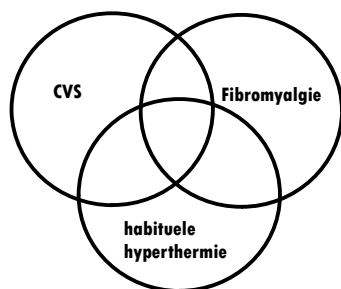


Het chronisch vermoeidheidssyndroom

Prof. Dr. D. Blockmans
Dienst Algemene Inwendige Geneeskunde
UZ Gasthuisberg – Leuven

CVS: een nieuw syndroom?

- Da Costa syndroom
- Soldiers Heart
- Neurocirculatoire asthenie
- (Verlengde) postvirale asthenie
- Bulldozer syndroom
- Myalgische encephalomyelitis
- Chronisch Epstein-Barr virus syndroom
- Chronische mononucleose



Prevalentie CVS

- Ned. Tijdschr. Geneeskd 1997; 141, 31
schriftelijke enquête bij alle 6657 Nederlandse huisartsen (respons n = 4027 of 60 %) geschatte prevalentie = 0,112 %
- Arch Intern Med 1999; 159, 2129
telefonisch interview van 28673 volwassenen in Chicago
geschatte prevalentie = 0,42 % (0,52 % bij vrouwen, 0,29 % bij mannen)

CVS op Pubmed

- 'Chronic fatigue syndrome' als zoekterm : 4670 artikels (10/2009)

Casusdefinitie Chronisch Vermoeidheidssyndroom van de Amerikaanse Centers for Disease Control, 1994

- Minstens 6 maanden aanhoudende of steeds terugkerende vermoeidheid waarvoor geen lichamelijke verklaring is gevonden en die
 - Nieuw is, dwz niet levenslang aanwezig
 - Niet het gevolg is van voortdurende inspanning
 - Nauwelijks verbetert met rust
 - Het functioneren ernstig beperkt

Casusdefinitie Chronisch Vermoeidheidssyndroom van de Amerikaanse Centers for disease Control, 1994

- In combinatie met vier of meer van de volgende symptomen, gedurende 6 maanden aanhoudend of regelmatig terugkerend en die er niet waren voor de vermoeidheid begon :
 - Zelfgerapporteerde verslechtering van geheugen of concentratievermogen
 - Keelpijn
 - Gevoelige hals-of okselklieren
 - Spierpijn
 - Gewrichtspijnen
 - Hoofdpijn
 - Niet-verfrissende slaap met inslaap-of doorslaapproblemen
 - Na inspanning gevoel van uitputting (malaise) gedurende 24 uur of langer

Casusdefinitie Chronisch Vermoeidheidssyndroom van de Amerikaanse Centers for Disease Control, 1994

- **Exclusiecriteria**
 - Een andere aandoening of ziekte die de vermoeidheid (vermoedelijk) verklaart
 - Een psychotische, ernstige of bipolaire depressie (maar niet een ongecompliceerde depressie)
 - Dementie
 - Anorexia of boulemia nervosa
 - Alcoholmisbruik of het gebruik van drugs
 - Ernstig overgewicht (BMI > 45)

Casusdefinitie Chronisch Vermoeidheidssyndroom van de Amerikaanse Centers for Disease Control, 1994

- **Prolonged fatigue** : meer dan 1 maand moe, maar minder dan 6 maanden
- **Chronic fatigue** : 6 maanden of langer moe, persistent of intermitterend
 - Zo 4 of meer nevencriteria : CVS
 - Zo minder dan 4 nevencriteria : idiopathische chronische vermoeidheid

CVS : uit te sluiten aandoeningen

- Maligniteiten
- auto-immuun ziekten
- gelokaliseerde infecties (zoals occulte abcessen)
- chronische of subacute bacteriële aandoeningen (zoals endocarditis, Lyme, tuberculose)
- schimmelinfecties (zoals histoplasmose, blastomycose, coccidioïdomycose)
- parasitaire aandoeningen (zoals toxoplasmose, amebiasis, giardiase, lintwormen)
- HIV
- chronische psychiatrische aandoeningen (zoals histerie, angstneurose, schizofrenie, chronisch gebruik van majeure tranquillizers, lithium, antidepressiva)

CVS : uit te sluiten aandoeningen,vervolg

- Chronisch inflammatoire aandoeningen (zoals sarcoïdose, Wegener's granulomatose of chronische hepatitis)
- neuromusculaire aandoeningen (zoals multiple sclerose of myasthenia gravis)
- endocriene aandoeningen (zoals hypothyroïdie, Addison, Cushing, diabetes mellitus)
- misbruik of afhankelijkheid van substanties (zoals alcohol of drugs)
- nevenwerkingen van een chronische medicatie of een toxisch agens (zoals chemische solventen, pesticiden of zware metalen)
- andere gekende chronische pulmonale, cardiale, gastro-intestinale, hepatische, renale of hematologische aandoeningen

Consultatie Algemeen Inwendige Geneeskunde

- **grondige anamnese**
- **volledig klinisch onderzoek**
- **zo temperatuursverhoging: opstellen temperatuurskurve**

Consultatie Algemeen Inwendige Geneeskunde

▪ labo-onderzoek

- sedimentatie - CRP
- Cofo
- levertesten
- nierfunctie
- calcium - fosfor
- natrium - kalium
- glycemie
- schildklierfunctie, cortisol
- spierenzymes, ijzerstatus
- eiwitelectroforese (zo > 40 jaar)
- ANF

Consultatie Algemeen Inwendige Geneeskunde

Virusserologie: hepatitis B en C, HIV

(zo vermoeidheid < 6 maanden: + CMV, EBV, Toxoplasma)
(Borrelia alleen zo nog bijkomende symptomen)

Urine-onderzoek

- RX thorax
- echografie abdomen
- bijkomend onderzoek (bv. polysomnografie, EMG, hyperventilatiesyndroomprovocatietest, TILT test, ...) zo klinische indicatie

Wat veroorzaakt CVS ?

- **Etiologie : "waardoor" : welke omstandigheden maken dat iemand CVS krijgt ?**
 - Predisponerende factoren : factoren die verschillen in kwetsbaarheid tussen mensen bepalen
 - Uitlokkende factoren : omstandigheden die CVS bij daarvoor gevoelige mensen op gang brengen, triggers
 - Instandhoudende factoren : factoren die de klachten doen voortduren en het herstel in de weg staan
- **Pathofysiologie : "hoe" : welke biologische ontregelingen zijn er ?**

Etiologie : predisponerende factoren

- genetische aanleg ?
- Geslacht
- Vroegkinderlijke traumatische gebeurtenissen
- Persoonlijkheid : neiging tot overdreven zorgvuldigheid, faalangst, niet kunnen ontspannen, geen 'nee' kunnen zeggen
- Levensstijl : extreme gerichtheid op presteren, dwangmatig streven naar controle en perfectie, een overactief leven lijden
- Geringe lichamelijke activiteit (?)

Etiologie : uitlokkende factoren

- **Acute fysieke stress**
 - Ernstige verwondingen : ongeval, whiplash trauma
 - Langdurige slaapstoornissen
 - Zware operatieve ingreep
 - Zwangerschap en bevalling
 - Infecties, systeemziekten
- **Acute psychologische stress**
 - Sterven van een dierbare of verlating door een partner
 - Het gevoel niet te kunnen voldoen aan de verwachtingen van anderen
 - Post-traumatisch stress-syndroom (Golffoorlogsyndroom)

Infecties ?

- Postvirale asthenie → postviraal CVS?
- Begint soms/vaak met "griepaal" syndroom of acute "infectie".
- Klachten passend in "viraal" syndroom.
- Afwijkingen in 2 - 5 A synthetase/ R Nase L?
- Aanwijzingen voor chronische immuunstimulatie.
- Soms meer gevallen in 1 familie - epidemies.

Infecties ?

- EBV: persistent actief of reactiverend
- Herpes virus type 6
- Enterovirus
- Borna disease virus
- Mycoplasma's
- Parvovirus B19
- Gram-positieve facultatief anaërobe D-lactaat producerende bacteriën in de darmen (Enterokokken, *Streptococcus sanguis*)
- Xenotropic murine leukemia virus-related virus (= humaan gammaretrovirus)
-

Detection of an Infectious Retrovirus, XMRV, in Blood Cells of Patients with Chronic Fatigue Syndrome

Vincent C. Lombardi,^{1*} Francis W. Ruscetti,^{2*} Jaydip Das Gupta,³ Max A. Pfost,¹ Kathryn S. Hagen,¹ Daniel L. Peterson,¹ Sandra K. Ruscetti,⁴ Rachel K. Bagni,⁵ Cari Petrow-Sadowski,⁶ Bert Gold,² Michael Dean,² Robert H. Silverman,³ Judy A. Mikovits^{1†}

Chronic fatigue syndrome (CFS) is a debilitating disease of unknown etiology that is estimated to affect 17 million people worldwide. Studying peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from CFS patients, we identified DNA from a human gammaretrovirus, xenotropic murine leukemia virus-related virus (XMRV), in 68 of 101 patients (67%) as compared to 8 of 218 (3.7%) healthy controls. Cell culture experiments revealed that patient-derived XMRV is infectious and that both cell-associated and cell-free transmission of the virus are possible. Secondary viral infections were established in uninfected primary lymphocytes and indicator cell lines after their exposure to activated PBMCs, B cells, T cells, or plasma derived from CFS patients. These findings raise the possibility that XMRV may be a contributing factor in the pathogenesis of CFS.

SCIENCE VOL 326 23 OCTOBER 2009

Onderhoudende factoren

- Fysieke inactiviteit
- Periodieke overactiviteit
- Opvattingen over de aandoening
- Verhoogde aandacht voor lichamelijke sensaties
- Gedrag van hulpverleners
- Sociale factoren
- Voordelen van ziek-zijn : verzorgd worden, extra aandacht krijgen, vrij van verplichtingen en verantwoordelijkheden

Pathofysiologie

- Ontregeling van neurohormonale systemen
 - HPA-as (hypothalamus – hypofyse – bijnieras); centrale hormoon = cortisol : discrete stoornissen werden beschreven. Belangrijke functie in de regulatie van het immuunsysteem
 - Sickness behaviour : tgv productie bepaalde cytokines in de hersenen
 - Sympatische zenuwstelsel : adrenaline/noradrenaline/dopamine
 - Psychobiologische sensitizatiemechanismen : limbisch systeem wordt gevoeliger voor prikkels

Pathofysiologie : immunologische afwijkingen

CD₄⁺/CD₈⁺
 cytotoxische CD₈⁺ ↑
 CD₄⁺ ↓ ?
 NK cellen
 aantal ↓ ?
 functie ↓
 IC
 Autoantistoffen

- ↳ Acute of persistente infectie → chronische immunactivatie? → productie van cytokines ↑? → gestoorde neurotransmitterfunctie → CVS ?
- ↳ Of: immunologische afwijkingen secundair aan inactiviteit, chronische stress, gestoorde slaap ...? cfr. studie Nijmegen.

Pathofysiologie : afwijkingen in het centraal zenuwstelsel

- cfr. klachten
- NMR: subcorticale letsels in witte stof
- SPECT: perfusiedefecten
- Autonome dysfunctie met hypotensie
- Hypotalamische stoornissen als oorzaak van relatieve bijnierinsufficiëntie ?
- Stoornissen in slaaparchitectuur
- Cognitieve functie ↓?

CVS en depressie

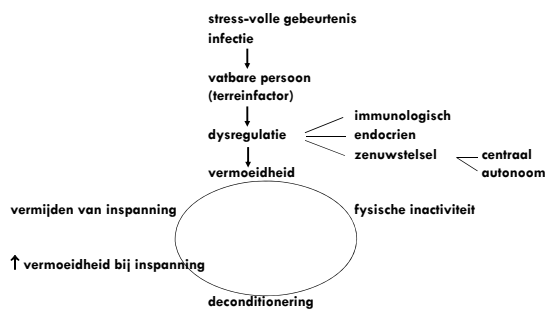
- Meer depressies voor CVS
 - Vaak depressie met CVS
 - Maar: meestal geen anhedonie, gebrek aan motivatie enz.
geen effect van fluoxetine?
hypocortisolemie ☒ hypercortisolemie
Verschillen in diurne variatie vermoeidheid
- ↳ predisposerende factor?
initiërende factor?
onderhoudende factor?
eerder gevolg dan oorzaak?

Achterhaalde 'oorzaken'

- Yeast connection
- intoxicaties
- hypoglycemie
- deficiëntie: Mg, linolzuur
- metabole stoornis,
- spierafwijkingen

En nieuwe zottigheden ...

- Fructose-intolerantie
- Leaky-gut syndroom
- Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO)
- Oxidatieve / nitrosatieve stress
- Waterstofdissulfide in de urine



CVS : 'EVIDENCE BASED' – THERAPIE :
cognitieve gedragstherapie (CGT) en revalidatie

THERAPEUTISCHE BASISPIJLERS

- **Neem patient's klachten en beperkingen steeds ernstig**
- **Bekijk patient's probleem vanuit bio-psycho-sociaal perspectief**
- **Bevorder patient's zelfwerkzaamheid en zelf-verantwoordelijkheid**
- **Streef naar optimale symptoom-controle**
- **Behandel psychiatrische comorbiditeit**
- **Formuleer realistische en pragmatische doelstellingen**

WAT IS 'CGT' ?

- **Dysfunctionele ('niet-helpende') cognities (gedachten, attributies, verwachtingen...) i.v.m. klachten en beperkingen moeten worden omgevormd tot meer functionele ('helpende')**
- **Op die manier leert de patiënt zelf zijn probleem optimaal aan te pakken, er er zoveel mogelijk greep op te krijgen ('self-efficacy')**
- **CGT houdt zich niet bezig met de etiologie van CVS, maar richt zich in de eerste plaats op factoren die de ziekte in stand houden**

VOORBEELDEN van 'DYSFUNCTIONELE' COGNITIES

- *'door veel te rusten zal mijn vermoeidheid overgaan'*
- *'ik heb een geheimzinnige ziekte waarvoor geen enkele behandeling bestaat'*
- *'ik beland vast nog in een rolstoel'*
- *'door te oefenen wordt mijn ziekte alleen maar slechter'*
- *'zodra ik iets beter ben, ga ik er weer flink tegenaan'*
- *'ik ga enkel maar aan het werk als ik voor 100% genezen ben'*
- *'iedereen verwacht van mij dat ik weer ga presteren zoals vroeger' ...*

VOORBEELDEN van 'FUNCTIONELE' COGNITIES

- *'veel rusten helpt mij niet vooruit'*
- *'hoewel de oorzaak van mijn ziekte nog onduidelijk is, bestaan er manieren om beter worden'*
- *'als ik goed omga met mijn ziekte, hoeft mijn toestand niet te verslechteren'*
- *'oefenen kan mij beetje bij beetje sterker maken'*
- *'ook als ik mij beter voel, vermijd ik mij te forceren'*
- *'zodra ik meer aankan, probeer ik mijn job deeltijds terug op te nemen'*
- *'ik wil in de eerste plaats rekening houden met mijn grenzen en de signalen die mijn lichaam geeft'...*

Revalidatie van CVS patiënt

- **Revalidatie**
 - \neq **behandeling van de ziekte**
 - **= behandeling van de gevolgen van de ziekte**
 - **stoornissen**
 - **functiebeperkingen**
 - **participatieproblemen (handicap)**

CVS : niet evidence-based behandeling

MEDICAMENTEUZE BEHANDELING CVS

- **antivirale geneesmiddelen, antibiotica, anti-fungale preparaten, gamma-globulines en 'immunomodulators'**
 - acyclovir
 - antibiotica gericht tegen Mycoplasma of Chlamydia
 - nystatine
 - ampicillin
 - amantadine
 - intraveneuze gammaglobulines
 - interferon- α
 - cimetidine

Medicamenteuze behandeling CVS

- **antidepressiva**
 - tricyclische
 - SSRI (fluoxetine)
 - MAO-inhibitoren :
 - fenelzine (Nardelzine)
 - selegiline (Eldepryl)
 - moclobemide (Aurorix)

Medicamenteuze behandeling CVS

- **mineralen, vitamines, tonica**
 - onverzadigde vetzuren
 - magnesium
 - vitamine B12, foliumzuur
 - NADH
- **hormonale therapie**
 - 9- α fludrocortisone
 - hydrocortisone
 - groeihormoon

Leuvense Rilatine-studie

- Rilatine is aanvaarde therapie voor hyperkinetische kinderen (ADHD syndroom)
- Dubbel-blinde placebo-gecontroleerde cross-overstudie met 2 x 10 mg Rilatine per dag ged 4 weken bij 60 patiënten
- Studieperiode : maart 2003 – maart 2004
- Significanter beter qua vermoeidheid en concentratievermogen
- Geen noemenswaardige neveneffecten
- Gepubliceerd in American Journal of Medicine 2006; 119, 167.e23-167.e30

Recentere ervaring met Rilatine

- Alleen voorgeschreven indien op de voorgrond staande concentratiestoornissen
- Ongeveer 1 op 3 patiënten blijft het verder gebruiken gedurende maanden
- Patiënten die Rilatine stoppen, doen dit meestal wegens 'niet verdragen', niet omwille van geen effect
- Kan helpen om patiënten terug op gang te krijgen, bvb om hun revalidatieprogramma te volgen
- Geen addictieproblemen
- Quid verband met ADHD ?