

Veelgestelde vragen over het onderzoeksprogramma ME/ CVS

Op 25 april 2023 heeft ZonMw bekend gemaakt welke consortia en projecten financiering krijgen in de eerste subsidieronde van het onderzoeksprogramma ME/ CVS. Hierna is onrust onder patiënten ontstaan op sociale media over de honorering van consortium ME/ CFS Lines, een van de twee die in de prijzen zijn gevallen. In de afgelopen maanden hebben we de belangrijkste vragen verzameld die door patiënten en door radioprogramma ARGOS werden gesteld. Deze worden hieronder beantwoord. Een meer uitgebreidere versie is te vinden in het document dat wij aan ARGOS hebben gestuurd.

Hoe kwam het onderzoeksprogramma ME/ CVS ook al weer tot stand?

In 2013 startte Groep ME Den Haag, een actiegroep, een burgerinitiatief voor biomedisch onderzoek naar ME. Ze kregen steun van de patiëntenorganisaties Steungroep ME en Arbeidsongeschiktheid, ME/ cvs Vereniging, en onze eigen organisatie ME/ CVS Stichting Nederland, nu MECVS Nederland genoemd. Ondanks genoeg handtekeningen dreigde het initiatief om formele redenen te stoppen.

Dankzij het gezaghebbende IOM-rapport over ME/ CVS gaf de politiek toch in 2018 opdracht aan de Gezondheidsraad om advies te geven voor een biomedisch onderzoeksprogramma. Minister Bruins gaf ZonMw opdracht om een onderzoeksagenda op te stellen, die eind 2020 verscheen en waarin de doelen van het programma werden bepaald. De stuurgroep, met wetenschappers en de drie patiëntenorganisaties en de actiegroep, koos voor een tienjarig programma van 28.5 miljoen euro. Deze onderzoeksagenda kreeg steun van alle stuurgroepleden, inclusief de patiëntenorganisaties en Groep ME Den Haag namens het burgerinitiatief. Een belangrijke mijlpaal.

Hoe werden de patiëntenvertegenwoordigers bij ZonMw voorbereid op hun nieuwe taken?

Voor het onderzoeksprogramma voor ME van start ging was er regelmatig contact met ZonMw: eerst met de stuurgroepleden en daarna met de toekomstige klankbordgroep leden. ZonMw maakte tijdens verschillende bijeenkomsten de rollen en taken van de patiëntvertegenwoordigers duidelijk.

Bij het beoordelen van subsidieaanvragen door patiëntvertegenwoordigers moet altijd het belang van de patiënt centraal staan. En het moet strikt onpartijdig gebeuren. Welke specifieke wetenschappers of patiëntenorganisaties betrokken zijn bij een aanvraag mag hierbij geen rol spelen.

De leden van een klankbordgroep of programmacommissie moeten alle aanvragen vertrouwelijk behandelen, en mogen over de aanvragen geen contact hebben met anderen. Wanneer patiëntenorganisaties betrokken zijn bij een aanvraag is contact met hen daarover absoluut niet toegestaan. Deze afspraken zijn standaard bij ZonMw en staan bekend als de Chinese Muur regels.

Waarom is MECVS Nederland tevreden met de onderzoeksplannen van ME/ CFS Lines?

We zijn om verschillende redenen erg enthousiast over het ME/ CFS Lines-onderzoeksprogramma. Ten eerste vult het slim de hiaten aan in het wereldwijde onderzoek naar ME/ CVS. Het is voor patiënten erg moeilijk een ME/ CVS diagnose te krijgen en van de groep zonder diagnose is nog weinig bekend. Door patiënten te selecteren uit het bevolkingscohort Lifelines, kunnen we beter begrijpen welke

kenmerken patiënten zonder diagnose hebben en hoe ze kunnen worden geholpen met een juiste diagnose en behandeling. Dit kan de kwaliteit van leven verbeteren.

Ten tweede is ME/CFS Lines het eerste cohort ter wereld dat voldoende informatie heeft om uitgebreid onderzoek te doen naar de oorzaken van ME/ CVS, zonder beperkt te zijn tot specifieke ziektemechanismen. Dit inzicht is essentieel om patiënten op de lange termijn hoop te kunnen bieden. Dankzij het gebruik van Lifelines kan de benodigde infrastructuur voor onderzoek veel sneller en vele malen goedkoper worden opgebouwd.

Ten derde heeft consortiumleider prof. Rosmalen een sterk team van biomedische wetenschappers samengebracht, wat het ME/ CVS-onderzoek in Nederland aanzienlijk zal versterken en nog vele jaren zal profiteren van wetenschappelijk talent.

Meer informatie over het ME/CFS Lines consortium vindt u hier: <https://mecvs.nl/over-ons/projecten/het-mecfs-lines-consortium/>

Welke rol heeft MECVS Nederland in ME/CFS Lines?

Wij hebben meegedacht vanaf het begin van het consortium en hebben de rol van mede-beslisser. Een specifieke taak is het verzorgen van communicatie naar de patiënten over de resultaten.

Sommige mensen beweren dat de patiëntenpopulatie van Lifelines te heterogeen zou zijn voor adequaat onderzoek, omdat dit om 1,74 % van het totaal gaat, wat zes tot acht keer hoger is dan de schatting van de Gezondheidsraad van 30.000-40.000 patiënten.

Het getal van 30.000 - 40.000 patiënten is de schatting van de oude Gezondheidsraad Commissie CVS uit 2005. Toen wist men nog niet dat het een multisysteem ziekte betrof, en werd de ziekte vooral psychologisch benaderd. Daarmee zal duidelijk zijn dat deze schatting sterk verouderd is.

De schatting die momenteel het meest gehanteerd wordt door ME/ CVS wetenschappers is die van Lim e.a. [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32093722/>], die op basis van de CDC criteria tot 0,89 % komt. Daar komen nog patiënten bij die de Gezondheidsraad ook erkent als ME/ CVS patiënt, maar die alleen aan andere bekende criteriasets voldoen (bijv. ICC). Dan zit je al snel rond de 1 procent, en dat is 179.000 patiënten in Nederland.

Bovendien is die 1,74 % uit Lifelines slechts een voorselectie. Het zijn degenen die volgens de vragenlijsten in eerste instantie aan de criteria voldoen, maar nog zonder medisch of aanvullend data-onderzoek. Net als bij elk ander onderzoekscohort kunnen al die medisch-diagnostische checks pas plaatsvinden nadat de financiering daarvoor binnen is. Deze kosten zijn begroot in de aanvraag. Na al die checks zal het percentage in Lifelines ongetwijfeld zichtbaar zijn afgenomen.

Daarom is die 1,74 % niet vergelijkbaar met de schattingen van de aantallen patiënten in het algemeen, maar alleen met de andere uitkomsten gebaseerd op vragenlijst onderzoeken zonder medische check. Volgens Lim scoort die categorie gemiddeld 2,03 %. Met een flinke variatie, en dat maakt de 1,74% in Lifelines keurig conform de verwachtingen. De groep is dus niet te heterogeen.

Sommige mensen beweren dat de selectie van patiënten binnen ME/CFS Lines niet zou voldoen aan de voorwaarde dat deze plaatsvindt volgens een vastgelegd diagnostisch protocol en een beoordeling die wordt uitgevoerd door ervaren klinici.

In Lifelines worden alle deelnemers door deskundige en ervaren klinici beoordeeld, en dat geldt natuurlijk ook voor de potentiële deelnemers aan ME/CFS Lines. Afwijkende labuitslagen zullen worden beoordeeld door een klinisch chemicus en een internist-endocrinoloog, afwijkende spirometrie uitslagen zullen worden beoordeeld door een longfunctie-analist en longarts, en afwijkende elektrocardiogrammen (ECG's) zullen worden beoordeeld door een ECG-functie-analist en cardioloog. In aanvulling hierop zal gebruik gemaakt worden van een diagnostisch protocol specifiek voor ME/CFS Lines, dat ontwikkeld wordt door een internist met ervaring met ME/ CVS patiënten, en geharmoniseerd zal worden met het andere gehonoreerde consortium NMCB.

Extra informatie komt beschikbaar uit de gevalideerde DePaul vragenlijst voor ME/ CVS. Zo wordt ook inzicht verkregen welke patiënten voldoen aan de andere diagnose-definities ICC, CCC en IOM.

Als je deze aanpak vergelijkt met die van vooraanstaande internationale ME/ CVS dataverzamelingen dan valt op dat daar van de deelnemers lang niet altijd bekend is op grond van precies welke data de diagnose is gesteld.¹ Bij ME/CFS Lines is die informatie wel beschikbaar, en vaak nog veel meer, en dat maakt de selectie van patiënten aanzienlijk grondiger dan tot nu toe gebruikelijk is. De selectie van patiënten is bij ME/CFS Lines dus juist een sterk punt.

Dat zien we terug in de commentaren van de wetenschappelijke referenten op de aanvraag: *“the research consortium has thought of possible barriers that may complicate inclusion rates and addresses them well”*, en *“there is clearly expertise on ME/CFS on board”*.

Sommigen beweren dat ZonMw ten onrechte twee aparte biobanken heeft gehonoreerd, omdat in de subsidieoproep sprake zou zijn van slechts één biobank en dataregistratie.

Dat klopt niet. In paragraaf 2.2 van de subsidieoproep staat dat de onderzoeken gebruik moeten maken van cohorten, en dat die moeten bijdragen aan een uniforme registratie van patiënten en biomaterialen. Het gaat hier dus om standaardisering van gegevens en niet om een centrale opslag.

Paragraaf 2.6 bevestigt dit. Daar lezen we dat elk consortium zijn eigen data en weefsels moet beheren. Ook staat daar dat *“het streven is 2 tot 4 consortia inclusief deelprojecten te financieren”*. Hieruit blijkt overduidelijk dat ZonMw 2 - 4 biobanken voor ogen had.

Hoe verliep het beoordelingsproces van ME/CFS Lines bij ZonMw?

Omdat MECVS Nederland en onze vertegenwoordiger in de programmacommissie en klankbordgroep zich netjes aan de afspraken hebben gehouden hebben wij geen zicht op de interne stappen die bij ZonMw zijn gezet. Maar we zijn bereid om informatie te delen vanuit ons perspectief van medeaanvrager, waaronder informatie die normaal niet gedeeld wordt.

In de procedure was sprake van een fase met patiëntreferenten en een fase met wetenschappelijke referenten. Een van de twee patiëntreferenten oordeelde uitgesproken positief over de aanvraag. De tweede was minder positief, maar uit het commentaar bleek dat deze reviewer de kernprincipes

¹ Zie bijvoorbeeld: <https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-022-02763-6>

achter de wetenschap niet had begrepen en verder nogal vooringenomen was. Op basis van ons weerwoord nemen we aan dat dit tweede oordeel niet meegenomen zal zijn in de beoordeling.

Nu op internet kritiek is geuit op de kwaliteit van het ME/CFS Lines-onderzoek zijn de oordelen van de wetenschappelijke referenten extra interessant. ZonMw heeft de aanvraag voorgelegd aan vier wetenschappers, die zeer positieve beoordelingen gaven, met een bijna perfecte score: ZEER GOED/ZEER GOED/ZEER GOED/GOED. Er waren lovende opmerkingen over het onderzoek en de expertise van het consortium.

Onverwacht volgde een derde ronde met extra vragen over patiëntselectie en betrokkenheid van deskundige klinici. Het consortium beantwoordde de vragen uitgebreid en gaf een mondelinge toelichting tijdens een hoorzitting. Daarna nam de ZonMw programmacommissie ME/CVS een positieve beslissing over ME/CFS Lines.

Wat zouden de gevolgen zijn geweest van het niet honoreren van de ME/CFS Lines aanvraag?

Dat zou een kolossale blunder zijn geweest. Het zou niet alleen hebben betekend dat belangrijk en vernieuwend onderzoek niet zou worden uitgevoerd, maar ook dat een aantal kerndoelen uit de onderzoeksagenda bij de start van het programma al niet meer haalbaar zouden zijn geweest.

Bij ZonMw was namelijk geen enkele aanvraag ingediend die een alternatief zou kunnen vormen voor met name de realisatie van de epidemiologische onderzoekslijnen. Daardoor zou het onderzoeksprogramma van 28,5 miljoen euro in de opstartfase al deels zijn mislukt. Doordat de ZonMw programmacommissie goede keuzes heeft gemaakt werd een dergelijke verspilling van overheidsmiddelen gelukkig afgewend.

Als de betrokkenheid en het oordeel van patiënten in dit onderzoeksprogramma zo essentieel is – zoals de minister van VWS, de Gezondheidsraad en ZonMw telkens hebben aangegeven – is het dan niet opmerkelijk of misschien zelfs vreemd dat nu de subsidieaanvraag van ME/CFS Lines werd gehonoreerd?

In het geheel niet. Bij de ME/CFS Lines aanvraag waren patiëntenvertegenwoordigers betrokken in drie verschillende hoedanigheden: mede-aanvrager, klankbordgroep en patiëntreferent. Wij hebben geen zicht op adviezen van (leden van) de klankbordgroep en de reacties van ZonMw daarop. Maar zowel vanuit de rol van mede-aanvrager als vanuit de rol van patiëntreferent werd de ME/CFS Lines aanvraag juist positief beoordeeld. De programmacommissie heeft de voorkeur van twee van de drie betrokken patiënt-partijen gevolgd.

Sommige patiëntenvertegenwoordigers vrezen dat in de toekomst opnieuw nadruk komt te liggen op mogelijke psychosomatische oorzaken van de ziekte, terwijl zij juist hopen op biomedisch onderzoek dat zich (ook) richt op ernstig zieke patiënten. Wat vindt MECVS Nederland hiervan?

Die vrees is onterecht. Het betreft kwalitatief zeer hoogstaand biomedisch onderzoek. Het wordt uitgevoerd volgens alle eisen die gesteld zijn in de onderzoeksagenda, waar alle vier partijen hun handtekening onder hebben gezet. Ook de ernstig zieke patiënten zullen hierin worden meegenomen: afgesproken is hierin samen te werken met NMCB consortium. Omdat het “big data” onderzoek is zonder uitgangshypothesen is er juist geen risico op een “gekleurde blik”.

Hebben de drie patiëntenorganisaties eerder samengewerkt met prof. Rosmalen?

Ja, dat klopt. In 2018 heeft Prof. Rosmalen alle drie de organisaties betrokken bij het opstellen van het biomedische onderzoeksvoorstel "*Systemic Exertion Intolerance Disease? Diagnosing ME/CFS based on repeated exercise capacity testing*". In het voorstel werden de patiënten geselecteerd uit Lifelines. Ondanks een zeer goede beoordeling werd het voorstel uiteindelijk afgewezen, wegens gebrek aan middelen.

Samenwerking met prof. Rosmalen, ook toen al hoogleraar psychosomatiek, werd ook door Vereniging en Steungroep op geen enkele manier bezwaarlijk gevonden. Alle partijen beseften dat het vakgebied psychosomatiek niet betekent dat de ziekte gepsychologiseerd wordt, achtten haar de juiste persoon om biomedisch onderzoek te leiden, en keurden de selectie uit Lifelines goed. Emails uit die tijd laten zien dat de samenwerking positief werd ervaren door Steungroep en Vereniging.

Waarom werden niet alle drie patiëntenorganisaties partij bij het ME/CFS Lines consortium?

Steungroep en Vereniging hebben verzocht om toegelaten te worden, maar dat was geen optie. Ten eerste vanwege de verschillen in inzicht over de diagnose ME/CVS die wordt gesteld aan de hand van symptomen. In de wetenschappelijke literatuur bestaat geen overeenstemming over de criteria die daarbij zouden moeten gelden. Om goed datagericht epidemiologisch onderzoek te kunnen doen is een eerste vereiste dat alle ME/CVS patiënten worden meegenomen, zonder beperkingen en zonder duidelijke voorkeur vooraf voor de ene of de andere diagnosedefinitie. Dat eist niet alleen de wetenschappelijke logica maar volgt ook uit de onderzoeksagenda, het onderzoeksprogramma en het advies van de Gezondheidsraad. Bij het voorgestelde project passen geen partijen die op voorhand bepaalde groepen ME/CVS patiënten uit willen sluiten van wetenschappelijk onderzoek. Een dergelijke keuze zou de kwaliteit van het voorgestelde onderzoek ernstig ondergraven.

Ten tweede kwam het verzoek van Steungroep en Vereniging als mosterd na de maaltijd. Op het moment dat de berichten prof. Rosmalen bereikten waren de consortiumplannen al in een behoorlijk detailniveau klaar. Er waren afspraken met samenwerkingspartners, er was een vast samenwerkingsverband dat al een tijd uitstekend functioneerde, en de resterende tijd was bestemd om een en ander nader uit te werken. Ook om die reden zat een partnerschap er niet in.

In plaats daarvan kregen Steungroep en Vereniging het aanbod van ME/CFS Lines om hen te betrekken via onze eigen organisatie. Zo konden ze ook vragen stellen over het consortium.

Wat was de aanleiding voor ZonMw om het stemrecht voor de klankbordgroepleden in te trekken?

Steungroep en Vereniging waren zo enthousiast over de onderzoeksplannen van ME/CFS Lines dat zij alles op alles zetten om toch partner te worden. Prof. Rosmalen werd onder druk gezet via een schrijven namens hun twee besturen, waarin werd gesteld dat zonder hun deelname het voorstel bij ZonMw afgewezen kon worden. Vlak daarna volgde een email van een van hun klankbordgroep vertegenwoordigers, waarin expliciet werd gerefereerd aan de situatie en onbegrip werd geuit.

Bij ZonMw gingen alle alarmbellen af. Hier werd door Vereniging en Steungroep de afgesproken vertrouwelijkheid en de strikte functiescheiding in de vorm van de Chinese Muur geschonden. Ook

werd een objectief beoordelingsproces, dat voor de reputatie van ZonMw zeer essentieel is, in gevaar gebracht. Zij stuurden bericht waarin beide organisaties werden gewaarschuwd dat wanneer zoiets nog eens zou gebeuren de samenwerking in het programma met hen beëindigd kon worden.

Hun twee klankbordgroepleden, die aangesteld waren om op een eerlijke en objectieve manier het algemene patiëntenperspectief te bewaken, bleken er een eigen taakopvatting op na te houden. Hierdoor werd het functioneren van de klankbordgroep in gevaar gebracht. ZonMw koos daarna om het stemrecht weg te nemen bij alle vier de klankbordgroepleden. ZonMw motiveerde dit door te stellen dat bij alle vier de leden belangen waren vastgesteld. Wij benadrukken dat onze eigen vertegenwoordiger in de klankbordgroep en programmacommissie zich netjes aan alle regels hield.

Wat vindt ME CVS Nederland van de gezamenlijke verklaring van Steungroep en Vereniging na de bekendmaking, voor zover die betrekking heeft op de subsidietoekenning aan ME/CFS Lines?

We kwalificeren de schriftelijke reactie van Vereniging en Steungroep na de bekendmaking van de gehonoreerde consortia en onderzoeksprojecten als misleidend en buitengewoon onzorgvuldig. Zij hebben meerdere onjuiste beweringen gepubliceerd die veel onrust onder patiënten en onderzoekers hebben veroorzaakt. Toen die onrust ontstond hebben zij niets gedaan om die te temperen en in plaats daarvan meer olie op het vuur gegooid. Dit heeft schade toegebracht aan het programma en aan de patiëntengemeenschap, en de relatie met ZonMw en met de wetenschappers verstoord.

Wat zijn de gevolgen van de rel die is ontstaan na de berichtgeving na de bekendmaking?

De gevolgen zijn ernstig. ZonMw heeft een crisisteam opgetuigd, en is alleen maar bezig met de klachten en verzoeken. Hierdoor is er minder begeleiding voor de consortia. Ook komt men niet toe aan de voorbereiding van de tweede subsidieronde, die nu waarschijnlijk moet worden uitgesteld. Er zijn tonnen extra besteed aan uren en andere kosten om klachten en verzoeken af te handelen. Ook bij de wetenschappers gaat dit ten koste van de tijd die ze kunnen besteden aan biomedisch onderzoek naar ME/CVS. Bovendien wordt het steeds moeilijker om wetenschappers te motiveren onderzoek te doen naar ME/CVS.

De situatie kan gemakkelijk nog ernstiger worden. Het gerucht doet de ronde dat ZonMw niet langer op deze voet wenst verder te gaan, en verregaande maatregelen overweegt, waaronder het stopzetten van het hele ME/CVS onderzoeksprogramma. Dat zou een ramp zijn voor de patiëntengemeenschap, en alles tenietdoen waar we de afgelopen tien jaar samen voor hebben gestreden.

Wij roepen daarom de patiëntengemeenschap op direct te stoppen met alle acties richting ZonMw, en ook de negativiteit richting ME/CFS Lines en haar consortiumpartners te staken, zodat de wetenschappers gewoon hun werk kunnen gaan doen.