

## **Diagnostische criteria**

In onderzoek naar ME/CVS gaat het vaak over diagnosecriteria. Dat zijn afspraken die artsen en onderzoekers gebruiken om vast te stellen of iemand deze ziekte heeft en zijn daarmee erg belangrijk. Maar wat zijn diagnosecriteria precies? Waarom bestaan er meerdere sets? En waarom maakt het uit welke criteria worden gebruikt in onderzoek?

### **Vaststellen van een ziekte**

Wanneer iemand ziek is, wil een arts weten welke ziekte iemand heeft. Als dat duidelijk is, kan passende zorg of behandeling worden gekozen. Ook helpt het onderzoekers om gericht onderzoek te doen naar een ziekte. Onderzoekers kunnen daarnaast meetbare kenmerken vinden die samenhangen met een bepaalde ziekte. Zo'n meetbaar kenmerk noemen we een biomarker. Met een betrouwbare biomarker kan vaak beter worden vastgesteld wie wel en wie niet een bepaalde ziekte heeft. Ook kunnen andere ziekten met vergelijkbare klachten worden uitgesloten. Bij veel ziekten kan een diagnose worden gesteld met metingen, zoals bloedonderzoek, scans of andere medische testen. Bij diabetes mellitus kan bijvoorbeeld gekeken worden naar het glucosegehalte in het bloed.

### **Wanneer er nog geen biomarker is**

Niet voor iedere ziekte bestaat al een biomarker of is deze al ontdekt. Dat geldt voor ME/CVS, maar ook voor andere aandoeningen zoals migraine. In zulke gevallen wordt een diagnose gesteld op basis van klachten en symptomen. Het gaat daarbij meestal niet om één klacht, maar om een combinatie van symptomen die samen een herkenbaar patroon vormen. Zo'n combinatie van symptomen, de duur van de klachten en aanvullende voorwaarden noemen we diagnosecriteria. Bij ME/CVS wordt de diagnose daarom gesteld aan de hand van combinaties van symptomen, zoals post exertional malaise (PEM), langdurige vermoeidheid, cognitieve klachten en slaapproblemen.

### **Diagnosecriteria ontwikkelen zich in de tijd**

Diagnosecriteria ontstaan meestal niet in één keer. Bij veel ziekten begint het met artsen die zien dat bepaalde klachten vaak samen voorkomen. Op basis daarvan worden eerste criteria opgesteld. Naarmate onderzoek zich verder ontwikkelt en meer bekend wordt over biologische mechanismen, kunnen criteria worden aangescherpt of uitgebreid met aanvullende testen, beeldvorming of biomarkers. Dit proces duurt vaak jaren of zelfs tientallen jaren. Dat geldt niet alleen voor ME/CVS, maar ook voor andere complexe ziekten zoals multiple sclerose (MS). Ook bij MS duurde het lang voordat duidelijk werd welke symptomen en afwijkingen kenmerkend waren voor de ziekte en welke onderzoeken betrouwbaar konden worden gebruikt voor de diagnose. Nieuwe inzichten uit (biomedisch) onderzoek kunnen helpen om diagnosecriteria beter wetenschappelijk te onderbouwen en beter toepasbaar te maken voor artsen en onderzoekers. Daarom worden diagnosecriteria regelmatig opnieuw bekeken en aangepast.

### **Waarom dit bij ME/CVS lastig is**

De oorzaak van ME/CVS is nog niet bekend. Wel wordt steeds duidelijker dat ME/CVS een multisysteemziekte is. Dat betekent dat verschillende systemen in het lichaam betrokken zijn. Patiënten kunnen veel verschillende klachten hebben. Sommige van die klachten komen ook voor bij andere ziekten, zoals vermoeidheid, pijn en slaapproblemen. Daardoor is het moeilijker om ME/CVS duidelijk te onderscheiden van andere aandoeningen. Daarnaast is er lange tijd weinig biomedisch en epidemiologisch onderzoek naar ME/CVS gedaan. Hoewel het onderzoek de laatste jaren sterk is toegenomen, weten onderzoekers nog niet precies welke symptomen het meest kenmerkend zijn voor de ziekte en welke biologische processen eraan ten grondslag liggen. Daarom bestaan er ook verschillende opvattingen over welke symptomen centraal zouden moeten staan in de diagnose.

### **Verschillende doelen van diagnosecriteria**

Diagnosecriteria worden niet altijd voor hetzelfde doel gebruikt. Artsen en onderzoekers stellen namelijk verschillende eisen aan deze criteria.

- Voor artsen moeten diagnosecriteria vooral duidelijk en praktisch bruikbaar zijn. Zij gebruiken deze om een diagnose te stellen, passende zorg te bepalen en gericht aanvullend onderzoek in te zetten. Daarbij moeten de criteria toepasbaar zijn op een brede en diverse groep patiënten. Artsen gebruiken in de praktijk vaak ook richtlijnen die helpen bij diagnostiek, aanvullend onderzoek en behandeling.
- Voor onderzoekers ligt dat anders. In onderzoek is het belangrijk om goed vast te leggen welke kenmerken deelnemers hebben, zodat onderzocht kan worden hoe deze samenhangen met de ziekte. Daarbij kan bijvoorbeeld gekeken worden naar symptomen, comorbiditeiten, genetische factoren of andere kenmerken. Afhankelijk van het type onderzoek kunnen verschillende keuzes worden gemaakt in welke deelnemers worden geïnccludeerd. In sommige onderzoeken worden strengere of specifiekere criteria gebruikt om groepen beter met elkaar te vergelijken, terwijl andere onderzoeken juist een bredere en diversere groep deelnemers includeren om verschillen binnen de patiëntenpopulatie te bestuderen. Onderzoekers doen daarnaast ook onderzoek naar de diagnose zelf, bijvoorbeeld door te onderzoeken welke symptomen het meest kenmerkend zijn of door nieuwe combinaties van diagnosecriteria te testen.

### **Verskillende sets diagnosecriteria**

Door deze verschillen zijn er in de loop van de tijd meerdere diagnosecriteria voor ME/CVS ontwikkeld. Op dit moment worden vooral vier sets gebruikt:

- Fukuda criteria
- Canadian Consensus Criteria (CCC)
- International Consensus Criteria (ICC)
- Institute of Medicine criteria (IOM)

Deze criteria verschillen onder andere in hoe streng ze zijn en welke symptomen centraal staan. De Fukuda criteria worden vaak als breder gezien. De CCC, ICC en IOM criteria leggen meer nadruk op specifieke symptomen zoals post exertional malaise (PEM). Ook verschillen de criteria in terminologie: sommige spreken over CVS, andere over ME of ME/CVS.

Het bestaan van meerdere criteria heeft voordelen en nadelen. Verschillende criteria kunnen verschillende groepen patiënten omvatten en daardoor verschillende inzichten opleveren. Tegelijk maakt dit het moeilijker om studies goed met elkaar te vergelijken. Binnen de verschillende projecten van het biomedisch onderzoeksprogramma ME/CVS worden één of meer van deze diagnosecriteriasets gebruikt. Onderzoekers kijken daarbij ook naar verschillen en overeenkomsten tussen patiënten die onder verschillende criteria vallen.

### **Het grijze gebied**

Omdat er nog geen bekende oorzaak of biomarker voor ME/CVS is en patiënten verschillende symptomen kunnen hebben, bestaat er een grijs gebied. In dat gebied is niet altijd duidelijk of iemand wel of geen ME/CVS heeft. Wanneer onderzoekers ruime criteria gebruiken, nemen zij waarschijnlijk meer patiënten met ME/CVS mee in het onderzoek. Tegelijk bestaat de kans dat ook mensen deelnemen die eigenlijk een andere aandoening hebben. Kiezen onderzoekers juist voor strengere criteria, dan wordt de onderzoeksgroep waarschijnlijk homogener. Dat kan helpen om biologische verschillen beter zichtbaar te maken. Tegelijk kunnen daardoor mensen met ME/CVS én bijkomende aandoeningen buiten het onderzoek vallen, terwijl juist die overlap aanwijzingen kan geven over gedeelde biologische mechanismen. Daardoor blijft het lastig om onderzoeken goed met elkaar te vergelijken en om resultaten te vertalen naar alle patiënten met ME/CVS.

### **Vergelijken met ander onderzoek**

Onderzoekers willen nieuwe resultaten kunnen vergelijken met eerder onderzoek. Soms combineren zij zelfs gegevens uit meerdere studies om grotere datasets te maken. Dat kan resultaten betrouwbaarder maken.

Daarnaast is het belangrijk dat onderzoek herhaald kan worden. Wanneer meerdere studies vergelijkbare resultaten vinden, groeit het vertrouwen in die bevindingen. Daarom is het belangrijk dat onderzoekers goed beschrijven welke diagnosecriteria zij gebruiken. Anders kunnen studies moeilijk met elkaar worden vergeleken.

Veel oudere studies gebruikten relatief brede criteria. In nieuwer onderzoek worden vaker strengere criteria toegepast. Daardoor is vergelijken lastiger en blijft de vraag bestaan welke aanpak het meest geschikt is. Binnen het Nederlandse onderzoeksprogramma stemmen de consortia hun werkwijzen en inclusiecriteria zoveel mogelijk op elkaar af. Daardoor kunnen resultaten beter worden vergeleken en kunnen onderzoeken elkaar aanvullen.

### **Op zoek naar een biomarker**

Zolang de diagnose van ME/ CVS gebaseerd is op symptomen, blijft de zoektocht naar betere diagnosecriteria belangrijk. Daarom proberen onderzoekers wereldwijd biomarkers voor ME/ CVS te vinden. Ook de Nederlandse consortia binnen het ZonMw onderzoeksprogramma doen hier onderzoek naar. Als in de toekomst een betrouwbare biomarker wordt gevonden, kan nauwkeuriger worden vastgesteld wie wel en wie geen ME/ CVS heeft. Dat kan helpen om onderzoek gericht uit te voeren en patiënten beter passende zorg te bieden. Tegelijk laat de geschiedenis van veel andere ziekten zien dat het ontwikkelen van goede diagnosecriteria vaak een langdurig proces is. Nieuwe wetenschappelijke inzichten kunnen ervoor zorgen dat criteria zich verder blijven ontwikkelen en verbeteren

*Dit blog is een onderdeel van een blogreeks. Hierin nemen wij, de communicatie en implementatiewerkgroep van het ZonMw-onderzoeksprogramma ME/ CVS, je stap voor stap mee in de wereld van wetenschap. De reeks is bedoeld voor mensen met ME/ CVS, hun naasten en iedereen met interesse in ME/ CVS. We leggen uit wat wetenschappelijk onderzoek is, hoe het werkt en welke rol het speelt bij het begrijpen van deze ziekte.*

Deze blog is geschreven door Inge van Putten en Sebastiaan Stam en is tot stand gekomen door een samenwerking tussen de volgende partijen vanuit het onderzoeksprogramma ME/ CVS:

- ME/cvs Vereniging
- MECVS Nederland
- MECFS Lines consortium
- NMCB-consortium
- ZonMw