blinde vlek. Het suggereert ook dat Dr. Holgate zich niet bewust is van of zich geen zorgen maakt over het feit dat de belangrijkste steun voor het gebruik van CGT bij deze ziekte, de PACE-studie, in diskrediet is gebracht.

Ook aanwezig op de SMC-persconferentie was Paul McCrone, een professor gezondheidseconomie van King's College London en een coauteur van PACE. Dr. McCrone is voorzitter van de onafhankelijke stuurgroep van FITNET-NHS – een ander verontrustend teken. Zoals [ik op Virology Blog heb gedocumenteerd](#), heeft Dr. McCrone valse beweringen gedaan als hoofdauteur van [een paper in PLoS One uit 2012](#) – en die valse beweringen hebben de PACE-auteurs in staat gesteld te verklaren dat CGT en GET kostenefficiënt waren. Ze hebben deze frauduleuze bevinding routinematig aangehaald bij het promoten van de therapieën.

Afgezien van het probleem van het versmelten van “chronische vermoeidheid” en “chronische vermoeidheidssyndroom,” suggereert het vertrouwen van Dr. Crawley in de Nederlandse studie dat deze eerdere FITNET-studie een nader onderzoek rechtvaardigt – vooral omdat de BBC en andere persbureaus de robuuste claims van succes aanhaalden bij het roemen van de Britse versie.

De benadering van CGT in de Nederlandse FITNET-studie weerspiegelt die in het Verenigd Koninkrijk. Van de 21 modules van de online interventie, volgens het [protocol voor de Nederlandse studie](#), “richten zich 14 op cognitieve gedragsstrategieën, en bevatten instructies en oefeningen met betrekking tot de manier waarop cognitieve processen die bijdragen aan CVS, te herkennen zijn, uit te dagen en te veranderen”. Natuurlijk begrijpen experts buiten de CGT/GET/PACE-luchtbel dat ME/cvs een lichamelijke ziekte is en dat foute “cognitieve processen” niets te maken hebben met het aanhouden of het bevorderen ervan.

De Nederlandse studie vond dat degenen die tot FITNET werden toegelaten, minder vermoeidheid, beter lichamelijk functioneren en meer aanwezigheid op school rapporteerden dan degenen in de vergelijkingsgroep, die standaardbehandeling kregen – aangeduid als “gebruikelijke zorg.” En door gebruik te maken van een samengestelde definitie van “herstel”, rapporteerde de studie dat 63% van degenen in de FITNET-groep – net iets minder dan twee derde – na zes maanden “herstelde”, in vergelijking met slechts acht procent van de vergelijkingsgroep. Maar dit schijnbare succes maskeert een veel gecompliceerdere realiteit en kan niet zomaar voor waar worden aangenomen, voor meerdere redenen.

Ten eerste vond de daaropvolgende paper uit 2013 van het Nederlandse team geen verschillen in “herstel” tussen deelnemers in de twee groepen bij de follow-up op lange termijn (gemiddeld 2,7 jaar na de start). Degenen in de vergelijkingsgroep verbeterden na de studie en hadden de interventiegroep ingehaald, dus de online CGT gaf geen langdurige voordelen. De onderzoekers beweerden dat de therapie desondanks nuttig

was, omdat de patiënten de winst sneller bereikten. Maar ze slaagden er niet in om een andere redelijke verklaring te geven voor hun resultaten.

Degenen die gebruikelijke zorg kregen, woonden persoonlijke sessies bij in klinieken of dokterspraktijken. Afhankelijk van hoe vaak ze gingen, hoe ver ze moesten reizen en hoe ziek ze waren, zouden de eisen van het transport makkelijk terugvallen hebben kunnen uitlokken en hun gezondheid hebben kunnen schaden. Degenen in de FITNET-groep daarentegen konden thuis worden behandeld. Misschien verbeterden ze niet door de behandeling zelf, maar door een onbedoeld neveneffect – de sedentaire aard van de interventie stond hen meer tijd toe om te rusten. De onderzoekers controleerden niet op dit aspect van de online CGT.

Ten tweede was het “herstel”cijfer van de Nederlandse FITNET-studie een post-hoccalculatie, zoals de auteurs erkenden. Het protocol voor de studie omvatte uiteraard de uitkomsten die gemeten zouden moeten worden. Maar de auteurs identificeerden niet voorafgaand aan de studie aan welke drempels de deelnemers zouden moeten voldoen om als “hersteld” beschouwd te worden. De gehele definitie werd pas geconstrueerd nadat ze de resultaten zagen – en de drempels die ze selecteerden, waren extreem ruim. Zelfs twee van de PACE-auteurs verwezen in een commentaar in *The Lancet* dat de Nederlandse studie prees, naar de “herstel”criteria als “vrij” en “niet streng.” (In feite “herstelde” slechts 36% onder een meer bescheiden definitie van “herstel,” maar de FITNET-auteurs verstopten deze bevinding in een appendix en Dr. Crawleys FITNET-NHS-protocol maakte er geen melding van.)

Nu, het feit dat “herstel” een post-hocmeting was, betekent niet dat deze niet valide is. Maar eenieder die dit “herstel”percentage aanhaalt, zou dat moeten doen met kanttekeningen en een zekere mate van voorzichtigheid. Dr. Crawley heeft geen dergelijke voorzichtigheid getoond – in een recent radio-interview verklaarde ze ronduit dat de Nederlandse deelnemers “volledig hersteld” waren. In hetzelfde interview noemde ze PACE “een geweldige studie.” Daarna gaf ze een volledig verkeerde voorstelling van de resultaten van de recente heranalyses van de data van de PACE-studie. Dus, zodat je het weet, neem haar woorden voor wat ze waard zijn.)

Gezien de overdrijving met betrekking tot “herstel,” is het goed te begrijpen dat het publiek waarschijnlijk aan zal nemen, dat de nieuwe “mijlpaal”studie van Dr. Crawley in een vergelijkbaar succes zal resulteren. Een logisch gevolg van die aanname is dat iedereen die de benadering van de studie tegenwerkt, zoals zovelen in de gemeenschap van patiënten en belangenbehartigers, beschuldigd kan worden van het handelen op manieren die kinderen schaden, door hen noodzakelijke behandeling te onthouden. Dit zou een oneerlijke aanklacht zijn, omdat de online CGT die wordt aangeboden, gebaseerd is op het twijfelachtige uitgangspunt dat de kinderen onware cognities over hun ziekte hebben.

Ten derde werden de standaardbehandelingen die de groep die gebruikelijke zorg kreeg, op deze manier beschreven: “individuele/groepsrevalidatieprogramma’s,

psychologische ondersteuning met individuele CGT, graduele oefentherapie door een fysiotherapeut, etc.” Met andere woorden, ongeveer hetzelfde als de “*evidence based*” (“op bewijs gebaseerde”) strategieën die deze Nederlandse experts en hun Britse collega’s jarenlang hadden gepromoot als zijnde effectief voor chronisch vermoeidheidssyndroom. Uiteindelijk kreeg tweederde van degenen in de gebruikelijke zorg individuele CGT, en de helft kreeg graduele oefentherapie. (Veel deelnemers in deze groep kregen meer dan één vorm van gebruikelijke zorg.)

En toch bleek dat minder dan één op de tien deelnemers in de gebruikelijke zorg “hersteld” was na zes maanden, volgens de studie uit 2012. Dus wat zegt dat in de eerste plaats over de effectiviteit van deze soorten revalidatiebenaderingen? In het licht van de superlatieve bevindingen voor online CGT, waarom zijn niet alle CVS-patiënten uit de individuele behandelingen gehaald en werd hen deze meer comfortabele optie aangeboden? (Het FITNET-NHS-voorstel van Dr. Crawley probeerde deze gênante bevinding van de Nederlandse studie weg te redeneren, door te suggereren dat degenen die gebruikelijke zorg gaven, niet getraind waren in het werken met deze doelgroep.)

Ten slotte rapporteerde de Nederlandse studie geen objectieve metingen van fysieke prestaties. Hoewel de studie onderzoeken omvatte met behulp van een actometer – een enkelband die de afgelegde afstand in de gaten houdt – de paper in *The Lancet* maakte geen melding van die resultaten. In eerdere studies naar cognitieve en gedragsmatige behandelingen voor ME/cvs gingen gerapporteerde verbeteringen op subjectieve metingen voor vermoeidheid of fysiek functioneren, gepaard met toenames in fysieke beweging, zoals gemeten door de actometer. En bij PACE deden de onderzoekers natuurlijk hun eigen objectieve metingen af als irrelevant of niet objectief – nadat deze uitkomsten er niet in slaagden om de gewenste resultaten te verschaffen.

In antwoord op correspondentie die opriep tot publicatie van de actometerdata weigerden de Nederlandse onderzoekers dit, en stelden dat het “doel van onze behandeling afname van vermoeidheid was en toename van aanwezigheid op school, niet een toename van fysieke activiteit op zich.” Dit is een ontoereikende verklaring voor het besluit om data achter te houden die licht zouden kunnen werpen op de vraag, of deelnemers werkelijk even goed verbeterden op hun fysieke prestaties, naast hun subjectieve indrukken van hun conditie. Als de actometerdata opmerkelijke toenames aantoonde in activiteitsniveaus in de online CGT-groep, is er dan enige twijfel of ze dit zouden hebben gerapporteerd?

In het kort laat de Nederlandse FITNET-studie veel vragen onbeantwoord. Evenzo met de Britse versie, de voorgestelde FITNET-NHS. En Dr. Crawleys recente mediabombardement – die een “kunnen-we niet-allemaal-op-een-goede-manier-met-elkaar-omgaan”-essay bevatte in *The New Scientist* – heeft weinig gedaan om de gegronde twijfels te onderdrukken die waarnemers zouden kunnen hebben ten

aanzien van deze laatste poging om het achteruitgaande lot van het CGT/GET/PACE-paradigma te ondersteunen.

“Patiënten willen deze studie wanhopig, toch proberen sommige mensen ons te stoppen,” schreef Dr. Crawley in *The New Scientist*. “Het gevecht moet stoppen.”

Echter, deze mysterieus en sinister klinkende “sommige mensen” die door Dr. Crawley worden geciteerd, hebben goed doordachte en legitieme redenen om te twifelen aan de kwaliteit van haar onderzoek. Het gevecht, zoals zij het noemt, zal waarschijnlijk stoppen als Dr. Crawley en haar collega’s stoppen met het verwarren van chronische vermoeidheid en chronisch vermoeidheidssyndroom door het gebruik van brede diagnostische criteria. En als ze erkennen wat wetenschappers in de VS en overal ter wereld nu begrijpen: de claim dat cognitieve en gedragsmatige benaderingen effectieve behandelingen zijn die leiden tot “herstel”, is gebaseerd op zeer gebrekkig onderzoek.

Een kort postscriptum:

Verschillende Nederlandse collega’s hebben zich bij Dr. Crawley aangesloten als onderdeel van de FITNET-NHS-studie. Twee van hen, Dr. Gijs Bleijenberg van het Radboud Universitair Medisch Centrum in Nijmegen en Dr. Hans Knoop van de Universiteit van Amsterdam, behoren tot de leiders van de CGT/GET-beweging in Nederland en hebben samengewerkt met hun Britse tegenhangers. Niet verrassend is hun werk even onbetrouwbaar.

In een post vorig jaar ontleedde ik [een commentaar uit 2011 in *The Lancet*](#) over de PACE-studie, dat mede door Dr. Bleijenberg en Dr. Knoop werd geschreven, waarin zij betoogden dat 30 procent van de deelnemers aan de CGT- en GET-groepen voldeden aan een “strikt criterium voor herstel.” Deze verklaring was absurd, omdat deze “strikte” drempels voor “herstel” in feite zo ruim waren dat deelnemers konden verslechteren tijdens de studie en daar nog steeds aan konden voldoen. Hoewel de problematische aard van de drempels werd uitgelegd aan Dr. Bleijenberg en Dr. Knoop, bleven zij bij hun onzinnige bewering.

Eerder dit jaar vroeg het Nederlandse parlement de Gezondheidsraad – een onafhankelijk adviesorgaan – om de stand van zaken ten aanzien van het bewijs met betrekking tot de ziekte te beoordelen, waaronder het bewijs over behandelingen zoals CGT en GET. De Gezondheidsraad benoemde een commissie om de beoordeling uit te voeren. Onder de leden van de commissie bevinden zich Dr. Knoop en collega’s die zijn perspectief delen. Het blijft onduidelijk of de commissie voldoende rekening houdt met de methodologische fouten, die het bewijs ondersteunen voor het CGT/GET-paradigma en van de voortdurende veroordelingen van de PACE-studie door zeer gerespecteerde wetenschappers. Ik ben van plan om snel over deze situatie te bloggen.

Bron: <https://www.virology.ws/2016/11/28/trial-by-error-continued-a-follow-up-post-on-fitnet-nhs/>

© David Tuller voor Virology Blog.

Vertaling [ME-gids](#)