



Meer dan moe alleen

Literatuuronderzoek

Het effect van
graded exercise therapy
op de ervaren mate van
vermoeidheid bij mensen
met het chronisch
vermoeidheidssyndroom

SAMENVATTING

ACHTERGROND | De doelstelling van dit literatuuronderzoek is meer inzicht krijgen en duidelijkheid creëren betreft het effect van *graded exercise therapy* na 2016 op de ervaren mate van vermoeidheid bij CVS-patiënten. Wegens controverse over de benaming, definitie, diagnostiek en oorzaak van CVS, is het vinden van een eenduidige behandelmethode complex. Graded exercise therapy werd voor 2017 aanbevolen, totdat onderzoeksdata gemanipuleerd bleken te zijn en de effectiviteit minder bleek dan dat men dacht.

VRAAGSTELLING | "Wat is het effect van graded exercise therapy op de ervaren mate van vermoeidheid bij mensen met het chronisch vermoeidheidssyndroom?"

METHODE | In de databanken CINAHL, Cochrane Libraby, PEDro, PubMed en SPORTDiscus werd gezocht naar relevante literatuur. Met behulp van de PEDro-schaal werd de methodologische kwaliteit van de studies beoordeeld. Tenslotte werd er een data-extractie en data-analyse uitgevoerd. De best evidence synthese van Lim et al. (2005) werd gebruikt om de mate van bewijskracht vast te stellen.

RESULTATEN | Vier studies zijn geïnccludeerd voor dit literatuuronderzoek. De interventie was (een vorm) van *graded exercise therapy*. De uitkomstmaten hadden betrekking op de ervaren mate van vermoeidheid. Slechts één studie liet een significant verschil zien tussen de groepen. De andere drie studies lieten dat echter niet zien, alleen een significant verschil binnen de groep(en).

CONCLUSIE | Op basis van de BES werd geconcludeerd dat er onvoldoende bewijs was voor de effectiviteit van de beweeginterventie *graded exercise therapy* na 2016 op de ervaren mate van vermoeidheid bij mensen met het chronisch vermoeidheidssyndroom. Verder onderzoek zal zich moeten richten op eenduidig bewijs of *graded exercise therapy* een positief, negatief óf geen effect heeft op de ervaren mate van vermoeidheid bij mensen met het chronisch vermoeidheidssyndroom.

TREFWOORDEN | Chronisch vermoeidheidssyndroom, Myalgische Encefalomyelitis, Fibromyalgie, *graded exercise therapy*, *graded training*, *graded activity*

ABSTRACT

BACKGROUND | The objective of this literature review is to gain more insight and to create clarity of the effect of graded exercise therapy after 2016 on the experienced degree of fatigue on CFS patients. Due to controversy about the name, definition, diagnosis and cause of CFS, finding a clear treatment method is complex. Graded exercise therapy was recommended till 2017, until research data turned out to be manipulated and the effectiveness turned out to be less than people thought.

OBJECTIVE | "What is the effect of graded exercise therapy on the experienced degree of fatigue on people with chronic fatigue syndrome?"

METHODS | The databases CINAHL, Cochrane Library, PEDro, PubMed and SPORTDiscus were searched for relevant literature. The methodological quality of the studies was assessed using the PEDro-scale. Finally, a data extraction and data analysis was conducted. The best evidence synthesis from Lim et al. (2005) was used to determine the level of evidence.

RESULTS | Four studies were included for this literature review. The intervention was (a form of) graded exercise therapy. The outcome measures related to the experienced degree of fatigue. Only one study showed a significant difference between the groups. However, the other three studies did not show that, only a significant difference within the group(s).

CONCLUSION | Based on the BES, it was concluded that there was insufficient evidence for the effectiveness of graded exercise therapy after 2016 on the experienced degree of fatigue by people with chronic fatigue syndrome. Further research have to focus on clear evidence whether graded exercise therapy has a positive, negative or no effect on the experienced degree of fatigue at people with chronic fatigue syndrome.

KEY WORDS | Chronic fatigue syndrome, Myalgic Encephalomyelitis, Fibromyalgia, graded exercise therapy, graded training, graded activity

Inleiding

Bijna ieder mens voelt zich wel eens vermoeid of zelfs uitgeput. Vermoeidheid is een gevoel dat iedereen kent, ongeacht leeftijd, geslacht of gezondheid (acute, fysiologische vermoeidheid) (Davis et al., 2010). Vermoeidheid is een veel gebruikte term die verwijst naar verschillende definities, domeinen en causaliteiten (Landmark-Høyvik et al., 2010). Bij gezonde mensen is vermoeidheid een fysiologische reactie op een langdurige, intensieve activiteit en stress. Vermoeidheid is voorspelbaar en voorbijgaand. Normaliter wordt vermoeidheid aanzienlijk verminderd door rust en hindert dagelijkse activiteiten niet (Kluger et al., 2013). Bij patiënten met het chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS) is dit niet het geval.

CVS is een ernstige en chronische aandoening van minstens zes maanden achtereenvolgend waarbij de volgende criteria gelden: ernstige vermoeidheid, post-exertional malaise (PEM: na substantiële lichamelijke, cognitieve of emotionele inspanning volgt merkbaar verslechtering in het welbevinden en algemeen functioneren), niet verkwikkende slaap, een verminderd cognitief functioneren en/of orthostatische intolerantie (symptomen verergeren in stand en verbeteren in een liggende positie). Dit heeft tot gevolg een aanzienlijke afname van het vroegere activiteitsniveau op het gebied van werk, studie, sociale of persoonlijke activiteiten (Clayton, 2015).

In de literatuur worden verschillende diagnostische criteria (casusdefinities) voor CVS gehanteerd. Voor dit onderzoek is gekozen voor de criteria die het Amerikaanse Institute of Medicine (IOM, thans: National Academy of Medicine) in 2015 heeft opgesteld. In zowel de praktijk als wetenschap is er een controverse over de benaming en worden aandoeningen door elkaar of als synoniemen gebruikt; myalgische encephalomyelitis (ME), fibromyalgie (FM), chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS), de combinatie ME/CVS of CVS/ME en recenter systemic exertion intolerance disease (SEID). Voor dit onderzoek is er gekozen voor de benaming het chronisch vermoeidheidssyndroom.

Tevens is er een controverse over de mogelijke oorzaak/oorzaken van CVS. Het beeld dat uit onderzoek tot nu toe oprijst, is dat er een grote verscheidenheid aan prikkels is die wellicht samenkomen in een beperkt aantal pathofysiologische mechanismen. Hard bewijs voor de rol van (een van) deze mechanismen is nog niet gevonden (Maxmen, 2017). Verschillende lichaamssystemen kunnen betrokken zijn bij de aandoening, zoals het immuunsysteem, het metabole systeem, het neuro-endocriene systeem, het cardiovasculaire systeem, het centrale zenuwstelsel, het microbiom en het genoom. Wegens de complexiteit van de veel uiteenlopende hypothesen wordt hier niet verder op ingegaan. Echter, wetenschappelijk onderzoeken beperken zich voornamelijk tot het aantonen van allerlei associaties en geven geen directe aanwijzingen voor de mogelijke oorzaak/oorzaken van CVS en de daaruit voortkomende gevolgen. Het is daarom goed mogelijk dat onder de noemer ME/CVS verschillende ziekten schuilgaan. Hierdoor kan CVS ook wel een 'multisysteemziekte' genoemd worden (Clayton, 2015).

Door het ontbreken van een biomarker is de diagnostiek van CVS gebaseerd op uitsluiting van andere pathologieën die betrekking hebben op vermoeidheid (Sorensen et al., 2003). De gemiddelde leeftijd bij het ontstaan van CVS is 33 jaar, waarbij de leeftijdsverdeling varieert van minder dan tien jaar tot zeventig jaar en ouder (Clayton, 2015).

Afhankelijk van de gebruikte definitie en onderzoeksmethoden kan de prevalentie aanzienlijk verschillen. De aandoening betreft 0,2% - 2,6% van de wereldbevolking (Prins et al., 2006). In Nederland zijn er vermoedelijk 30.000 tot 40.000 CVS-patiënten, waarvan het merendeel (75 à 80%) vrouw is (Gezondheidsraad, 2005). Tevens hebben CVS-onderzoeken een vrouw-manverhouding tussen de 3:1 en 6:1 (Capelli et al., 2010; Faro et al., 2016). Het herstel bij CVS is gering en ligt tussen de 5 en 31% (Cairns, 2005). Zonder behandeling is de kans op herstel minimaal (Cairns, 2005). Op basis van de huidige kennis zoeken meer vrouwen dan mannen die CVS ervaren een behandeling (Jason et al., 2011).

Een van de veel gebruikte verklaringsmodellen voor het ontstaan en in standhouden van CVS is het gedrag / deconditionering model. In dit model speelt fysieke deconditionering een primaire rol bij het voortduren van de aandoening en is (direct of indirect) verantwoordelijk voor veel van de meest voorkomende symptomen, variërend van vermoeidheid en slaapstoornissen tot orthostatistische intolerantie (White et al., 2011). Volgens dit model ervaren CVS-patiënten, die fysiek gedeconditioneerd zijn, vermoeidheid, stijfheid en andere symptomen wanneer ze hun activiteit proberen te verhogen en dit verkeerd interpreteren als tekenen van een aanhoudende aandoening. Zij worden dan meer gefocust op hun symptomen waardoor ze angstig worden voor verdere activiteit en op deze manier een zichzelf in stand houdende cyclus creëren (White et al., 2011). Op basis van dit model zijn twee vormen van interventies ontwikkeld: cognitieve gedragstherapie (CGT) en *graded exercise therapy* (GET).

Binnen de fysiotherapie zijn er meerdere behandelmethoden die gebaseerd zijn op het toenemen van een activiteit, namelijk *graded activity*, *graded exposure* en GET. GET is een beweeginterventie waarbij patiënten ondersteuning en begeleiding krijgen bij het geleidelijk verhogen van een activiteit. Echter wordt er een duidelijke fysieke inspanning vereist, die ongeacht de toenemende symptomen moet worden voortgezet. GET wordt gebruikt om gedrag naar vermindering van angstactiviteit en fysiologische deconditionering aan te pakken of ongedaan te maken (Moss-Morris et al., 2005).

National Institute for Health and Care Excellence (NICE: een onafhankelijke organisatie die mono- en multidisciplinaire richtlijnen ontwikkelt voor de Engelse gezondheidszorg en die internationaal gebruikt worden.) beveelt een hiervoor gespecialiseerde CVS-(fysio)therapeut aan om de behandelmethode GET toe te passen (NICE, 2007). Echter is er conflicterend bewijs over de effectiviteit van GET. De meta-analyse van Castell et al. (2011) vindt gunstige effecten bij zowel CGT als GET, zoals aanzienlijk verminderde vermoeidheid, functionele beperkingen, depressie en angst en repliceert de bevindingen uit eerdere studies (Chambers et al., 2006; Malouff et al., 2008). Dit leidde echter niet tot enig significant verschil tussen de twee interventies (Castell et al., 2011). Tevens suggereren drie Cochrane reviews dat CGT en GET effectieve therapieën zijn voor CVS-patiënten (Edmonds et al., 2004; Larun et al., 2016; Price et al., 2008). Bij een juiste toepassing worden de interventies CGT en GET niet geassocieerd met schade (Larun et al., 2016; Sandler et al., 2016; Dougall et al., 2014). Daarentegen uiten patiëntenorganisaties hun bezorgdheid over de nadruk die wordt gelegd op GET door de NICE-richtlijnen en over de veiligheid ervan (Action for ME, 2014). Uit enquêtes is gebleken dat veel respondenten (47%) GET onaanvaardbaar en schadelijk vinden (Action for ME, 2014; Action for M.E., 2008).

In 2015 hebben meer dan honderd wetenschappers open brieven aan *The Lancet* en *Journal of Psychological Medicine* geschreven over de inmiddels beruchte *Pacing, graded Activity, and Cognitive behaviour therapy: a randomised Evaluation* (PACE)-trial (White et al., 2011). Er werd naar een onafhankelijke analyse van de individuele onderzoeksgegevens gevraagd. Volgens hen zijn er namelijk cruciale fouten gemaakt in de PACE-trial. De brieven werden mede ondertekend door tientallen patiëntenorganisaties uit de hele wereld, waaronder Nederland. Naar aanleiding hiervan is in 2016 een rechtszaak gekomen waarin de ruwe trialdata boven tafel kwam van de PACE-trial. Bij een heranalyse bleken de uitkomsten minder effectiviteit aan te tonen. De feitelijke verbeteringen en herstelpercentages waren veel lager dan eerst gerapporteerd. De percentages van herstel daalden van 60% tot ongeveer 20% en de percentages van herstel daalde van 22% tot 4% voor de interventie GET (Wilshire et al., 2016). Terwijl rapporten van de studie concludeerden dat zowel GET als CGT matig effectieve behandelingen zijn voor CVS en beiden leiden tot herstel bij meer dan een vijfde van de patiënten (Chalder et al., 2015; Dougall et al., 2014; McCrone et al., 2012; Sharpe et al., 2015; White et al., 2011; White et al., 2013).

Mogelijk hierdoor zijn sinds 2017 veel ontwikkelingen op het gebied van de diagnostische criteria van CVS, de erkenning van CVS én de verschillende behandelmethoden ontstaan. Deze nieuwe inzichten hebben geleid tot een omslagpunt in de wetenschap, met als gevolg dat CGT en GET, met een kritische blik beoordeeld worden. Mocht er (meer) eenstemmigheid komen, dan heeft dit aanzienlijke gevolgen voor het begrip én de behandeling van CVS.

Relevant voor de beroepsgroep is vervolgens de vraag welke rol de fysiotherapie hierin zal krijgen. Het doel van dit onderzoek is om duidelijkheid te creëren over de effectiviteit van *graded exercise therapy*. In het algemeen is bewegen goed maar is beweging daadwerkelijk de juiste interventie bij CVS-patiënten?

De onderzoeksvraag luidt dan ook als volgt: "Wat is het effect van *graded exercise therapy* op de ervaren mate van vermoeidheid bij mensen met het chronisch vermoeidheidssyndroom?"

Methode

Zoekstrategie

Om antwoord te geven op de bovenstaande vraagstelling werd een literatuuronderzoek uitgevoerd. De literatuur werd in de databanken CINAHL, Cochrane Library, PEDro, PubMed en SPORTDiscus gezocht. De zoekstrategie werd onderverdeeld in de onderwerpen chronisch vermoeidheidssyndroom en *graded exercise therapy*. Voor de zoekstrategie werden de Engelse zoektermen, zowel afzonderlijk als gecombineerd, gebruikt in de vorm van trefwoorden (Medical Subject Headings (MeSH) termen), vrije-teksttermen (tiab) en synoniemen. Een overzicht van de zoektermen is in tabel 1 weergegeven.

Tabel 1. Zoektermen

Engels	MeSH term (PubMed)	Tiab
Chronic fatigue syndrome	Fatigue Syndrome, Chronic	Chronic fatigue syndrome
Graded exercise therapy	-	○ Graded exercise ○ Graded training ○ Graded activity
Synoniem CVS		
Myalgic encephalomyelitis	-	Myalgic encephalomyelitis
Fibromyalgia	Fibromyalgia	Fibromyalgia

Verder werd bij de zoekstrategie in CINAHL, Cochrane Library, PubMed en SPORTDiscus gebruik gemaakt van Booleaanse operatoren (AND, OR, NOT). Bij PEDro was het niet mogelijk om hiermee te werken. Per databank is de zoekstring opgenomen in tabel 2. De uitwerkingen van de databanken CINAHL, PubMed en SPORTDiscus zijn te vinden in de tabellen 3, 4, 5. Na het invoeren van de zoekstring werd een limiet gesteld op het jaartal van publicaties. Daarna werden de duplicaten verwijderd. Vervolgens werd er gescreend op titel/abstract. De overgebleven studies werden volledig gelezen voor definitieve inclusie op basis van de inclusiecriteria. Tevens werd gekeken bij de literatuur uit referentielijsten. De verantwoording betreft de keuze inclusie- en exclusiecriteria wordt in de selectiecriteria verder toegelicht.

Tabel 2. Zoekstring per databank

Databank	Zoekstring
CINAHL	(chronic fatigue syndrome OR myalgic encephalomyelitis OR fibromyalgia) AND (graded exercise OR graded training OR graded activity)
Cochrane Library	(chronic fatigue syndrome OR myalgic encephalomyelitis OR fibromyalgia) AND (graded exercise OR graded training OR graded activity)
PEDro	chronic fatigue syndrome and graded exercise
PubMed	("Fatigue Syndrome, Chronic"[Mesh] OR chronic fatigue syndrome[tiab] OR myalgic encephalomyelitis[tiab] OR "Fibromyalgia"[Mesh] OR fibromyalgia[tiab]) AND (graded exercise[tiab] OR graded training[tiab] OR graded activity[tiab])
SPORTDiscus	(chronic fatigue syndrome OR myalgic encephalomyelitis OR fibromyalgia) AND (graded exercise OR graded training OR graded activity)

[Mesh]: Medical Subject Heading (trefwoord); [tiab]: title/abstract

Tabel 3. Uitwerking zoekstring databank CINAHL

Search ID#	Search Terms	Actions
S9	S7 AND S8	102
S8	S4 OR S5 OR S6	1301
S7	S1 OR S2 OR S3	8795
S6	graded activity	226
S5	graded training	82
S4	graded exercise	1072
S3	fibromyalgia	6135
S2	myalgic encephalomyelitis	335
S1	chronic fatigue syndrome	3051
S: search ID#		

Tabel 4. Uitwerking zoekstring databank PubMed

Search	Query	Items found
#11	Search (((("Fatigue Syndrome, Chronic"[Mesh]) OR chronic fatigue syndrome[tiab]) OR myalgic encephalomyelitis[tiab]) OR "Fibromyalgia"[Mesh]) OR fibromyalgia[tiab])) AND (((graded exercise[tiab]) OR graded training[tiab]) OR graded activity[tiab])	176
#10	Search ((graded exercise[tiab]) OR graded training[tiab]) OR graded activity[tiab]	2354
#9	Search (((("Fatigue Syndrome, Chronic"[Mesh]) OR chronic fatigue syndrome[tiab]) OR myalgic encephalomyelitis[tiab]) OR "Fibromyalgia"[Mesh]) OR fibromyalgia[tiab]	16807
#8	Search graded activity[tiab]	193
#7	Search graded training[tiab]	13
#6	Search graded exercise[tiab]	2154
#5	Search fibromyalgia[tiab]	9596
#4	Search "Fibromyalgia"[Mesh]	7987
#3	Search myalgic encephalomyelitis[tiab]	879
#2	Search chronic fatigue syndrome[tiab]	5353
#1	Search "Fatigue Syndrome, Chronic"[Mesh]	5250
[Mesh]: Medical Subject Heading (trefwoord); [tiab]: title/abstract		

Tabel 5. Uitwerking zoekstring databank SPORTDiscus

Search ID#	Search Terms	Actions
S9	S7 AND S8	27
S8	S4 OR S5 OR S6	1592
S7	S1 OR S2 OR S3	1685
S6	"graded activity"	116
S5	"graded training"	77
S4	"graded exercise"	1486
S3	fibromyalgia	1219
S2	"myalgic encephalomyelitis"	36
S1	"chronic fatigue syndrome"	526
S: search ID#		

Selectiecriteria

Voor het includeren van de studies werd gebruik gemaakt van de in- en exclusiecriteria. Een overzicht hiervan is te vinden in tabel 6. In de criteria zijn populatie, interventie, uitkomstmaat en studiedesign weergegeven. Alle participanten in de studies moesten de diagnose CVS hebben. Wegens controverse over zowel de benaming als definitie werden verschillende definities, die een vergelijkbaar symptomencomplex beschreven, toegestaan. De studie moest in het Engels of Nederlands geschreven zijn. De interventie moest een vorm van *graded exercise therapy* zijn. Alle studies met een uitkomstmaat die betrekking hadden op de mate van vermoeidheid werden geïnccludeerd. Wegens eventuele enquêtes van patiëntenorganisaties en om relevante informatie niet uit te sluiten werden alle studiedesigns geïnccludeerd. Zoals al eerder benoemd is er conflicterend bewijs over de effectiviteit van de GET. Door dit bewijs, wat geleid heeft tot nieuwe inzichten, wordt er sinds 2017 de voorgeschreven interventie GET kritisch beoordeeld. Om deze reden werd er bewust gekozen op het jaartal van publicaties. Studies vóór 1 januari 2017 werden hierdoor geëxcludeerd. Tevens werd een artikel geëxcludeerd wanneer deze niet gratis en/of niet volledig beschikbaar was voor studenten aan de Hogeschool Utrecht of de Universiteit Utrecht.

Tabel 6. Inclusie-en exclusiecriteria

Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Patiënten met de diagnose CVS	Artikel niet gratis en/of niet volledig beschikbaar voor HU-/UU-studenten
Engels- of Nederlandstalig artikel	Studie gepubliceerd voor 1 januari 2017
Interventie (vorm van) GET	
Uitkomstmaat die betrekking heeft op de mate van vermoeidheid	
Alle studiedesigns	
CVS: chronisch vermoeidheidssyndroom; GET: <i>graded exercise therapy</i> ; HU: Hogeschool Utrecht; UU: Universiteit Utrecht	

Kwaliteitsbeoordeling studies

PEDro-schaal

De methodologische kwaliteit van RCT's wordt beoordeeld met de PEDro-schaal (Maher et al., 2003), weergegeven in tabel 7. De PEDro-schaal is een veelgebruikte schaal voor het beoordelen van de methodologische kwaliteit van RCT's, met name binnen de fysiotherapie. De externe, interne en statistische kwaliteit van de studies worden hierbij bepaald. De totaalscore wordt berekend op basis van aanwezigheid van de items 2-11 (range 0-10). De studie van McBride et al. (2017) werd beoordeeld door de auteur van dit onderzoek, de andere studies waren al beoordeeld op de PEDro-site (Physiotherapy Evidence Database, 2019).

Tabel 7. PEDro-schaal (Maher et al., 2003)

Item	Punten
1. Zijn de in- en exclusiecriteria duidelijk beschreven? ja / nee	
2. Zijn de patiënten random toegewezen aan de groepen?	0 / 1
3. Is de blinderingsprocedure van de randomisatie gewaarborgd?	0 / 1
4. Zijn de groepen wat betreft de belangrijkste prognostische indicatoren vergelijkbaar?	0 / 1
5. Zijn de patiënten geblindeerd?	0 / 1
6. Zijn de therapeuten geblindeerd?	0 / 1
7. Zijn de beoordelaars geblindeerd voor tenminste 1 primaire uitkomstmaat?	0 / 1
8. Wordt er tenminste 1 primaire uitkomstmaat gemeten bij >85% van de geïnccludeerde patiënten?	0 / 1
9. Ontvingen alle patiënten de toegewezen experimentele of controlebehandeling of is er een intention-to-treat analyse uitgevoerd?	0 / 1
10. Is van tenminste 1 primaire uitkomstmaat de statistische vergelijkbaarheid tussen de groepen gerapporteerd?	0 / 1
11. Is van tenminste 1 primaire uitkomstmaat zowel puntschattingen als spreidingsmaten gepresenteerd?	0 / 1

0: nee; 1: ja

Best evidence synthese (BES)

Om de mate van bewijskracht vast te stellen werd de BES van Lim et al. (2005) gebruikt. Een geïnccludeerde studie werd geclassificeerd als lage kwaliteit ($\leq$ drie punten) of hoge kwaliteit ($\geq$ vier punten) op basis van de methodologische kwaliteit van de PEDro-score. Statistisch significante resultaten werden aangenomen bij een P-waarde van <0.05 , waarbij de resultaten tussen de experimentele en controlegroep werden vergeleken. In tabel 8 staat de BES omschreven.

Tabel 8. Best evidence synthese (Lim et al., 2005)

Sterk bewijs	Gebaseerd op consistente, statistisch significante resultaten in uitkomstmaat gemeten in tenminste 2 RCT's van hoge kwaliteit.
Matig bewijs	Gebaseerd op consistente, statistisch significante resultaten in uitkomstmaat gemeten in minimaal 1 RCT van hoge kwaliteit en minimaal 1 RCT van lage kwaliteit of 1 CCT van hoge kwaliteit.
Gering bewijs	Gebaseerd op consistente, statistisch significante resultaten in uitkomstmaat gemeten in minimaal 1 RCT van hoge kwaliteit of minimaal 2 CCT's van hoge kwaliteit (in afwezigheid van RCT's van hoge kwaliteit).
Aanwijzingen	Gebaseerd op consistente, statistisch significante resultaten in uitkomstmaat of procesmaat gemeten in minimaal 1 CCT van hoge kwaliteit of 1 RCT van lage kwaliteit of minimaal 2 studies van niet-experimentele aard met voldoende kwaliteit (in afwezigheid van RCT's van hoge kwaliteit).
Geen of onvoldoende bewijs	In die gevallen waarin de resultaten van de geïnccludeerde studies niet voldoen aan de bovengenoemde niveaus van bewijskracht, of in die gevallen waarin conflicterende resultaten aanwezig zijn tussen RCT's en CCT's, of in die gevallen waarin geen enkele studie geïnccludeerd kon worden.

Indien het aantal studies dat bewijs aantoonst minder dan 50% bedraagt van het totale aantal gevonden studies in dezelfde categorie van methodologische kwaliteit en studiedesign (RCT, CCT of pre-experimentele studie) wordt het resultaat als 'geen bewijs' geclassificeerd.

CCT: controlled clinical trial; RCT: randomized controlled trial.

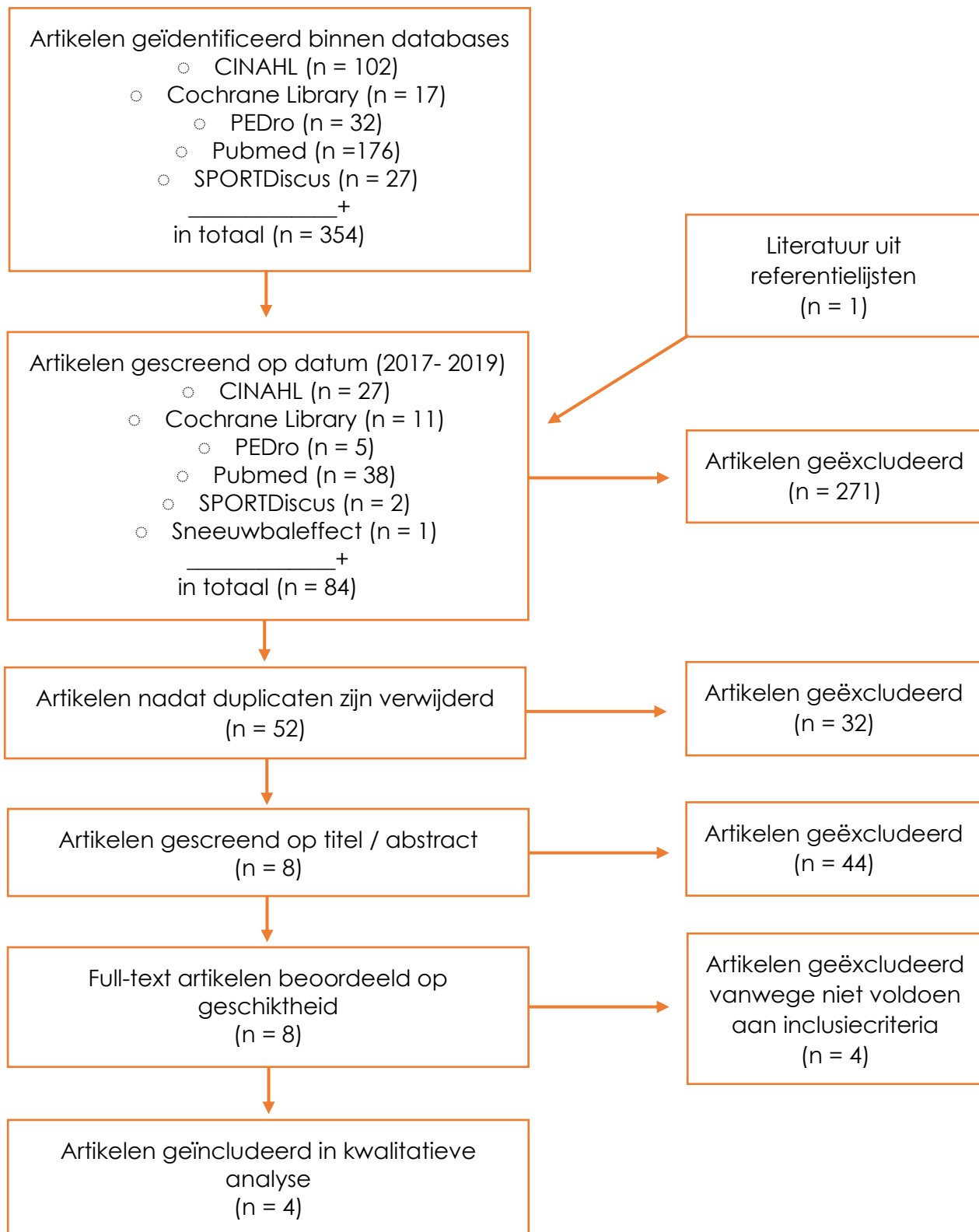
Samenvatten resultaten

De resultaten van de geïnccludeerde studies werden weergegeven in een data-extractietabel. Hierin werden gegevens uit de literatuur als volgt weergegeven: auteur (jaartal), studiedesign, PEDro-score, interventie, intensiteit, uitkomstmaten en resultaten.

Resultaten

Resultaten zoekstrategie

Uit de zoekstrategie in vijf databanken zijn 354 studies gevonden. De resultaten van de zoekstrategie staan weergegeven in het onderstaande stroomschema (figuur 1). In figuur 1 is te zien dat één studie werd toegevoegd bij de 354 studies wegens literatuur uit referentielijsten. Door de screening op datum (2017 – 2019) waren er nog 84 studies resterend. Nadat de duplicaten werden verwijderd, bleven er nog 52 studies over. Vervolgens bleven acht studies over na de screening op titel / abstract en full-tekst beschikbaarheid. De vier geëxcludeerde studies voldeden niet aan de inclusiecriteria. Doorgaans wegens het ontbreken van de interventie, uitkomstmaat en/of juiste benaming. Uiteindelijk werden er vier studies (Clark et al., 2017; Geraghty et al., 2017; McBride et al., 2017; Windthorst et al., 2017) geïnccludeerd na toepassing van de selectiecriteria.



Figuur 1. Stroomschema literatuurselectie

Resultaten kwaliteitsbeoordeling geïnccludeerde studies

De methodologische kwaliteit werd aan de hand van de PEDro-schaal beoordeeld. De drie geïnccludeerde studies (Clark et al., 2017; McBride et al., 2017; Windthorst et al., 2017) werden geclassificeerd op een hoge methodologische kwaliteit ($\geq$ vier punten). De studie van McBride et al. (2017) werd beoordeeld door de auteur van dit onderzoek, de andere studies waren al beoordeeld op de PEDro-site (Physiotherapy Evidence Database, 2019). De studie van Geraghty et al. (2017) was geëxcludeerd bij de PEDro-schaal wegens een ander studiedesign (niet-experimentele aard; survey-onderzoek). De resultaten van de PEDro-score zijn toegelicht in tabel 9.

Tabel 9. Methodologische kwaliteit PEDro-score van geïnccludeerde studies

Studie	PEDro-items											Score	Methodologische kwaliteit
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		
Clark et al., 2017	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1	6 / 10	Hoge kwaliteit
McBride et al., 2017	1	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1	5 / 10	Hoge kwaliteit
Windthorst et al., 2017	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	1	4 / 10	Hoge kwaliteit

0: nee; 1: ja

Kenmerken en resultaten studies

De studiedesigns van de studies waren divers. De studies van Clark et al. (2017), McBride et al. (2017) en Windthorst et al. (2017) waren (een vorm van) een RCT. De studie van Geraghty et al. (2017) was van niet-experimentele aard (kwalitatief onderzoek; survey-onderzoek). De populatie uit de studies kwam grotendeels overeen met de populatie uit de literatuur. Namelijk in de literatuur is de gemiddelde leeftijd 33 jaar en het geslacht grotendeels vrouw. Bij twee studies (McBride et al., 2017; Windthorst et al., 2017) werden de Fukuda criteria gebruikt als CVS-diagnose. Bij één studie werd een medische diagnose gebruikt (Geraghty et al., 2017) en bij één studie werden de NICE-criteria gebruikt (Clark et al., 2017). De medische diagnose van de studie Geraghty et al. (2017) wordt niet beschreven. Alle participanten moesten een bevestigde medische diagnose hebben. Hiervan hadden 72% van de participanten de diagnose van een specialist, 22% van een huisarts en 4,5% van een andere professional. Over het algemeen kwamen de diagnoses overeen, echter bij de Fukuda-criteria worden meer symptomen geïnccludeerd. Dit is verder toegelicht in tabel 10. De interventies van de studies waren tevens divers. Over het algemeen was de interventie (een vorm van) GET met een ander soort interventie. Bovendien verschilde de intensiteit of was deze niet bekend. De uitkomstmaat was bij drie studies (Clark et al., 2017; McBride et al., 2017; Windthorst et al., 2017) de ernst van de vermoeidheid. De studie van Geraghty et al. (2017) had symptomen na de interventie als uitkomstmaat. De meetinstrumenten verschilden tevens per studie. De meetinstrumenten zijn in tabel 11 toegelicht. De normwaarden van de *minimal important difference* (MID) en de resultaten hiervan zijn per meetinstrument verder toegelicht in tabel 12. De meetmomenten vonden allemaal (op uitzondering van Geraghty et al., 2017) plaats bij de beginmeting, na de interventie en tijdens de follow-up. De resultaten van de follow-up uit de studie van Clark et al. (2017) worden in een ander artikel gepubliceerd.

Tabel 10. Omschrijving CVS-diagnose

CVS-diagnose	Toelichting
Fukuda criteria <i>(Fukuda et al., 1995)</i> <u>Studie</u> ○ McBride et al. (2017) ○ Windthorst et al. (2017)	De Fukuda criteria vereisen ten minste 6 maanden klinisch, geëvalueerde, onverklaarde, aanhoudende of terugkomende vermoeidheid met een duidelijk begin dat resulteert in een aanzienlijke vermindering in activiteit en die wordt gekenmerkt door ernstige vermoeidheid, PEM, slaapstoornissen, cognitieve stoornissen, orthostatische intolerantie, hoofdpijn, keelpijn, gewrichtspijn, spierpijn en/of pijnlijke lymfeklieren. Vier of meer van deze symptomen moeten gelijktijdig aanwezig zijn gedurende ten minste zes maanden.
NICE-criteria <i>(IOM, 2015)</i> <u>Studie</u> Clark et al. (2017)	De NICE-criteria vereisen ten minste 6 maanden klinisch, geëvalueerde, onverklaarde, aanhoudende of terugkomende vermoeidheid met een duidelijk begin dat resulteert in een aanzienlijke vermindering in activiteit en die wordt gekenmerkt door ernstige vermoeidheid, PEM en slaapstoornissen. De NICE-criteria vereisen tevens bij ten minste één van de gerelateerde symptomen: cognitieve stoornissen en/of orthostatische intolerantie.
NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PEM: post-exertionele malaise	

Tabel 11. Omschrijving meetinstrumenten

Meetinstrumenten	Toelichting
CFQ <i>(Chalder et al., 1993)</i> <u>Studie</u> Clark et al. (2017)	CFQ is een zelfbeoordelvingsvragenlijst met 14 items, die de ernst van de vermoeidheid meet. De vragenlijst is een 4-punts Likert-schaal, variërend van 0 tot 3 ('minder dan normaal', 'niet meer dan normaal', 'meer dan normaal', 'veel meer dan normaal'). De totaalscore is van 0 tot 33. De score wordt berekend door de punten van de schaal op te tellen. Hoe hoger de score, hoe groter de vermoeidheid.
Enquête <u>Studie</u> Geraghty et al. (2017)	Enquête met 228 (sub)vragen, die met name betrekking heeft op de interventies CBT, GET en PT en de symptomen die werden ervaren na deelname interventie.
MFI <i>(Dittner et al., 2004; Gaab et al., 2005; Smets et al., 1995)</i> <u>Studie</u> Windthorst et al. (2017)	MFI is een zelfbeoordelvingsinstrument, die de ernst en de impact van de vermoeidheid meet op 5 subschalen (algemene vermoeidheid, fysieke vermoeidheid, mentale vermoeidheid, verminderde activiteit en verminderde motivatie). De studie van Windthorst et al. (2017) gebruikte de Duitse versie, met 20 items (Schwarz et al., 2003). Dit instrument wordt wereldwijd gebruikt (Fernández et al., 2009) en wordt geadviseerd als extra diagnostisch hulpmiddel bij CVS (Lin et al., 2009). Elke subschaal bevat 4 items op een Likertschaal van 5 punten van 1 ('eens') tot 5 ('niet mee eens'). De totale score ligt tussen 20 en 100. De score wordt berekend door de punten van de schaal op te tellen. Hoe lager de score, hoe lager de subjectieve vermoeidheid. De Duitse normwaarden, inclusief leeftijd- en geslachtsgerelateerde normen, zijn gedocumenteerd door Schwarz et al. (2003).
SOMA <i>(Hickie et al., 2001)</i> <u>Studie</u> McBride et al. (2017)	SPHERE is een zelfbeoordelvingsvragenlijst met 34 items en screent gelijktijdig vermoeidheidstoestanden en stemmingswisselingen 'in de afgelopen paar weken'. De schaal is een 3-punts Likert-schaal, variërend van 0 tot 2 ('nooit of soms van de tijd', 'een groot deel van de tijd', of 'de meeste tijd') (Hickie et al., 2001, 2006; Wilhelm et al.,

2008). SOMA is een subschaal van de SPHERE. De SOMA-subschaal bestaat uit 6 items, met een totaalscore van 0 tot 12. De score wordt berekend door de punten van de schaal op te tellen. Een score ≥ 3 wordt geacht significante vermoeidheidssymptomen te weerspiegelen.

CBT: Cognitive Behavioural Therapy; CFQ: Chalder Fatigue Questionnaire; MFI: Multidimensional Fatigue Inventory; PT: pacing therapy; SOMA: somatic; SPHERE: Somatic and Psychological Health Report

Tabel 12. Normwaarden en resultaten minimal important difference per meetinstrument

Meetinstrument	MID												
CFQ	<u>MID</u> Tussen de 2.3 en 3.3 punten verschil is er sprake van een algehele verbetering (Nordin et al., 2016). Bij de studie van Clark et al. (2017) was er zowel bij de experimentele als controlegroep sprake van algehele verbetering na de interventie. <u>Resultaten MID</u> ○ Experimentele groep (SMC + GES) 26.3 – 19.1 = 7.2 punten verschil → algehele verbetering ○ Controlegroep (SMC) 26.0 – 22.9 = 3.1 punten verschil → algehele verbetering												
MFI	<u>MID</u> Tussen de 11.5 en 13.3 punten verschil bij MFI (total) is er sprake van een algehele verbetering (Nordin et al., 2016). De MID van de subschalen variëren tussen de 1.4 en 2.4 (Purcell et al., 2010). De MFI (gen) heeft een MID van 2 punten. Bij de studie van Windthorst et al. (2017) was in beide groepen sprake van algehele verbetering van zowel de MFI (total), MFI (gen) als MFI (phy) bij de follow-up meting. <u>Resultaten MID</u> <table><tr><th></th><th>MFI (total)</th><th>MFI (gen)</th><th>MFI (phy)</th></tr><tr><td>E</td><td>61.5 - 43.6 = 17.9 punten verschil</td><td>15.8 – 11.5 = 4.3 punten verschil</td><td>13.2 – 8.8 = 4.4 punten verschil</td></tr><tr><td>C</td><td>68.8 – 55.6 = 13.2 punten verschil</td><td>17.5 – 13.8 = 3.7 punten verschil</td><td>14.8 – 11.5 = 3.3 punten verschil</td></tr></table>		MFI (total)	MFI (gen)	MFI (phy)	E	61.5 - 43.6 = 17.9 punten verschil	15.8 – 11.5 = 4.3 punten verschil	13.2 – 8.8 = 4.4 punten verschil	C	68.8 – 55.6 = 13.2 punten verschil	17.5 – 13.8 = 3.7 punten verschil	14.8 – 11.5 = 3.3 punten verschil
	MFI (total)	MFI (gen)	MFI (phy)										
E	61.5 - 43.6 = 17.9 punten verschil	15.8 – 11.5 = 4.3 punten verschil	13.2 – 8.8 = 4.4 punten verschil										
C	68.8 – 55.6 = 13.2 punten verschil	17.5 – 13.8 = 3.7 punten verschil	14.8 – 11.5 = 3.3 punten verschil										
SOMA	MID normaalwaarden van SOMA niet bekend in de literatuur.												

CFQ: Chalder Fatigue Questionnaire; C: controlegroep (GET); E: experimentele groep (HRV-BF); GES: guided graded exercise self-help; MFI: Multidimensional Fatigue Inventory; MFI (gen): MFI general fatigue; MFI (phy): MFI physical fatigue; MFI (total): MFI total score; MID: minimal important difference; SOMA: somatic

De gedetailleerde studiekarakteristieken van de geïncludeerde studies worden in de onderstaande data-extractietabel (tabel 13) toegelicht.

Tabel 13. Studiekarakteristieken van de geïncludeerde studies

Studie / design / PEDro	Populatie	Interventie / intensiteit	Uitkomstmaten	Resultaten												
Clark et al. (2017)	N (E/C) 211 (107/104)	E: SMC + GES ; C: SMC	Uitkomstmaat Ernst van vermoeidheid	Resultaten in mean score (SD)												
RCT	Leeftijd (SD) E: 38.1(11.1); C: 38.7 (12.7)	GES Zelfmanagementprogramma van GET. 12 weken; maximaal 4 fysiotherapiesessies gedurende 8 weken (max. 90 minuten in totaal). 6 stappen zelfmanagementprogramma van GET. 1. stabiliseren dagelijkse routine; 2. dagelijks stretchen; 3. doel fysieke activiteit bepalen en type activiteit waarmee gestart kan worden; 4. basislijn fysieke activiteit instellen; 5. verhogen duur fysieke activiteit; 6. intensiteit verhogen (Clark ed., 2011).	Meetinstrument CFQ	<table><tr><td></td><td>SMC + GES</td><td>SMC</td></tr><tr><td>Beginmeting</td><td>26.3 (4.8)</td><td>26.0 (4.6)</td></tr><tr><td>Na interventie</td><td>19.1 (7.6)</td><td>22.9 (6.9)</td></tr></table>		SMC + GES	SMC	Beginmeting	26.3 (4.8)	26.0 (4.6)	Na interventie	19.1 (7.6)	22.9 (6.9)			
	SMC + GES	SMC														
Beginmeting	26.3 (4.8)	26.0 (4.6)														
Na interventie	19.1 (7.6)	22.9 (6.9)														
6/10	Geslacht (n) ♀ E: 88 ; C: 79 ♂ E: 12 ; C: 21	SMC Medisch specialistische zorg. Minstens één afspraak met specialist. Voorschriften / advies medicatie voor eventueel symptomen van comorbiditeit. Indien nodig, meer afspraken. Geen gestandaardiseerde interventie.	Meetmoment ○ Beginmeting ○ Na interventie ○ Follow-up 12 maanden	Verschil E/C <u>-4.2 punten; p<0.0001*</u>												
	CVS-diagnose NICE-criteria															
McBride et al. (2017)	N (E/C) 72 (36/36)	E: CBT/GET + CET ; C: CBT/GET	Uitkomstmaat Ernst van vermoeidheid	Resultaten in mean score (SD)												
Case-control onderzoek	Leeftijd (range) E: 36 (19 – 71); C: 35 (13 – 65)	CBT/GET Geïntegreerde multidisciplinaire behandeling. Protocol omvat 4 hoofdmodules: 1. psycho-educatie; 2. activiteit stimulatie (pacing: binnen de grenzen blijven v/d patiënt) en GET; 3. Interventies voor slaap-waakcyclus; 4. interventie voor neurocognitieve stoornissen. Bij GET bouw je een fysieke activiteit stapsgewijs op, zonder dat er rekening wordt gehouden met symptomen (verergering), en wordt in duur en intensiteit verhoogd. Bij CBT wordt het beheersen van depressie, angst en coping geleerd, indien nodig (Sandler et al., 2016).	Meetinstrument SOMA	<table><tr><td></td><td>CBT/GET + CET</td><td>CBT/GET</td></tr><tr><td>Beginmeting</td><td>8.39 (2.48)</td><td>8.19 (2.82)</td></tr><tr><td>Na interventie</td><td>5.21 (3.30)</td><td>6.32 (3.46)</td></tr><tr><td>Follow-up</td><td>5.13 (2.92)</td><td>6.07 (3.84)</td></tr></table>		CBT/GET + CET	CBT/GET	Beginmeting	8.39 (2.48)	8.19 (2.82)	Na interventie	5.21 (3.30)	6.32 (3.46)	Follow-up	5.13 (2.92)	6.07 (3.84)
	CBT/GET + CET	CBT/GET														
Beginmeting	8.39 (2.48)	8.19 (2.82)														
Na interventie	5.21 (3.30)	6.32 (3.46)														
Follow-up	5.13 (2.92)	6.07 (3.84)														
5/10	Geslacht (n) ♀ E: 26 ; C: 26 ♂ E: 10 ; C: 10	CET Thuis online computergestuurd trainingsprogramma met 24 verschillende cognitieve taken. Ontworpen om aandacht, werkgeheugen, verwerkingssnelheid en uitvoerend functioneren te verbeteren.	Meetmoment ○ Beginmeting ○ Na interventie ○ Follow-up 24 weken	Verschil E/C 1.63 punten; p 0.51Δ												
	CVS-diagnose Fukuda criteria			Verschil binnen groepen ○ Beginmeting en na interventie <u>6.21 punten; p<0.001*</u> ○ Beginmeting en follow-up <u>6.83 punten; p<0.001*</u>												
Windthorst et al. (2017)	N (E/C) 28 (13/15)	E: HRV-BF ; C: GET	Uitkomstmaat Ernst van vermoeidheid	Resultaten in mean score (SD)												
	Leeftijd (SD) 50.3 (9.3)	E + C 8 x 50 minuten individueel met tussenpozen van een week.	Meetinstrument MFI													

Exploratief onderzoek & pilot studie	Geslacht (n) ♀ 28	HRV-BF Elke sessie: 10 minuten bespreken dagboek, 20 – 30 minuten HRV-BF training, gemonitord en tenslotte een beoordeling van de sessie. BF is een behandelingsmethode die cognitieve en gedragsstrategieën omvat. BF meet je lichaamssignalen. Het geeft inzicht in de manier waarop je lichaam reageert op spanning en ontspanning. Door de training leer je je eigen lichaamssignalen te herkennen en te beheersen (Rief & Bernius, 2006; Windthorst et al., 2015; Schwartz & Andrasik, 2003). HRV-BF is een subtype van biofeedbacktraining dat gericht is op het controleren van de ademfrequentie (langzame inademing en uitademing, 6 – 10 ademhalingen per minuut). HRV en RSA (Hf neemt toe bij inademen en neemt af bij uitademen) trainingen verbeteren de regulatie van het autonome zenuwstelsel (Lehrer et al., 2000; Lehrer et al., 2003).	Meetmoment ○ Beginmeting ○ Na interventie ○ Follow-up 5 maanden	<table><tr><th></th><th>HRV-BF</th><th>GET</th></tr><tr><td colspan="3">Beginmeting</td></tr><tr><td>MFI (gen)</td><td>15.8 (2.9)</td><td>17.5 (2.0)</td></tr><tr><td>MFI (phy)</td><td>13.2 (4.0)</td><td>14.8 (4.4)</td></tr><tr><td>MFI (total)</td><td>61.5 (9.7)</td><td>68.8 (10.1)</td></tr><tr><td colspan="3">Na interventie</td></tr><tr><td>MFI (gen)</td><td>11.7 (3.6)</td><td>14.4 (4.7)</td></tr><tr><td>MFI (phy)</td><td>10.7 (4.2)</td><td>11.3 (5.2)</td></tr><tr><td>MFI (total)</td><td>48.2 (15.9)</td><td>56.6 (18.8)</td></tr><tr><td colspan="3">Follow-up</td></tr><tr><td>MFI (gen)</td><td>11.5 (4.2)</td><td>13.8 (5.3)</td></tr><tr><td>MFI (phy)</td><td>8.8 (3.6)</td><td>11.5 (5.4)</td></tr><tr><td>MFI (total)</td><td>43.6 (15.9)</td><td>55.6 (21.3)</td></tr></table>		HRV-BF	GET	Beginmeting			MFI (gen)	15.8 (2.9)	17.5 (2.0)	MFI (phy)	13.2 (4.0)	14.8 (4.4)	MFI (total)	61.5 (9.7)	68.8 (10.1)	Na interventie			MFI (gen)	11.7 (3.6)	14.4 (4.7)	MFI (phy)	10.7 (4.2)	11.3 (5.2)	MFI (total)	48.2 (15.9)	56.6 (18.8)	Follow-up			MFI (gen)	11.5 (4.2)	13.8 (5.3)	MFI (phy)	8.8 (3.6)	11.5 (5.4)	MFI (total)	43.6 (15.9)	55.6 (21.3)
	HRV-BF		GET																																								
Beginmeting																																											
MFI (gen)	15.8 (2.9)		17.5 (2.0)																																								
MFI (phy)	13.2 (4.0)	14.8 (4.4)																																									
MFI (total)	61.5 (9.7)	68.8 (10.1)																																									
Na interventie																																											
MFI (gen)	11.7 (3.6)	14.4 (4.7)																																									
MFI (phy)	10.7 (4.2)	11.3 (5.2)																																									
MFI (total)	48.2 (15.9)	56.6 (18.8)																																									
Follow-up																																											
MFI (gen)	11.5 (4.2)	13.8 (5.3)																																									
MFI (phy)	8.8 (3.6)	11.5 (5.4)																																									
MFI (total)	43.6 (15.9)	55.6 (21.3)																																									
4/10	CVS-diagnose Fukuda criteria	GET Elke sessie: 10 minuten bespreken dagboek, 20 – 30 minuten looptraining aangepast aan een gematigde hartslag en tenslotte een beoordeling van de sessie. Huiswerk oefening: 2 – 3 loopsessies per week thuis (polshorloge). De individuele AD is de individuele trainingsbasislijn. 70% HF van AD. Duur en intensiteit ingesteld op eerder behaald niveau bij een spirometrietest.		Verskil E/C MFI Δ Verskil binnen groepen (MFI (gen)) <u>8.9 punten: p 0.012 *</u>																																							
Geraghty et al. (2017)	N 1428	○ GET ○ GET met elementen CBT ○ GET met elementen PT ○ GET + elementen CBT, PT ○ GET met elke combinatie	Uitkomstmaat Verandering symptomen na interventie	Hoofdenterventie GET (n = 77) (n) ○ Verslechtering: 57 ○ Hetzelfde: 11 ○ Verbetering: 9																																							
Survey-onderzoek	Leeftijd (SD) Niet vermeld		Meetinstrument Enquête met 228 (sub)vragen, met name over CBT, GET en PT	Hoofdenterventie GET + elke combinatie (n = 224) (n) ○ Verslechtering: 146 ○ Hetzelfde: 44 ○ Verbetering: 34																																							
Geen PEDro i.v.m. design	Geslacht (n) ♀ 758 ; ♂ 199	CBT, GET en PT niet verder gespecificeerd. Tevens wordt er niks vermeldt in de studie over de intensiteit van de interventies. Waarschijnlijk wegens teveel diversiteit van parameters.	Meetmoment Eenmalig	Verslechtering GET <u>-0.32 punten: p<0.001*</u>																																							
	CVS-diagnose Medische diagnose																																										

♂: resultaten in ander artikel gepubliceerd; *: significant verschil (p <0.05); Δ: geen significant verschil (p>0.05); ♂: man; ♀: vrouw; AD: anaërobe drempel; BT: biofeedback therapy; C: controlegroep; CBT: cognitive behavioural therapy; CDC: Centers for Disease Control and Prevention; CET: cognitive exercise therapy; CFQ: Chalder Fatigue Questionnaire; CVS: chronisch vermoeidheidssyndroom; E: experimentele groep; E/C: experimentele vs. controlegroep; GES: guided graded exercise self-help; GET: graded exercise therapy; Hf: hartfrequentie; HRV-BF: heart rate variability biofeedback therapy; Mean: gemiddelde; MFI: Multidimensional Fatigue Inventory; MFI (gen): general fatigue; MFI (phy): physical fatigue; MFI (total): MFI total score; N: participanten; NICE: The UK National Institute for Health and Care Excellence; PT: pacing therapy; RCT: Randomized Controlled Trial; RSA: Respiratoire Sinus Aritmie; SD: standaarddeviatie; SMC: specialist medical care; SOMA: somatic

Samenvatting wetenschappelijke conclusies

De resultaten van de studies werden gewogen en samengebracht in de BES. Op basis van de BES is er onvoldoende bewijs dat de beweeginterventie GET effectief is op de ervaren mate van vermoeidheid bij CVS-patiënten. Er zijn aanwijzingen dat patiëntenorganisaties zelfs een significant verschil ervaren in symptoomverergering na deelname GET ($p < 0.001$) (Geraghty et al., 2017). De studie van Geraghty et al. (2017) kwam uit de resultaten van de interventies (CGT, GET en PT) dat 302 participanten symptoomverergering merkten, 455 participanten geen verandering merkten en 176 participanten symptoomverbetering merkten na deelname interventie. Uit de studie van Clark et al. (2017) werd echter geconcludeerd dat GES (guided graded exercise self-help) een veilige interventie is dat vermoeidheid kan verminderen bij CVS-patiënten. Er was immers een significant verschil tussen de experimentele en controlegroep ($p < 0.0001$). Tevens hadden meer participanten in de experimentele groep (GES + SMC) een verbetering van minimaal drie punten op de CFQ, vergeleken met de controlegroep (SMC). McBride et al. (2017) hadden geen conclusie over de toevoeging van CET bij de CGT/GET groep op de uitkomstmaat ernst van de vermoeidheid. Er was geen significant verschil tussen de groepen ($p 0.51$). Echter, er was een significant verschil binnen beide groepen ($p < 0.001$). De studie van Windthorst et al. (2017) concludeerde dat beide interventies (HRV-BF en GET) een significant verschil lieten zien binnen de groep ($p 0.012$). De ernst van vermoeidheid was verminderd, HRV-BF op componenten van psychische gezondheid (o.a. depressie) en GET op componenten van lichamelijke gezondheid. Er werd dan ook een vervolgonderzoek aanbevolen om deze interventies te combineren bij CVS-patiënten.

Voor de BES werden vier studies (Clark et al., 2017; Geraghty et al., 2017; McBride et al., 2017; Windthorst et al., 2017) meegenomen. De interventie GET of een vorm van GET is vergeleken met de interventie CET (cognitive exercise therapy), CGT (cognitieve gedragstherapie), PT (pacing therapy) of SMC (specialist medical care). Slechts de studie van Clark et al. (2017) liet een significant verschil zien tussen de experimentele en controlegroep. Uit de studies van Geraghty et al. (2017), McBride et al. (2017) en Windthorst et al. (2017) was er enkel significant verschil binnen de groep(en). Op basis hiervan was er onvoldoende bewijs om de effectiviteit van de graded exercise therapy aan te tonen.

Discussie

Resultaten in bredere context

Gevonden resultaten in grote lijnen en in relatie tot vraagstelling

Het doel van dit literatuuronderzoek was om de effectiviteit van de beweeginterventie *graded exercise therapy* bij CVS-patiënten te onderzoeken, met als uitkomstmaat de ervaren mate van vermoeidheid. In dit onderzoek zijn drie van de vier geïnccludeerde studies (Clark et al., 2017; McBride et al., 2017; Windthorst et al., 2017) van hoge methodologische kwaliteit (vier, vijf en zes punten op de PEDro-schaal). Eén studie (Geraghty et al., 2017) is van niet-experimentele aard (kwalitatief onderzoek; survey-onderzoek), waardoor de methodologische kwaliteit niet beoordeeld kon worden door de PEDro-schaal. De resultaten uit één studie (Clark et al., 2017) laten een significante verbetering zien op de ernst van vermoeidheid, terwijl de overige drie studies (Geraghty et al., 2017; McBride et al., 2017; Windthorst et al., 2017) geen significante verbetering laten zien op de ernst van vermoeidheid of verandering in symptomen na GET. Op basis van de best evidence synthese van Lim et al. (2005) kan er gesteld worden dat er onvoldoende bewijs is dat *graded exercise therapy* een positief effect heeft op de ervaren mate van vermoeidheid bij mensen met het chronisch vermoeidheidssyndroom.

Het gehoopte resultaat van dit onderzoek was het creëren van duidelijkheid over de effectiviteit van GET. Echter, kon dit onderzoek die duidelijkheid niet verwezenlijken. Een opvallende bevinding in dit onderzoek is namelijk conflicterend bewijs in de effectiviteit van de GET. De studie van Clark et al. (2017) laat een significante verbetering zien op de ernst van vermoeidheid. Deze uitkomst is in strijd met de uitkomst van Geraghty et al. (2017). Niet alleen laten deze resultaten géén significante verbetering zien na de GET, maar de resultaten laten zelfs een significante verslechtering zien op de verandering van symptomen na de GET.

Een mogelijke verklaring voor een significante verslechtering in verandering van symptomen bij de studie van Geraghty et al. (2017) is dat er geen rekening wordt gehouden met PEM. Door toename van activiteit worden de symptomen verergerd. Een mogelijke verklaring voor juist een significante verbetering in ernst van vermoeidheid bij de studie van Clark et al. (2017) is op basis van het gedrag / deconditionering model. Hierin speelt fysieke deconditionering een primaire rol bij het voortduren van de aandoening en is (direct of indirect) verantwoordelijk voor veel van de meest voorkomende symptomen, variërend van vermoeidheid en slaapstoornissen tot orthostatische intolerantie. Toename van activiteit zou volgens dit model zorgen voor een vermindering van symptomen (White et al., 2011).

Vergelijking studies met eerder onderzoek

De enquête van Geraghty et al. (2017) is vergeleken met tien eerdere patiëntenenquêtes (2000 – 2015) (Action for ME, 2001; Action for ME, 2007; Action for ME, 2014; Action for ME and The Association of Young People with ME, 2008; Bjørkum et al., 2009; De Veer & Francke, 2008; Bringsli et al., 2014; Koolhaas et al., 2008; ME Association 2010; ME Association 2015) met betrekking tot de vraag of er symptoomverbetering, symptoomverslechtering of geen symptoomverandering optreedt na deelname van de interventie CGT, GET of PT. In totaal van de tien eerdere enquêtes rapporteerden 28% van de participanten een symptoomverbetering, 17% geen symptoomverandering en 54% een symptoomverslechtering na deelname GET.

Deze bevindingen zijn beter dan de primaire onderzoeksresultaten van Geraghty et al. (2017) bij symptoomverbetering na deelname CBT/GET (1/10 versus 3/10). Echter, de enquêtes lieten eveneens een symptoomverslechtering zien bij ten minste vijf van de tien patiënten na deelname GET.

Kritische beschouwing opgenomen studies

Studiedesigns

Alle studies in dit onderzoek hebben een ander studiedesign.

De studie van Geraghty et al. (2017) is een kwalitatief onderzoek, die gebruik heeft gemaakt van een enquête. De beperking van dit studiedesign is dat de methodologische kwaliteit niet beoordeeld kan worden door PEDro. De studie van Windthorst et al. (2017) is een exploratief onderzoek. Het onderzoek wordt gebruikt om het onderzoeksgebied te verkennen voor vervolgonderzoek. Tevens is de studie van Windthorst et al. (2017) een pilotstudie. Vanwege dit studiedesign heeft de studie een beperkte steekproefgrootte. Hierdoor kunnen de resultaten niet geïnterpreteerd worden naar de populatie. Een groter onderzoek is hiervoor nodig.

CVS-diagnose

De Fukuda-criteria zijn de meest gebruikte criteria om CVS vast te stellen (Vink & Vink-Niese, 2018). In dit onderzoek werden de Fukuda-criteria gebruikt bij de studies McBride et al. (2017) en Windthorst et al. (2017). Volgens Vink en Vink-Niese (2018) zijn de Fukuda-criteria te groot. Bij de Fukuda-criteria moeten patiënten zes maanden of langer onverklaarbare chronische vermoeidheid hebben en minimaal vier van de acht criteria ervaren. Eén van de acht criteria is PEM en daarom optioneel en facultatief voor de Fukuda-criteria (Fukuda et al., 1994). PEM wordt om die reden niet erkend als kernsymptoom, terwijl dit wel het geval is bij CVS (IOM, 2015). Door de breedte van de criteria zijn in totaal 15% van de CVS-patiënten, die geëtiketteerd zijn door de Fukuda-criteria, in feite gezonde mensen (Friedberg et al., 2000).

Populatie

Op basis van de huidige kennis, dat meer vrouwen dan mannen die CVS ervaren een behandeling zoeken (Jason et al., 2011), hebben Windthorst et al. (2017) mannen geëxcludeerd in de studie. De gemiddelde leeftijd bij het ontstaan van CVS is 33 jaar (Clayton, 2015). Echter, de gemiddelde leeftijd in de studie van Windthorst et al. (2017) is 50.3 jaar. De hogere leeftijd en het ontbreken van mannen worden door Windthorst et al. (2017) als een beperking van de studie gezien omdat deze niet goed overeenkomen met de CVS-populatie.

Steekproefgrootte

Bij de studies McBride et al. (2017) en Windthorst et al. (2017) is de steekproefgrootte gering. Aan de studie van McBride et al. (2017) hebben 72 participanten deelgenomen. Aan de studie van Windthorst et al. (2017) hebben 28 participanten deelgenomen. In Nederland zijn er vermoedelijk 30.000 tot 40.000 CVS-patiënten (Gezondheidsraad, 2005). De vereiste steekproefgrootte van een onderzoek ligt daarom, gebaseerd op een foutmarge van 5% met een betrouwbaarheid van 95%, op 37 participanten (CheckMarket, z.d.). De studie van Windthorst et al. (2017) zit onder dit aantal. Ondanks dat de studie een pilotstudie is, wordt de beperkte steekproefgrootte ook door Windthorst et al. (2017) als een beperking gezien. Hierdoor kunnen de resultaten niet geïnterpreteerd worden naar de populatie. Een groter onderzoek is hiervoor nodig.

Interventies

De interventies van de studies worden allemaal vergeleken met (een vorm van) de GET. Echter, de GET wordt bij elke studie op een andere manier uitgevoerd en niet volgens één protocol.

Meetinstrumenten

De meetinstrumenten van alle vier de studies (CFQ, enquête, MFI en SOMA) zijn door de participanten zelf beoordeeld. Volgens Clark et al. (2017) is hierdoor eventuele observatiebias voorkomen. De CFQ is een valide en betrouwbaar meetinstrument en tevens gebruikt bij voorgaande studies (Larun et al., 2016; White et al. 2011).

Echter, zelfrapportage door de patiënt is een onbetrouwbare maat volgens Wechsler et al. (2011). Gebrek aan verblinding bij de patiënt in combinatie met zelfrapportage leiden tot uitgesproken vooringenomenheid. De patiënten worden dan vatbaar voor invloeden van buitenaf, die leiden tot een onjuiste conclusie van de werkzaamheid bij afwezigheid, waardoor subjectief beoordeelde resultaten onbetrouwbaar worden (Hróbjartsson et al., 2014; Lilienfeld et al., 2014). De enige manier om dit probleem in niet-geblindeerde onderzoeken op te lossen, is door goed ontworpen controlegroepen en objectieve primaire uitkomsten te gebruiken (Edwards, 2017; Lilienfeld et al., 2014).

Uitkomstmaat

De uitkomstmaat van de studie van Geraghty et al. (2017) is de verandering van symptomen na de interventie GET. Deze symptomen worden echter niet omschreven in de studie. Door de auteur van dit onderzoek is ervan uitgegaan dat onder de symptomen minstens (de ernst van) vermoeidheid valt, aangezien de studie over het chronisch vermoeidheidssyndroom gaat.

Reflectie eigen onderzoek

Sterke kanten

De breedte van de zoekstrategie kan zowel een sterk als zwak punt in dit onderzoek zijn. Wegens controverse over de benaming, definitie, diagnostiek en oorzaak van CVS is er gekozen om de zoekstrategie zo breed mogelijk te houden, zodat (eventueel) relevante studies niet worden geëxcludeerd.

Beperkingen

Een beperking van dit onderzoek zijn de verschillende interventies. Hierdoor is het lastig om de studies met elkaar te vergelijken. De interventies worden wel allemaal vergeleken met (een vorm van) de GET. Echter, de GET wordt op verschillende manieren uitgevoerd en niet volgens één protocol. Aangezien er geen overeenkomsten in studiedesigns zijn, is het vergelijken van de studies lastig. Een andere beperking van dit onderzoek is het design van de studie van Geraghty et al. (2017). Door het studiedesign, kwalitatief onderzoek, kan de methodologische kwaliteit van de studie niet beoordeeld worden door PEDro. De PEDro-score van de studie van McBride et al. (2017) is door de auteur van dit onderzoek beoordeeld. Om een eventueel objectiever oordeel te verkrijgen kan een tweede of zelfs een derde onafhankelijke beoordelaar de studie beoordelen. Tevens is het mogelijk dat tijdens het systematisch zoeken van relevante studies selectiebias is ontstaan doordat het zoeken door één persoon uitgevoerd is. Dit kan een beperking zijn.

Implicaties beroepspraktijk en advies verder onderzoek

Suggesties toepassing resultaten

Volgens de studie van Geraghty et al. (2017) vinden CVS-patiënten de meest geschikte interventie pacing (PT). PT is een minder formele therapie met een meer persoonlijke benadering betreft energiebeheer. Het voordeel van PT is dat de patiënt zich kan aanpassen en binnen de limiet blijft, om op deze manier de grenzen van eigen kunnen te testen. Deze aanpak is minder ingrijpend dan CBT- of GET-programma's. PT zorgt voor de grootste positieve impact met de minst negatieve reacties op symptomen (Geraghty et al. 2017). Voor de klinische relevantie is het belangrijk dat er (meer) rekening wordt gehouden met de patiënten. De zorgverleners moeten meer openstaan, begrip tonen en de klachten serieus nemen, zodat CVS (meer) erkenning krijgt. Uit het voorafgaande is duidelijk dat zorgverleners CVS-patiënten geen oorzakelijke behandeling kunnen bieden. Een individuele aanpak wordt daarom aanbevolen, zodat een behandeling meer gericht kan zijn. De beroepsgroep moet zich afvragen of een beweeginterventie daadwerkelijk effectief is bij mensen met het chronisch vermoeidheidssyndroom.

Suggesties vervolg onderzoek

Vervolgonderzoek zal zich moeten richten op eenduidig bewijs of GET een positief, negatief of geen effect heeft op de mate van vermoeidheid bij CVS-patiënten. Verder onderzoek is eveneens nodig om de bevindingen van de studie van Geraghty et al. (2017) te valideren en om te onderzoeken of pacing (PT) een haalbaar alternatieve behandelmethode is bij CVS. Bovendien zal vervolgonderzoek zich moeten richten op een eenduidige benaming, definitie, diagnostiek en oorzaak van CVS zodat een eenduidige behandelmethode gevonden kan worden. Het is hard nodig om hierover duidelijkheid te scheppen, in het belang van patiënten, zorgverleners en onderzoekers. De follow-up tijd voor verder onderzoek moet minimaal één jaar zijn wegens het lange tijdsverloop van de aandoening.

Conclusie

Op basis van de BES wordt geconcludeerd dat er onvoldoende bewijs is voor de effectiviteit van de beweeginterventie *graded exercise therapy* op de ervaren mate van vermoeidheid bij mensen met het chronisch vermoeidheidssyndroom. Dit literatuuronderzoek is een aanvulling op de bestaande literatuur wegens geen eenduidig bewijs omtrent de effectiviteit van GET op de ervaren mate van vermoeidheid. Op basis van dit onderzoek zouden non-profitorganisaties in het vervolg vooral moeten inzetten op sterk afgebakende RCT's met een hoge methodologische kwaliteit. De aanbeveling is een individuele behandelmethode zodat de behandeling aangepast wordt op de behandeldoelen en mogelijkheden van de patiënt. Op deze manier wordt er gehoor gegeven aan de patiënt en ontstaat er een samenwerkingsrelatie tussen professional en patiënt, met 'samen beslissen' als leidraad. Zolang er geen eenduidig bewijs is voor de effectiviteit van GET, moet de beroepsgroep kritisch kijken of een beweegprogramma daadwerkelijk de juiste interventie is voor het chronisch vermoeidheidssyndroom.

Referenties

Action for ME. (2001). *Severely Neglected. M.E. in the UK. Patient Survey, 2001.* London, UK: Action for ME. Geraadpleegd van: <http://www.actionforme.org.uk/Resources/Action%20for%20ME/Documents/sgetinfor med/Severely%20Neglected%202001.pdf>

Action for ME. (2007). *Scoping exercise report for the Scottish government.* Briston, UK: Action for ME. Geraadpleegd van: <http://www.actionforme.org.uk/Resources/Action%20for%20ME/Documents/getinfor med/Scotland%20M.E.%20Scoping%20Exercise%20Report%202007%202008.pdf>

ME Association. (2010). *Managing my ME. What people with ME/CFS and their carers want from the UK's health and social services.* Patient Survey, May 2010. Buckinghamshire, UK: The ME Association. Geraadpleegd van: <https://www.meassociation.org.uk/wp-content/uploads/2010/09/2010-survey-report-lo-res10.pdf>

Action for ME. (2014). *M.E. Time to Deliver: Initial Findings of Action for ME's 2014 Survey.* Patient Survey, May 2014. Bristol, UK: Action for ME. Geraadpleegd van: <https://www.actionforme.org.uk/uploads/pdfs/me-time-to-deliver-survey-report.pdf>

Action for ME and Association of Young People with ME. (2008). *M.E. 2008: What progress? Initial findings of a national survey of over 2,760 people with M.E. focusing on their health and welfare.* Tongwell, UK: Action for ME and Association of Young People with ME. Geraadpleegd van: https://ssb4mesupport.weebly.com/uploads/8/0/5/0/8050248/action_for_me_survey_2008.pdf

Bjørkum, T., Wang, C. E., & Waterloo, K. (2009). Patients' experience with treatment of chronic fatigue syndrome. *Tidsskrift for den Norske laegeforening: tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*, 129(12), 1214-1216. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.09.35791>

Bringsli, G. J., Gilje, A., & Getz Wold, B. K. (2014). *The Norwegian ME-Association National Survey—Abridged English Version.* Oslo, Norway: The Norwegian ME Association. Geraadpleegd van: <http://me-foreningen.net/innhold/div/2014/05/ME-Nat-Norwegian-Survey-Abr-Eng-Ver.pdf>

Cairns, R., & Hotopf, M. (2005). A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome. *Occupational medicine*, 55(1), 20-31. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqi013>

Capelli, E., Zola, R., Lorusso, L., Venturini, L., Sardi, F., & Ricevuti, G. (2010). Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: an update. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 23(4), 981-989. <https://doi.org/10.1177/039463201002300402>

Castell, B. D., Kazantzis, N., & Moss-Morris, R. E. (2011). Cognitive behavioral therapy and graded exercise for chronic fatigue syndrome: A meta-analysis. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 18(4), 311-324.

<https://doi.org/10.1111/j.1468-2850.2011.01262.x>

Chalder, T., Berelowitz, G., Pawlikowska, T., Watts, L., Wessely, S., Wright, D., & Wallace, E. P. (1993). Development of a fatigue scale. *Journal of psychosomatic research*, 37(2), 147-153.

[https://doi.org/10.1016/0022-3999\(93\)90081-P](https://doi.org/10.1016/0022-3999(93)90081-P)

Chalder, T., Goldsmith, K. A., White, P. D., Sharpe, M., & Pickles, A. R. (2015). Rehabilitative therapies for chronic fatigue syndrome: a secondary mediation analysis of the PACE trial. *The Lancet Psychiatry*, 2(2), 141-152.

[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)00069-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)00069-8)

Chambers, D., Bagnall, A. M., Hempel, S., & Forbes, C. (2006). Interventions for the treatment, management and rehabilitation of patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: an updated systematic review. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 99(10), 506-520.

<https://doi.org/10.1177/014107680609901012>

CheckMarket. (z.d.). Steekproefcalculator - CheckMarket. Geraadpleegd op 30 mei 2019, van <https://nl.checkmarket.com/steekproefcalculator/>

Clark, L.V. (2011). Graded exercise therapy: a self-help guide for those with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. London, UK: *Bart's and the London NHS Trust*. Geraadpleegd van:

<https://www.qmul.ac.uk/wolfson/media/wolfson/current-projects/GETSET-therapists-manual-with-appendices.pdf>

Clark, L. V., Pesola, F., Thomas, J. M., Vergara-Williamson, M., Beynon, M., & White, P. D. (2017). Guided graded exercise self-help plus specialist medical care versus specialist medical care alone for chronic fatigue syndrome (GETSET): a pragmatic randomised controlled trial. *The Lancet*, 390(10092), 363-373.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32589-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32589-2)

Clayton, E. W. (2015). Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an IOM report on redefining an illness. *Jama*, 313(11), 1101-1102.

<https://doi.org/10.1001/jama.2015.1346>

Davis, M. P., & Walsh, D. (2010). Mechanisms of fatigue. *The Journal of Supportive Oncology*, 8(4), 164-174. Geraadpleegd van:

https://s3.amazonaws.com/academia.edu.documents/41407985/Mechanisms_of_fatigue20160122-8558-wm6pyk.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAIWOWYYGZ2Y53UL3A&Expires=1558709220&Signature=aMQJCu1Z%2BB5GI%2BaJGYyF03e0Go4%3D&response-content-disposition=inline%3B%20filename%3DMechanisms_of_fatigue.pdf

De Veer, A. J. E., & Francke, A. L. (2008). *Zorg voor ME/CVS-patiënten: ervaringen van de achterban van patiëntenorganisaties met de gezondheidszorg*. Utrecht, Nederland: NIVEL. Geraadpleegd van:
<http://www.nivel.nl/pdf/RapportdraagvlakmetingCVS-ME-2008.pdf>

Dittner, A. J., Wessely, S. C., & Brown, R. G. (2004). The assessment of fatigue: a practical guide for clinicians and researchers. *Journal of psychosomatic research*, 56(2), 157-170.
[https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(03\)00371-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(03)00371-4)

Dougall, D., Johnson, A., Goldsmith, K., Sharpe, M., Angus, B., Chalder, T., & White, P. (2014). Adverse events and deterioration reported by participants in the PACE trial of therapies for chronic fatigue syndrome. *Journal of psychosomatic research*, 77(1), 20-26.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.04.002>

Edmonds, M., McGuire, H., & Price, J. (2004). Exercise therapy for chronic fatigue syndrome (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, (3), 1-22.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003200.pub2>

Edwards, J. (2017). PACE team response shows a disregard for the principles of science. *Journal of health psychology*, 22(9), 1155-1158.
<https://doi.org/10.1177/1359105317700886>

Faro, M., Sàez-Francás, N., Castro-Marrero, J., Aliste, L., de Sevilla, T. F., & Alegre, J. (2016). Gender differences in chronic fatigue syndrome. *Reumatología Clínica (English Edition)*, 12(2), 72-77.
<https://doi.org/10.1016/j.reumae.2015.05.009>

Fernández, A. A., Martín, Á. P., Martínez, M. I., Bustillo, M. A., Hernández, F. J. B., de la Cruz Labrado, J., ... & Giménez, J. R. R. (2009). Chronic fatigue syndrome: aetiology, diagnosis and treatment. *BMC psychiatry*, 9(1), S1.
<https://doi.org/10.1186/1471-244X-9-S1-S1>

Friedberg, F., Dechene, L., McKenzie II, M. J., & Fontanetta, R. (2000). Symptom patterns in long-duration chronic fatigue syndrome. *Journal of psychosomatic research*, 48(1), 59-68.
[https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(99\)00077-X](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(99)00077-X)

Fukuda, K., Strauss, S. E., Hickie, I., Sharpe, M. C., Dobbins, J. G., & Komaroff, A. (1995). The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Journal Of Chronic Fatigue Syndrome*, 1(2), 67-84.
https://doi.org/10.1300/J092v01n02_06

Gaab, J., Rohleder, N., Heitz, V., Engert, V., Schad, T., Schürmeyer, T. H., & Ehlert, U. (2005). Stress-induced changes in LPS-induced pro-inflammatory cytokine production in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology*, 30(2), 188-198.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2004.06.008>

Geraghty, K., Hann, M., & Kurtev, S. (2017). Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients' reports of symptom changes following cognitive behavioural therapy, graded exercise therapy and pacing treatments: Analysis of a primary survey compared with secondary surveys. *Journal of health psychology*, 1359105317726152.

<https://doi.org/10.1177/1359105317726152>

Gezondheidsraad. (2005). *Het chronische-vermoeidheidssyndroom*. Den Haag, Nederland: Gezondheidsraad; 2005(02). Geraadpleegd van:

<https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2005/01/25/het-chronische-vermoeidheidssyndroom>

Hickie, I. B., Davenport, T. A., Hadzi-Pavlovic, D., Koschera, A., Naismith, S. L., Scott, E. M., & Wilhelm, K. A. (2001). Development of a simple screening tool for common mental disorders in general practice. *Medical Journal of Australia*, 175, S10-S17.

<https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2001.tb143784.x>

Hickie, I., Davenport, T., Wakefield, D., Vollmer-Conna, U., Cameron, B., Vernon, S. D., ... & Lloyd, A. (2006). Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ*, 333(7568), 575.

<https://doi.org/10.1136/bmj.38933.585764.AE>

Hróbjartsson, A., Emanuelsson, F., Skou Thomsen, A. S., Hilden, J., & Brorson, S. (2014). Bias due to lack of patient blinding in clinical trials. A systematic review of trials randomizing patients to blind and nonblind sub-studies. *International Journal of Epidemiology*, 43(4), 1272-1283.

<https://doi.org/10.1093/ije/dyu115>

Institute of Medicine, Board on the Health of Select Populations, & Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. (2015). *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness*. Washington, D.C, US: National Academies Press.

Jason, L. A., Porter, N., Hunnell, J., Rademaker, A., & Richman, J. A. (2011). CFS prevalence and risk factors over time. *Journal of health psychology*, 16(3), 445-456.

<https://doi.org/10.1177/1359105310383603>

Kluger, B. M., Krupp, L. B., & Enoka, R. M. (2013). Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology*, 80(4), 409-416.

<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827f07be>

Koolhaas, M. P., de Boorder, H., & van Hoof, E. (2008). Cognitieve gedragstherapie bij het chronische vermoeidheidssyndroom (ME/ CVS) vanuit het perspectief van de patiënt. *Medisch Contact*. Geraadpleegd van: https://ccgt.nl/pics_cs/csmrt2009.pdf

Landmark-Høyvik, H., Reinertsen, K. V., Loge, J. H., Kristensen, V. N., Dumeaux, V., Fosså, S. D., ... & Edvardsen, H. (2010). The genetics and epigenetics of fatigue. *PM&R*, 2(5), 456-465.

<https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2010.04.003>

- Larun, L., Brurberg, K. G., Odgaard-Jensen, J., & Price, J. R. (2016). Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003200.pub4>
- Lehrer, P. M., Vaschillo, E., & Vaschillo, B. (2000). Resonant frequency biofeedback training to increase cardiac variability: Rationale and manual for training. *Applied psychophysiology and biofeedback*, 25(3), 177-191.
<https://doi.org/10.1023/A:1009554825745>
- Lehrer, P. M., Vaschillo, E., Vaschillo, B., Lu, S. E., Eckberg, D. L., Edelberg, R., ... & Hamer, R. M. (2003). Heart rate variability biofeedback increases baroreflex gain and peak expiratory flow. *Psychosomatic medicine*, 65(5), 796-805.
<https://doi.org/10.1097/01.PSY.0000089200.81962.19>
- Lilienfeld, S. O., Ritschel, L. A., Lynn, S. J., Cautin, R. L., & Latzman, R. D. (2014). Why ineffective psychotherapies appear to work: A taxonomy of causes of spurious therapeutic effectiveness. *Perspectives on Psychological Science*, 9(4), 355-387.
<https://doi.org/10.1177/1745691614535216>
- Lim, I., van Wegen, E., de Goede, C., Deutekom, M., Nieuwboer, A., Willems, A., ... & Kwakkel, G. (2005). Effects of external rhythmical cueing on gait in patients with Parkinson's disease: a systematic review. *Clinical rehabilitation*, 19(7), 695-713.
<https://doi.org/10.1191/0269215505cr906oa>
- Lin, J. M. S., Brimmer, D. J., Maloney, E. M., Nyarko, E., BeLue, R., & Reeves, W. C. (2009). Further validation of the Multidimensional Fatigue Inventory in a US adult population sample. *Population health metrics*, 7(1), 18.
<https://doi.org/10.1186/1478-7954-7-18>
- Maher, C. G., Sherrington, C., Herbert, R. D., Moseley, A. M., & Elkins, M. (2003). Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Physical therapy*, 83(8), 713-721.
<https://doi.org/10.1093/ptj/83.8.713>
- Malouff, J. M., Thorsteinsson, E. B., Rooke, S. E., Bhullar, N., & Schutte, N. S. (2008). Efficacy of cognitive behavioral therapy for chronic fatigue syndrome: a meta-analysis. *Clinical psychology review*, 28(5), 736-745.
<https://doi.org/10.1016/j.cpr.2007.10.004>
- Maxmen, A. (2017). Biological underpinnings of chronic fatigue syndrome begin to emerge. *Nature News*, 543(7647), 602.
<https://doi.org/10.1038/543602a>
- McBride, R. L., Horsfield, S., Sandler, C. X., Cassar, J., Casson, S., Cvejic, E., ... & Lloyd, A. R. (2017). Cognitive remediation training improves performance in patients with chronic fatigue syndrome. *Psychiatry research*, 257, 400-405.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.08.035>

McCrone, P., Sharpe, M., Chalder, T., Knapp, M., Johnson, A. L., Goldsmith, K. A., & White, P. D. (2012). Adaptive pacing, cognitive behaviour therapy, graded exercise, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome: a cost-effectiveness analysis. *PloS one*, 7(8), e40808.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040808>

ME Association. (2010). Managing my ME. What people with ME/CFS and their carers want from the UK's health and social services. Patient Survey, May 2010. Buckinghamshire, UK: The ME Association.

Geraadpleegd van: <https://www.meassociation.org.uk/wp-content/uploads/2010/09/2010-survey-report-lo-res10.pdf>

ME Association (2015) ME/CFS Illness Management Survey Results: 'No decisions about me without me'. May 2015. Bucks, UK: The ME Association. Geraadpleegd van: <https://www.meassociation.org.uk/wp-content/uploads/2015-ME-Association-Illness-Management-Report-No-decisions-about-me-without-me-30.05.15.pdf>

Moss-Morris, R., Sharon, C., Tobin, R., & Baldi, J. C. (2005). A randomized controlled graded exercise trial for chronic fatigue syndrome: outcomes and mechanisms of change. *Journal of health psychology*, 10(2), 245-259.

<https://doi.org/10.1177/1359105305049774>

Nacul, L. C., Lacerda, E. M., Pheby, D., Champion, P., Molokhia, M., Fayyaz, S., ... & Drachler, M. L. (2011). Prevalence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) in three regions of England: a repeated cross-sectional study in primary care. *BMC medicine*, 9(1), 91.

<https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-91>

National Institute for Health and Clinical Excellence. (2007). *Chronic Fatigue Syndrome/myalgic Encephalomyelitis (or Encephalopathy). Diagnosis and Management of CFS/ME in Adults and Children*. NICE Clinical Guideline 53. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence. Geraadpleegd van:

<https://sacfs.asn.au/download/CG53NICEGuideline.pdf>

Nordin, Å., Taft, C., Lundgren-Nilsson, Å., & Dencker, A. (2016). Minimal important differences for fatigue patient reported outcome measures – a systematic review. *BMC medical research methodology*, 16(1), 62.

<https://doi.org/10.1186/s12874-016-0167-6>

Physiotherapy Evidence Database. (2019). Welcome to PEDro. Geraadpleegd op 28 mei, 2019, van <https://www.pedro.org.au/>

Price, J. R., Mitchell, E., Tidy, E., & Hunot, V. (2008). Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001027.pub2>

Prins, J. B., van der Meer, J. W. M., & Bleijenberg, G. (2006). Chronic fatigue syndrome. *The Lancet*, 367(9507), 346–355.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68073-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68073-2)

Purcell, A., Fleming, J., Bennett, S., Burmeister, B., & Haines, T. (2010). Determining the minimal clinically important difference criteria for the Multidimensional Fatigue Inventory in a radiotherapy population. *Supportive care in cancer*, 18(3), 307-315.
<https://doi.org/10.1007/s00520-009-0653-z>

Rief, W., & Bernius, P. (2006). *Biofeedback: Grundlagen, Indikationen, Kommunikation, praktisches Vorgehen in der Therapie* (2^e ed.). Stuttgart, Duitsland: Schattauer.

Sandler, C. X., Hamilton, B. A., Horsfield, S. L., Bennett, B. K., Vollmer-Conna, U., Tzarimas, C., & Lloyd, A. R. (2016). Outcomes and predictors of response from an optimised, multidisciplinary intervention for chronic fatigue states. *Internal medicine journal*, 46(12), 1421-1429.
<https://doi.org/10.1111/imj.13251>

Schwartz, M. S., & Andrasik, F. (Eds.). (2003). *Biofeedback: A practitioner's guide* (3^e ed.). New York, NY, US: Guilford Press.

Schwarz, R., Krauss, O., & Hinz, A. (2003). Fatigue in the general population. *Oncology Research and Treatment*, 26(2), 140-144.
<https://doi.org/10.1159/000069834>

Sharpe, M., Goldsmith, K. A., Johnson, A. L., Chalder, T., Walker, J., & White, P. D. (2015). Rehabilitative treatments for chronic fatigue syndrome: long-term follow-up from the PACE trial. *The Lancet Psychiatry*, 2(12), 1067-1074.
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00317-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00317-X)

Sorensen, B., Streib, J. E., Strand, M., Make, B., Giclas, P. C., Fleshner, M., & Jones, J. F. (2003). Complement activation in a model of chronic fatigue syndrome. *Journal of Allergy and clinical Immunology*, 112(2), 397-403.
<https://doi.org/10.1067/mai.2003.1615>

Smets, E. M. A., Garssen, B., Bonke, B. D., & De Haes, J. C. J. M. (1995). The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *Journal of psychosomatic research*, 39(3), 315-325.
[https://doi.org/10.1016/0022-3999\(94\)00125-O](https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)00125-O)

Vink, M., & Vink-Niese, A. (2018). Graded exercise therapy for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome is not effective and unsafe. Re-analysis of a Cochrane review. *Health psychology open*, 5(2), 2055102918805187.
<https://doi.org/10.1177/2055102918805187>

Wechsler, M. E., Kelley, J. M., Boyd, I. O., Dutilleul, S., Marigowda, G., Kirsch, I., ... & Kaptchuk, T. J. (2011). Active albuterol or placebo, sham acupuncture, or no intervention in asthma. *New England Journal of Medicine*, 365(2), 119-126.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103319>

White, P. D., Goldsmith, K., Johnson, A. L., Chalder, T., & Sharpe, M. (2013). Recovery from chronic fatigue syndrome after treatments given in the PACE trial. *Psychological medicine*, 43(10), 2227-2235.
<https://doi.org/10.1017/S0033291713000020>

White, P. D., Goldsmith, K. A., Johnson, A. L., Potts, L., Walwyn, R., DeCesare, J. C., ... & Bavinton, J. (2011). Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *The Lancet*, 377(9768), 823-836.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60096-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60096-2)

Wilhelm, K. A., Finch, A. W., Davenport, T. A., & Hickie, I. B. (2008). What can alert the general practitioner to people whose common mental health problems are unrecognised?. *Medical Journal of Australia*, 188, S114-S118.
<https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2008.tb01873.x>

Windthorst, P., Mazurak, N., Kuske, M., Hipp, A., Giel, K. E., Enck, P., ... & Teufel, M. (2017). Heart rate variability biofeedback therapy and graded exercise training in management of chronic fatigue syndrome: an exploratory pilot study. *Journal of psychosomatic research*, 93, 6-13.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2016.11.014>

Windthorst, P., Veit, R., Enck, P., Smolka, R., Zipfel, S., & Teufel, M. (2015). Biofeedback und Neurofeedback: Anwendungsmöglichkeiten in Psychosomatik und Psychotherapie. *PPmP-Psychotherapie · Psychosomatik · Medizinische Psychologie*, 65(03/04), 146-158.
<https://doi.org/10.1055/s-0034-1387320>