

Kennissynthese

Vermoeidheid bij chronische ziekten



Kennisynthese

Vermoeidheid bij chronische ziekten

December 2021



Voorwoord en leeswijzer

Personen met één of meerdere chronische ziekten kunnen ondanks reguliere zorg aanhoudende klachten ervaren. Sommige van deze klachten zijn ziekte-specifiek, andere klachten lijken ziekte overstijgend. Vermoeidheid (gedefinieerd als “*een subjectief en onaangenaam gevoel, dat de hele gemoedstoestand omvat en kan variëren van een gebrek aan energie tot totale uitputting en interfereert met het vermogen van individuen om te functioneren aan hun normale capaciteit*”) lijkt zo’n ziekte overstijgende klacht die in de dagelijks zorg en in het wetenschappelijk onderzoek beperkt aandacht krijgt. De ervaren vermoeidheid heeft echter een negatieve invloed op het dagelijkse functioneren van personen met een chronische ziekte. Dientengevolge zou vermoeidheid bij personen met een chronische ziekte klinisch en wetenschappelijk meer aandacht verdienen.

Dit rapport is een samenvatting van de kennissynthese die is geïnitieerd door ZonMw en de Samenwerkende Gezondheidsfondsen (SGF, de volgende gezondheidsfondsen hebben meegewerkt en meebetaald aan deze kennissynthese: Nederlandse Brandwonden Stichting, Hartstichting, Prinses Beatrix Spierfonds, Diabetes Fonds, ReumaNederland, Hersenstichting, Longfonds, Maag Lever Darm Stichting, Nierstichting en MIND). De opzet van deze kennissynthese heeft plaatsgevonden in nauwe samenspraak met de opdrachtgever, de stuurgroep, een klankbordgroep ‘Ervaringsdeskundigen’ en een klankbordgroep ‘Vertegenwoordigers SGF’.

Het unieke van deze kennissynthese is dat deze in afstemming met de participerende gezondheidsfondsen gericht is op vele verschillende chronische ziekten, met uitzondering van personen gediagnosticeerd met en/of behandeld voor kanker.

In dit de eerste drie hoofdstukken van dit rapport is de prevalentie van ernstige vermoeidheid bij personen met chronische ziekten beschreven. In Hoofdstuk 1 wordt aan de hand van een systematisch literatuuronderzoek aangetoond dat ernstige vermoeidheid frequenter voorkomt bij personen met een chronische ziekte in vergelijking met de algemene bevolking. De analyses van het Nederlandse LifeLines cohort in Hoofdstuk 2 tonen aan dat de aanwezigheid van meerdere chronische ziekten de kans op het hebben van ernstige vermoeidheid beduidend vergroot. Beide hoofdstukken tonen ook aan dat ernstige vermoeidheid een ziekte-overstijgend symptoom is. Dit wordt in Hoofdstuk 3 middels een online enquête onder de achterban van de gezondheidsfondsen nogmaals bevestigd. Daarnaast wordt in Hoofdstuk 3 ook duidelijk dat ernstige vermoeidheid fysieke en emotionele onderliggende oorzaken kan hebben. Vervolgens zijn de mogelijke onderliggende oorzaken van ernstige vermoeidheid bij personen met chronische ziekten systematische verder uitgediept in de wetenschappelijke literatuur (Hoofdstuk 4), evenals de effectiviteit van verschillende vormen van bestudeerde behandelingen (Hoofdstuk 5). Tenslotte worden de kennishiaten en aanbevelingen voor vervolgonderzoek samengevat in Hoofdstuk 6.

Hoofdstukken 1 tot en met 5 zijn reeds verwerkt tot Engelstalige wetenschappelijke artikelen, die zullen worden ingediend bij verschillende internationale wetenschappelijke tijdschriften.

Helaas heeft het coronavirus het verloop van deze kennissynthese beïnvloed. Hierdoor moesten diepte-interviews met personen met een chronische ziekte en met zorgverleners worden geannuleerd. Er zijn daarentegen aanvullende data verzameld aangaande vermoeidheid bij coronapatiënten, waarvan de eerste resultaten worden gepresenteerd in Appendix 1.

De auteurs danken de geconsulteerde experts voor hun deelname aan deze kennissynthese. Dit betreft personen met een chronische ziekte, vertegenwoordigers van de SGF, wetenschappers en zorgverleners. Een speciaal woord van dank aan drs. Maarten Van Herck, drs. Yvonne Goërtz, drs. Martijn van Beers, dr. Rosanne Beijers en dr. Anouk Vaes voor de systematische analyses van de relevante literatuur en de analyses van nieuwe data.

Maastricht, februari 2021

Prof. dr. Annemie M.W.J. Schols, Universiteit Maastricht

Prof. dr. Martijn A. Spruit, Universiteit Maastricht en kennis- en behandelcentrum Ciro

Deze kennissynthese is mede gefinancierd door leden van de Samenwerkende Gezondheidsfondsen (Nederlandse Brandwonden Stichting, Hartstichting, Prinses Beatrix Spierfonds, Diabetes Fonds, ReumaNederland, Hersenstichting, Longfonds, Maag Lever Darm Stichting, Nierstichting en MIND), ZonMw, de Universiteit Maastricht en kennis- en behandelcentrum Ciro.

Niets uit deze kennissynthese mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door print-outs, kopieën, of op welke manier dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de auteurs. © 2021

Inhoudsopgave

Voorwoord en leeswijzer	2
Lijst met afkortingen	6
Hoofdstuk 1. Ernstige vermoeidheid bij personen met één of meerdere chronische ziekten, een systematisch literatuuronderzoek	9
Hoofdstuk 2. Ernstige vermoeidheid bij personen met één of meerdere chronische ziekten, een analyse van het Nederlandse Lifelines cohort	25
Hoofdstuk 3. Ernstige vermoeidheid bij personen met één of meerdere chronische ziekten, een digitale vragenlijst onder de achterban van de Samenwerkende Gezondheidsfondsen	33
Hoofdstuk 4. Onderliggende determinanten van ernstige vermoeidheid bij chronische ziekten, een systematisch literatuuronderzoek	41
Hoofdstuk 5. Effecten van behandelingen op ernstige vermoeidheid bij chronische ziekten, een systematisch literatuuronderzoek	57
Hoofdstuk 6. Samenvatting, conclusie en aanbevelingen voor vervolgonderzoek	83
Appendix 1. Vermoeidheid bij coronapatiënten	89
Appendix 2. Overzicht geconsulteerde experts	90
Referenties	92

Lijst met afkortingen

ACBT	Active cycle of breathing technique
ACS	Acuut coronair syndroom
AF	Atriumfibrilleren
ALS	Amyotrofe laterale sclerose
AMSTAR	Measurement Tool to Assess Systematic REviews
BI	Betrouwbaarheidsinterval (interval waarbinnen verwacht wordt dat de werkelijke waarde ligt)
BMI	Body mass index
BRR	Bronchiectasiën
BW	Brandwonden
CAD	Coronairlijden
CIS-V(ermoeidheid)	Checklist Individuele Spankracht – Subschaal subjectieve vermoeidheid
CKD	Chronisch nierziekte
COPD	Chronisch obstructieve longziekte
CP	Cerebrale parese
CPEO	Chronische progressieve externe oftalmologie
CVA	Cerebrovasculair accident
CVS	Chronisch vermoeidheidssyndroom
DM1	Diabetes mellitus type 1
DM2	Diabetes mellitus type 2
DSD	Geslachtsontwikkelingsstoornis
EDS	Syndroom van Ehlers-Danlos
FIS	Fatigue Impact Scale
FM	Fibromyalgie
FSHD	Facioscapulohumerale musculaire dystrofie
FSS	Fatigue Severity Scale
GLM	General Linear Modelling, analysetechniek
GWS	Golffoorlogsyndroom
HF	Hartfalen

HSMN-1A	Hereditaire motorische en sensorische neuropathie
IBD	Chronische darmontsteking
IC	Intensive care
IPF	idiopathische longfibrose
LO	Literatuuronderzoek
LS	Longitudinale studie
m	Mediaan
MAOA	Monoamine oxidase A
MASL	Meta-analyse of systematisch literatuuronderzoek
MD	Musculaire dystrofie (i.e. spierdystrofie)
MELAS	Mitochondriële Encefalomyopathie, LactaatAcidose en Stroke (=beroerte)-achtige episodes
METc	medisch ethische toetsingscommissie
MM	Mitochondriële myopathie
MS	Multiple sclerose
N.A.O.	Niet anderszins omschreven
NA	Neuralgische amyotrofie
NAFLD	Niet-alcoholische leververvetting
NAH	Niet-aangeboren hersenletsel
NASH	Niet-alcoholische steatoses hepatitis
NMES	Neuromusculaire elektrische stimulatie
NRSI	Niet-gerandomiseerde studies naar interventies
OA	Osteoartrose
OC	Observationele studie of cross-sectionale studie
OPMD	Oculofaryngeale musculaire dystrofie
OR	Odds-ratio (Engels voor “mate van waarschijnlijkheid”)
PDS	Prikkelbare darm syndroom
PEP	Positive expiratory pressure
POTS	Posturaal orthostatisch tachycardie syndroom
PPS	Postpoliosyndroom

QVS	Q-koorts vermoeidheidssyndroom
RA	Reumatoïde artritis
RCT	Gerandomiseerde, placebogecontroleerde trial
rTMS	herhaalde transcraniële magnetische stimulatie
SD	Standaarddeviatie
SGF	Samenwerkende Gezondheidsfondsen
SLE	Systemische Lupus Erythematosus
SSRI	Selectieve serotonineheropnameremmers
THL	Traumatisch hersenletsel
tDCS	Transcraniële directe stroomstimulatie
TNF	Tumor necrosis factor
UMCG	Universitair Medisch Centrum Groningen
\bar{x}	Gemiddelde
#	aantal

Hoofdstuk 1

Ernstige vermoeidheid bij personen met één of meerdere chronische ziekten, een systematisch literatuuronderzoek

Samenvatting

Achtergrond

Vermoeidheid komt veelvuldig voor bij verschillende medische aandoeningen en heeft een negatieve impact op het dagelijks functioneren. Een vragenlijst die vaak gebruikt wordt om de ernst en prevalentie van vermoeidheid in kaart te brengen is de Checklist Individuele Spankracht – subschaal ‘subjectieve vermoeidheid’ (CIS-Vermoeidheid). Het doel van deze systematische literatuurstudie was om op basis van de CIS-Vermoeidheid vragenlijst, een overzicht te verschaffen van de prevalentie van vermoeidheid bij verschillende medische aandoeningen.

Methodes

Door middel van een systematische zoekstrategie in drie wetenschappelijke databanken (PubMed, Web of Sciences en Scopus) werd relevante wetenschappelijke literatuur aangaande vermoeidheid, gemeten met de CIS-Vermoeidheid, geïdentificeerd. Data betreffende kinderen of adolescenten (gemiddelde leeftijd steekproef <18 jaar), oncologische aandoeningen en/of aandoeningen van voorbijgaande aard werden niet meegenomen in deze analyse.

Voornaamste resultaten

In totaal werden 163 artikelen geïnccludeerd, die 77 steekproeven uit de algemene populatie (e.g. gezonde personen, werknemers, mantelzorgers, zwangere vrouwen, etc.) en 191 steekproeven van personen met een chronische ziekte beschreven. De proportie personen met ernstige vermoeidheid in de algemene populatie varieert tussen 0% en 26%. Bij personen met een chronische ziekte varieerde dit percentage tussen de 16 en 90%.

Conclusies

Ernstige vermoeidheid komt zowel voor bij personen met en zonder een chronische ziekte, maar wordt vaker gerapporteerd door chronisch zieken. Daarentegen vertoont niet iedere chronisch zieke klachten van ernstige vermoeidheid. Tevens tonen de resultaten dat ernstige vermoeidheid niet of in beperkte mate gerelateerd is aan specifieke chronische ziekten. Dit zou mogelijk een onderbouwing kunnen zijn om te zoeken naar meer generieke (niet-ziekte-specifieke) oorzaken en behandelmethodes van ernstige vermoeidheid.

1.1 Achtergrond

Vermoeidheid heeft verschillende vormen en entiteiten en wordt vaak omschreven als een ‘gebrek aan energie’, ‘uitputting’, ‘moeheid’, ‘futloosheid’, etc. (1). Vermoeidheid kan worden gedefinieerd als “een subjectief en onaangenaam gevoel, dat de hele gemoedstoestand omvat en kan variëren van een gebrek aan energie tot totale uitputting en interfereert met het vermogen van individuen om te functioneren aan hun normale capaciteit” (1). Het komt veelvuldig voor bij de algemene populatie (2, 3) en bij verschillende medische aandoeningen (4-6). Daarnaast, heeft vermoeidheid een negatieve impact op levenskwaliteit, het uitvoeren van activiteiten van het dagelijks leven en functionele status (7-9). Om die reden is vermoeidheid een belangrijke patiënt gerapporteerde uitkomstmaat, met name als de vermoeidheid chronisch (langer dan zes maanden) aanwezig is (10, 11). Nochtans wordt vermoeidheid in de klinische praktijk vaak niet uitgevraagd (12), mogelijk mede omwille van de complexe en multifactoriële oorsprong van vermoeidheid, wat een effectieve behandeling bemoeilijkt (13).

Een vragenlijst die vaak gebruikt wordt om de ernst en prevalentie van vermoeidheid in kaart te brengen is de Checklist Individuele Spankracht – subschaal ‘subjectieve vermoeidheid’ (CIS-Vermoeidheid). Deze betrouwbare en gevalideerde vragenlijst is snel en gemakkelijk in gebruik, is beschikbaar in verschillende talen en op basis van de totaalscore kan ernstige vermoeidheid worden vastgesteld (14, 15). Vanuit de eerste versie van de CIS-Vermoeidheid werd tevens een andere vermoeidheidsvragenlijst ontwikkeld, de Multidimensionele Vermoeidheidsindex (MVI) (16). Het belangrijkste verschil tussen beide is dat de CIS uitgaat van de laatste twee weken, terwijl de MVI uitgaat van de laatste paar dagen.

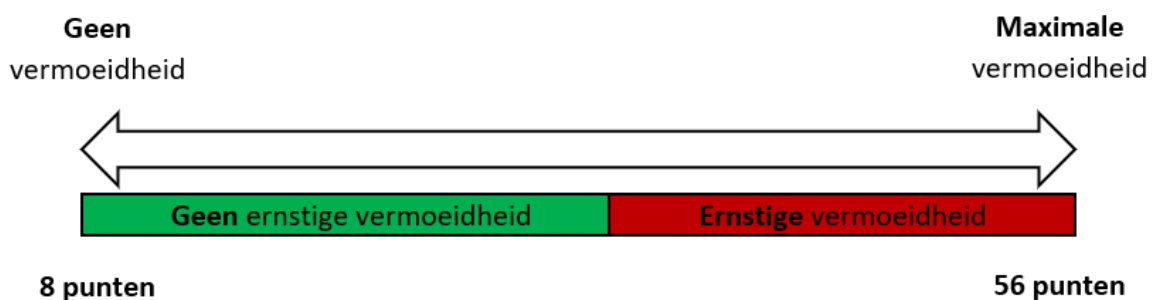
Sinds de CIS-Vermoeidheid werd ontwikkeld in 1994 is deze veelvuldig gebruikt in verschillende populaties om de ernst en prevalentie van vermoeidheid te beschrijven. Het is echter onduidelijk bij welke ziektebeelden ernstige vermoeidheid veelvuldig voorkomt. Het doel van deze systematische literatuurstudie was om op basis van scores op de CIS-Vermoeidheid, een inzage te krijgen in de prevalentie van ernstige vermoeidheid binnen de algemene populatie en bij patiënten met een chronische ziekte.

1.2 Methode

Door middel van een systematische zoekstrategie in drie wetenschappelijke databanken (PubMed, Web of Sciences en Scopus) werd relevante wetenschappelijke literatuur aangaande vermoeidheid, zoals gemeten met de CIS-Vermoeidheid, geïdentificeerd. De Checklist Individuele Spankracht – subschaal ‘subjectieve vermoeidheid’ (CIS-Vermoeidheid; in het Engels ‘*Checklist Individual Strength – subscale subjective fatigue*’) is een vragenlijst die bestaat uit acht uitspraken die nagaan hoe de persoon zich de laatste twee weken heeft gevoeld waarbij aangegeven dient te worden in welke mate de uitspraak voor hem/haar van toepassing is. Alle acht uitspraken worden gescoord op een 7-puntenschaal, van 1 (‘nee, dat klopt niet’) tot 7 (‘Ja, dat klopt’). De totale score van de CIS-

Vermoeidheid wordt berekend door alle items op te tellen en kan variëren tussen 8 en 56 punten. Een hogere score op de CIS-Vermoeidheid wijst op een hogere mate van persoonlijk ervaren vermoeidheid. Daarnaast kan men op basis van afkapwaarden individuen classificeren als wel of geen ernstige vermoeidheid. Een score van 35 punten of meer op de CIS-Vermoeidheid wordt vaak gebruikt om personen te classificeren als ernstig vermoeid (Figuur 1.1) (14, 15, 17).

Figuur 1.1 Checklist Individuele Spankracht – subschaal ‘subjectieve vermoeidheid’ (CIS-Vermoeidheid)



In bovengenoemde databanken werd de citatielijst van de bronartikelen van de CIS-Vermoeidheid (14, 15) gehanteerd om mogelijk relevante artikelen te identificeren. Inclusiecriteria waren het gebruik van de CIS-Vermoeidheid om prevalentie en/of ernst van vermoeidheid te beschrijven. Wetenschappelijke artikelen werden geëxcludeerd op basis van (1) secundaire analyses van originele data geïnccludeerd in literatuurstudie, (2) artikel/studie type (literatuurstudie, protocol, boek/hoofdstuk, congresabstract, kwalitatief onderzoek, dierstudie, opiniestuk, commentaar, redactioneel stuk), (3) taal verschillend van het Nederlands of Engels, (4) vermoeidheid als inclusiecriteria bij het selecteren van proefpersonen (met uitzondering van chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS) en Q-koortsvermoeidheidssyndroom (QVS) aangezien vermoeidheid een criterium is voor het diagnosticeren van CVS/QVS), (5) het volledige artikel niet beschikbaar en/of (6) geen data omtrent ernst en prevalentie van vermoeidheid gerapporteerd (doordat bronartikelen louter werden gebruikt als referentie(s) in desbetreffend artikel(en) en/of doordat geen afzonderlijke data omtrent de subschaal ‘subjectieve vermoeidheid’ CIS-vermoeidheid werd gerapporteerd).

Steekproeven en/of artikelen omtrent kinderen of adolescenten (gemiddelde leeftijd steekproef <18 jaar), oncologische aandoeningen en/of aandoeningen van voorbijgaande aard werden niet meegenomen in deze kennissynthese.

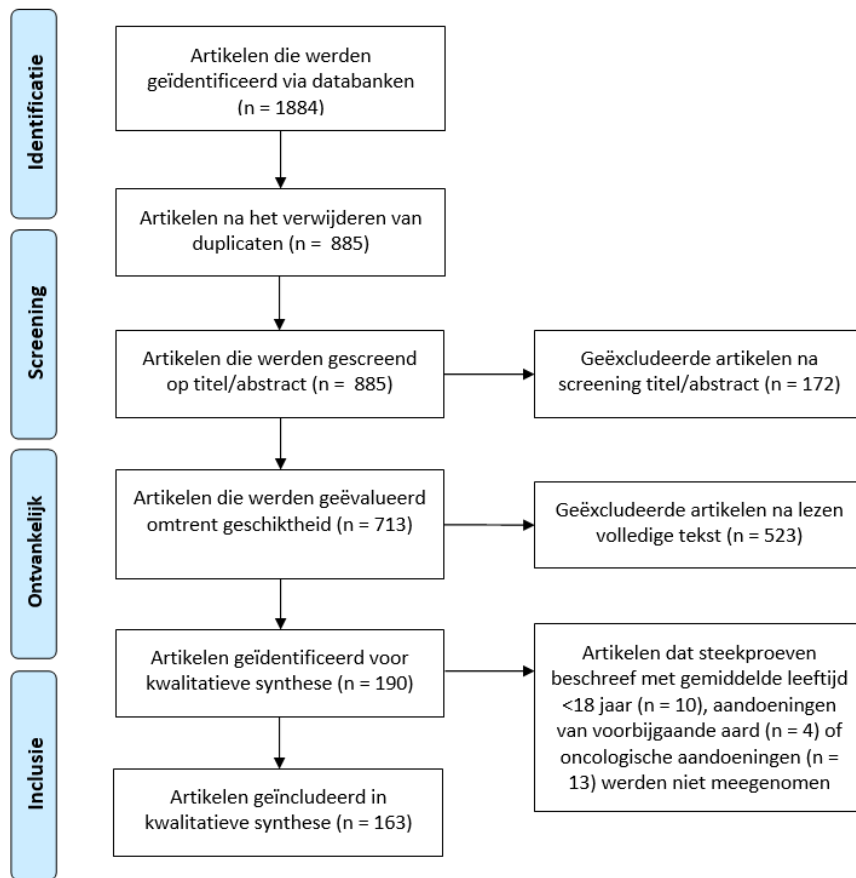
1.3 Resultaten

In totaal werden 1884 artikelen geïdentificeerd. Na het verwijderen van duplicaten ($n=999$) bleven er nog 885 artikelen over, die werden gescreend op titel en abstract. Vervolgens

werden 172 artikelen geëxcludeerd omwille van artikel/studie-type ($n=160$), taal ($n=2$) of vermoeidheid als inclusiecriteria bij het selecteren van proefpersonen ($n=10$). In totaal werden 713 volledige artikelen gescreend waarna 523 artikelen werden geëxcludeerd omwille van secundaire analyses van originele data geïnccludeerd in de literatuurstudie ($n=118$), artikel/studie type ($n=42$), vermoeidheid als inclusiecriteria bij het selecteren van proefpersonen ($n=29$), volledig artikel niet beschikbaar ($n=8$) en geen data omtrent ernst en prevalentie van vermoeidheid (gemeten met de CIS-Vermoeidheid) gerapporteerd ($n=326$).

Uiteindelijk werden 190 artikelen geïdentificeerd en 163 artikelen geïnccludeerd. In totaal werden 27 artikelen niet meegenomen in deze kwalitatieve synthese omwille van een gemiddelde leeftijd van de steekproef <18 jaar (i.e. kinderen of adolescenten) (18-27), oncologische aandoeningen (28-40) en aandoeningen van voorbijgaande aard (e.g. acuut trauma, transiente ischemische aanval, lage rugpijn, etc.) (41-44). Figuur 1.2 toont het stroomschema van dit proces.

Figuur 1.2 Stroomschema literatuurstudie



Deze 163 artikelen beschrijven in totaal 77 steekproeven uit de algemene populatie (e.g. gezonde personen, werknemers, mantelzorgers, zwangere vrouwen, etc.) en 191 steekproeven van personen met een chronische ziekte. Deze laatste groep kan worden onderverdeeld in vermoeidheidsgerelateerde aandoeningen (d.w.z. vermoeidheidssyndromen; CVS en QVS) en andere niet-vermoeidheidsgerelateerde aandoeningen (o.m. respiratoire ziekten, reumatologische ziekten, etc.).

Tabel 1.1 geeft een volledige overzicht van alle 268 steekproeven met bijbehorende referenties die worden beschreven in de 163 geïncludeerde artikelen. Daarnaast verschaft tabel 1.1 inzicht in het aantal steekproeven en proefpersonen dat per aandoening wordt gerapporteerd en het aantal steekproeven dat ernstige vermoeidheid en de gemiddelde en/of mediane CIS-vermoeidheid score rapporteert.

Tabel 1.1 Populaties, proefpersonen, en steekproeven geïncludeerd in de literatuurstudie

Specifieke aandoening	# proef- personen in totaal	# steek- proeven in totaal	# steekproeven dat ... rapporteert			Referenties
			\bar{x} CIS-V	m CIS-V	% ernstig moe	
Gezonde personen - referentiecategorieën						
Volwassenen	2894	36	32	1	10	(14, 45-79)
Werknemers	14973	11	10	0	1	(80-87)
Gezonde personen - andere						
Mantelzorgers	467	6	6	0	6	(88-91)
Soldaten	2928	6	6	0	6	(92, 93)
Vrouwen postpartum	495	7	7	0	5	(94-96)
Werknemers blootgesteld aan spanning / trauma	2935	10	10	0	2	(97-104)
Zwangere vrouwen	47	1	1	0	0	(80)
Vermoeidheidssyndromen						
CVS	4636	63	61	2	41	(14, 46, 49-52, 55, 61, 63, 67, 70, 72-75, 78, 105-135)
QVS	320	5	5	0	5	(68, 105, 136)
Respiratoire aandoeningen						
Astma	900	2	2	0	2	(137, 138)
COPD	1676	5	3	2	5	(64, 90, 139-141)
IPF	59	1	1	0	1	(142)
Sarcoïdose	198	4	3	0	3	(48, 142-144)

Tabel 1.1 Populaties, proefpersonen, en steekproeven geïncludeerd in de literatuurstudie, vervolg

Specifieke aandoening	# proef- personen in totaal	# steek- proeven in totaal	# steekproeven dat ... rapporteert			Referenties
			\bar{x} CIS-V	m CIS-V	% ernstig moe	
Reumatologische aandoeningen						
FM	485	8	8	0	0	(145-147)
OA	940	4	3	0	2	(148-151)
RA	484	4	4	0	2	(152-154)
Bindweefselaandoeningen						
EDS	369	3	2	0	2	(53, 62, 155)
Infectieziekten						
Chronische Q-koorts	134	2	2	0	2	(58, 68)
Ziekte van Lyme	280	3	3	0	0	(156)
Neurologische aandoeningen						
ALS	183	3	0	3	3	(157-159)
CP	57	2	2	0	0	(160)
CPEO	28	1	1	0	1	(161)
CVA	418	4	4	0	1	(59, 162, 163)
Dwarslaesie	64	1	0	1	0	(164)
Functionele motorische stoornis	181	1	0	1	1	(165)
HSMN-1A	212	2	2	0	1	(166, 167)
MD	711	11	11	0	6	(57, 166, 168-171)
Becker MD	18	1	1	0	0	
Duchenne MD	15	1	1	0	0	
FSHD	218	3	3	0	2	
Limb-girdle MD	12	1	1	0	0	
Myotone MD	413	4	4	0	3	
OPMD	35	1	1	0	1	
MELAS	72	1	1	0	1	(172)
MS	435	8	6	2	2	(51, 56, 60, 78, 173-176)
Myopathie	72	1	1	0	1	(177)
NA	87	1	1	0	1	(178)
Narcolepsie met kataplexie	80	1	1	0	1	(179)
Poliomyelitis	61	1	1	0	0	(180)
THL	488	4	2	1	4	(181-184)
Huidaandoeningen						
Psoriasis	131	2	2	0	0	(185)
Sclerodermie	215	1	1	0	0	(186)
SLE	102	1	1	0	0	(187)
Psychologische aandoeningen						
Depressie	469	5	5	0	0	(188, 189)
Hyperventilatiesyndroom	17	1	1	0	0	(190)
Andere *	991	3	3	0	1	(80, 101, 191)

Tabel 1.1 Populaties, proefpersonen, en steekproeven geïncludeerd in de literatuurstudie, vervolg

Specifieke aandoening	# proefpersonen in totaal	# steekproeven in totaal	# steekproeven dat ... rapporteert			Referenties
			\bar{x} CIS-V	m CIS-V	% ernstig moe	
Nefrologische en endocrinologische aandoeningen						
Bijnierschorshyperplasie	27	1	1	0	1	(192)
Bijnierschorsinsufficiëntie	81	3	3	0	3	(192)
CKD - dialysis	80	2	1	0	1	(76, 193)
CKD - niertransplantatie	244	3	2	0	3	(76, 194, 195)
DM1	214	1	1	0	1	(196)
DM2	390	6	4	2	1	(68, 197, 198)
Andere aandoeningen						
DSD	120	3	3	0	3	(199)
Fantoompijn	10	1	1	0	0	(200)
GWS	21	1	1	0	0	(201)
Insomnia (slapeloosheid)	393	7	7	0	0	(77, 202-204)
Intestinaal falen	158	2	2	0	2	(205, 206)
PDS	61	1	1	0	0	(14)
POTS	17	1	1	0	1	(63)
Andere *: steekproeven bevatten proefpersonen met verschillende psychologische aandoeningen. Afkortingen: ALS = amyotrofe laterale sclerose, CIS-V(ermoeidheid) = Checklist Individuele Spankracht – subschaal subjectieve vermoeidheid, CKD = chronische nierziekte, COPD = chronisch obstructief longziekte, CP = cerebrale parese, CPEO = chronische progressieve externe oftalmologie, CVA = cerebrovasculair accident, CVS = chronisch vermoeidheidssyndroom, DM1 = diabetes mellitus type 1, DM2 = diabetes mellitus type 2, DSD = geslachtontwikkelingsstoornis, EDS = syndroom van Ehlers-Danlos, FM = fibromyalgie, FSHD = facioscapulohumerale MD, GWS = Golfoorlog syndroom, HSMN-1A = hereditaire motorische en sensorische neuropathie, IPF = idiopathisch longfibrose, m = mediaan, MD = musculaire dystrofie, MELAS = mitochondriële encefalomyopathie, lactaatacidose en stroke (=beroerte)-achtige episodes, MS = multiple sclerose, NA = neuralgische amyotrofie, OA = osteoartrose, OPMD = Oculofaryngeale MD, PDS = prikkelbare darm syndroom, POTS = posturaal orthostatisch tachycardie syndroom, QVS = Q-koorts vermoeidheidssyndroom, RA = reumatoïde artritis, SLE = systemische lupus erythematosus, THL = traumatisch hersenletsel, \bar{x} = gemiddelde, m = mediaan, # = aantal.						

1.3.1 Vermoeidheid bij gezonde personen

Binnen de referentiecategorieën van gezonde personen ('volwassenen' en 'werknemers') bedraagt het gewogen gemiddelde van de totaal score op de CIS-Vermoeidheid respectievelijk 21.1 en 21.8 punten (het gewogen gemiddelde van de referentiecategorieën 'volwassenen' en 'werknemers' is berekend op basis van de gemiddelde CIS-Vermoeidheid score gerapporteerd in respectievelijk 32 verschillende steekproeven en 2765 proefpersonen en 10 verschillende steekproeven en 3234 proefpersonen).

Tevens was er naast data omtrent de twee referentiecategorieën ook data beschikbaar omtrent andere gezonde steekproeven ('mantelzorgers', 'soldaten', 'vrouwen postpartum', 'werknemers blootgesteld aan spanning en/of trauma' en 'zwangere vrouwen'). Echter weerspiegelen deze steekproeven geen algemene populatie. Om die reden zijn deze steekproeven niet meegenomen als referentiecategorieën. In vergelijking met werknemers (referentiecategorie) rapporteren werknemers blootgesteld aan (werkgerelateerde) spanning of trauma een hoger gewogen gemiddelde op de CIS-Vermoeidheid (respectievelijk, 21.8 versus 24.5 punten op de CIS-Vermoeidheid). Daarnaast

rapporteren ook mantelzorgers, zwangere vrouwen en vrouwen postpartum een hoger gewogen gemiddelde op de CIS-Vermoeidheid in vergelijking met gezonde populatie (respectievelijk, 24.1, 33.9 en 34.6 punten op de CIS-Vermoeidheid). Soldaten daarentegen rapporteren een lager gewogen gemiddelde (20.1 punten op de CIS-Vermoeidheid; Tabel 1.2).

Tabel 1.2 Gewogen gemiddelde en/of mediaan van steekproeven met gezonde personen

	# Steekproeven	# Proefpersonen	Gewogen \bar{x} CIS-V	Gewogen <i>m</i> CIS-V	Opmerkingen
Gezonde personen - referentiecategorie					
Volwassenen	33	2803	21.1	13.0	Gewogen <i>m</i> op basis van 1 sample (n=38)
Werknemers	10	3234	21.8	/	Steekproeven omvatten arbeiders en bedienden
Gezonde personen - andere					
Mantelzorgers	6	467	24.1	/	Mantelzorgers van patiënten met oncologische aandoening, MD en COPD
Soldaten	6	2928	20.1	/	Steekproeven omvatten soldaten voor en na buitenlandse missie
Vrouwen postpartum	7	495	34.6	/	2 dagen tot 18 maanden postpartum
Werknemers blootgesteld aan spanning / trauma	10	2935	24.5	/	Steekproeven omvatten reddingwerkers, medisch personeel en personen met hoge werkdruk
Zwangere vrouwen	1	47	33.9	/	<i>m</i> zwangerschap: 27 weken
Afkortingen: CIS-V(vermoeidheid) = checklist individuele spankracht – subschaal subjectieve vermoeidheid, COPD = chronisch obstructieve longaandoening, postpartum = na de bevalling, <i>m</i> = mediaan, MD = musculaire dystrofie, \bar{x} = gemiddelde, # = aantal, / = geen mediaan gerapporteerd in betreffende artikelen.					

1.3.2 Vermoeidheid bij verschillende chronische aandoeningen

Vermoeidheidsgerelateerde aandoeningen (d.w.z. vermoeidheidssyndromen) rapporteren hoge scores op de CIS-Vermoeidheid (het gewogen gemiddelde van de CIS-Vermoeidheid bedraagt respectievelijk 50.3 en 47.7 punten bij personen met CVS en QVS; tabel 1.3) in vergelijking met de referentiecategorieën. Deze waarden liggen op het einde van het spectrum van de CIS-Vermoeidheid (Figuur 1.1) wat wijst op een hoge mate van vermoeidheid. Dit is uiteraard te verwachten en een direct gevolg van de definities van deze aandoeningen (aangezien het hebben van vermoeidheid een criterium is voor het stellen van de diagnose van CVS en QVS).

Verder rapporteren ook andere chronische ziekten hoge gewogen vermoeidheidsscores, met personen met EDS, FM, ziekte van Lyme, hyperventilatiesyndroom, POTS en insomnia als uitschieters. Merk op: alle chronische aandoeningen in tabel 1.3 rapporteren een gewogen gemiddelde (of mediaan) dat hoger ligt dan het gewogen gemiddelde vastgesteld in de twee referentiecategorieën (tabel 1.2 en 1.3).

Tabel 1.3 Gewogen gemiddelde en/of mediaan van steekproeven met personen met een chronische aandoening

	# Steekproeven	# Proefpersonen	Gewogen \bar{x} CIS-V	Gewogen m CIS-V	Opmerkingen
Vermoeidheidssyndromen / klachten					
CVS	63	4636	50.3	52.0	Patiënten uit 1 ^e , 2 ^e en 3 ^e lijn
QVS	5	320	47.7	/	Patiënten uit 1 ^e , 2 ^e en 3 ^e lijn
Respiratoire aandoeningen					
Astma	2	900	40.0	/	Patiënten uit 2 ^e en 3 ^e lijn
COPD	5	1676	37.3	37.0	Patiënten uit 1 ^e , 2 ^e en 3 ^e lijn
IPF	1	37	34.1	/	Patiënten uit 2 ^e lijn
Sarcoïdose	3	178	40.0	/	Patiënten uit 2 ^e en 3 ^e lijn
Reumatologische aandoeningen					
FM	8	485	45.6	/	Patiënten uit 2 ^e en 3 ^e lijn
OA	3	793	32.5	/	Patiënten uit 2 ^e en 3 ^e lijn
RA	4	484	33.7	/	Patiënten uit 2 ^e en 3 ^e lijn
Bindweefsel-aandoeningen					
EDS	2	353	42.8	/	Patiënten uit 1 ^e en 2 ^e lijn
Infectieziekte					
Chronische Q-koorts	2	134	36.7	/	Patiënten uit 1 ^e , 2 ^e en 3 ^e lijn
Ziekte van Lyme	3	280	44.0	/	Patiënten uit 3 ^e lijn
Neurologische aandoeningen					
ALS	3	183	/	32.5	Patiënten uit 1 ^e , 2 ^e en 3 ^e lijn
CP	2	57	26.0	/	Patiënten uit 1 ^e , 2 ^e en 3 ^e lijn
CPEO	1	28	40.0	/	Patiënten uit 2 ^e lijn
CVA	4	418	30.6	/	Patiënten uit 1 ^e , 2 ^e en 3 ^e lijn
Dwarvlaesie	1	64	/	38.0	Patiënten uit 3 ^e lijn
Functionele motorische stoornis	1	181	/	44.0	Patiënten uit 2 ^e lijn
HMSN-1A	2	212	36.6	/	Patiënten uit 1 ^e , 2 ^e en 3 ^e lijn
MD	11	711	38.1	/	Steekproeven omvatten patiënten uit 1 ^e , 2 ^e en 3 ^e lijn
Becker MD	1	18	33.2	/	
Duchenne MD	1	15	34.4	/	
FSHD	3	218	34.6	/	
Limb-girdle MD	1	12	34.4	/	
Myotone MD	4	413	40.8	/	
OPMD	1	35	32.0	/	
MELAS	1	72	37.4	/	Patiënten uit 3 ^e lijn
MS	8	435	36.4	35.0	Patiënten uit 1 ^e , 2 ^e en 3 ^e lijn
Myopathie	1	72	31.7	/	Patiënten uit 1 ^e , 2 ^e en 3 ^e lijn
NA	1	87	29.6	/	Patiënten uit 3 ^e lijn
Narcolepsie met kataplexie	1	80	38.9	/	Patiënten uit 2 ^e lijn
Poliomyelitis	1	61	38.0	/	Patiënten uit 2 ^e lijn
THL	3	398	29.5	35.0	Patiënten uit 1 ^e , 2 ^e en 3 ^e lijn
Huidaandoeningen					
Psoriasis	2	131	36.0	/	Patiënten uit 1 ^e , 2 ^e en 3 ^e lijn
Sclerodermie	1	215	36.2	/	Patiënten uit 2 ^e lijn
SLE	1	102	36.5	/	Patiënten uit 2 ^e en 3 ^e lijn
Psychologische aandoeningen					
Depressie	5	469	38.5	/	Patiënten uit 1 ^e en 2 ^e lijn
Hyperventilatie syndroom	1	17	41.6	/	Patiënten uit 2 ^e lijn
Andere *	3	991	38.0	/	

Tabel 1.3 Gewogen gemiddelde en/of mediaan van steekproeven met personen met chronische aandoening, vervolg

	# Steekproeven	# Proefpersonen	Gewogen \bar{x} CIS-V	Gewogen m CIS-V	Opmerkingen
Nefrologische en endocrinologische aandoeningen					
Bijnierschors-hyperplasie	1	27	32.2	/	Patiënten uit 2 ^e lijn
Bijnierschors-insufficiëntie	3	81	31.5	/	Patiënten uit 2 ^e lijn
CKD - dialyse	1	50	27.6	/	Patiënten uit 3 ^e lijn
CKD - nier-transplantatie	2	214	28.9	/	Patiënten uit 2 ^e en 3 ^e lijn
DM1	6	390	22.7	36.5	Patiënten uit 1 ^e en 2 ^e lijn
DM2	1	214	31.0	/	Patiënten uit 2 ^e lijn
Andere aandoeningen					
DSD	3	120	24.5	/	Patiënten uit 1 ^e lijn
Fantoompijn	1	10	31.6	/	
GWS	1	21	41.3	/	
Insomnia (slapeloosheid)	7	393	42.1	/	Patiënten uit 2 ^e en 3 ^e lijn
Intestinaal falen	2	158	39.6	/	Patiënten uit 2 ^e en 3 ^e lijn
PDS	1	61	35.2	/	
POTS	1	17	43.0	/	Patiënten uit 3 ^e lijn
Andere *: steekproeven bevatten proefpersonen met verschillende psychologische aandoeningen. Afkortingen: ALS = amyotrofe laterale sclerose, CIS-V(ermoeidheid) = Checklist Individuele Spankracht – subschaal subjectieve vermoeidheid, CKD = chronische nierziekte, COPD = chronisch obstructief longziekte, CP = cerebrale parese, CPEO = chronische progressieve externe oftalmologie, CVA = cerebrovasculair accident, CVS = chronisch vermoeidheidssyndroom, DM1 = diabetes mellitus type 1, DM2 = diabetes mellitus type 2, DSD = geslachtontwikkelingsstoornis, EDS = syndroom van Ehlers-Danlos, FM = fibromyalgie, FSHD = facioscapulohumerale MD, GWS = Golfloorlog syndroom, HSMN-1A = hereditaire motorische en sensorische neuropathie, IPF = idiopathisch longfibrose, m = mediaan, MD = musculaire dystrofie, MELAS = mitochondriële encefalomyopathie, lactaatacidose en stroke (=beroerte)-achtige episodes, MS = multiple sclerose, NA = neuralgische amyotrofie, OA = osteoartrose, OPMD = Oculofaryngeale MD, PDS = prikkelbare darm syndroom, POTS = posturaal orthostatisch tachycardie syndroom, QVS = Q-koorts vermoeidheidssyndroom, RA = reumatoïde artritis, SLE = systemische lupus erythematosus, THL = traumatisch hersenletsel, \bar{x} = gemiddelde, # = aantal.					

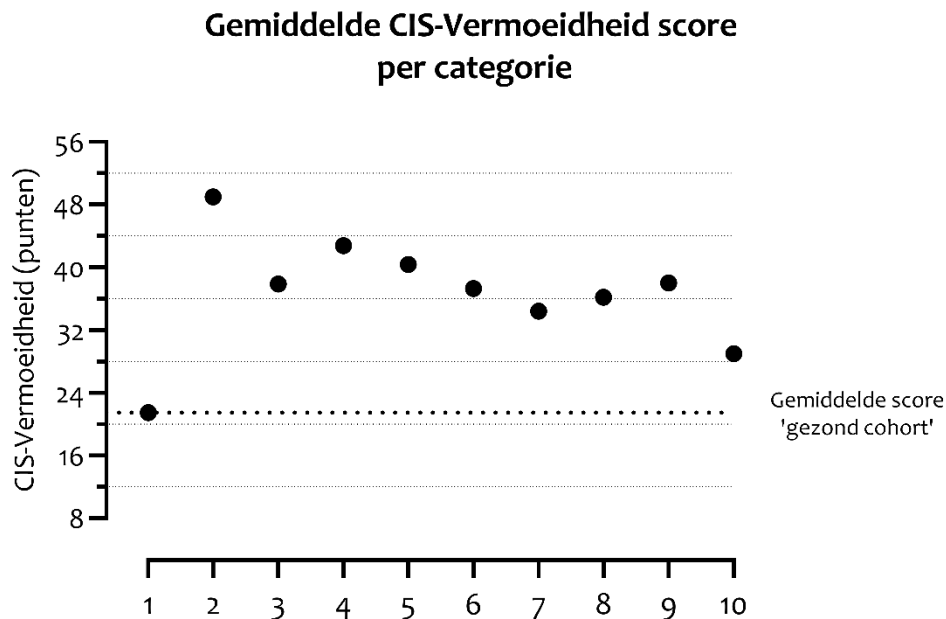
1.3.3 Vermoeidheid per categorie van chronische ziekten

Voor elke categorie werd er naast een gewogen gemiddelde per specifieke aandoening (tabel 1.2 en 1.3) ook een gemiddelde berekend per categorie (i.e. verzameling van aandoeningen op basis van onderliggend systeem/pathologie; e.g. vermoeidheidssyndromen, respiratoire aandoeningen, neurologische aandoeningen, nefrologische en endocrinologische aandoeningen, etc.). Deze waarden werden berekend door het gewogen gemiddelde van elke aandoening afzonderlijk te bepalen (tabel 1.2 en 1.3) en hiervan het gemiddelde per categorie te berekenen en kunnen worden teruggevonden Figuur 1.3.

De referentiegroep (i.e. ‘gezond cohort’, het cohort bestaat uit de groep ‘volwassenen’ en ‘werknemers’; gemiddelde CIS-Vermoeidheid: 21.5 punten, cohort nr. 1) is weergegeven met een stippelijntje als referentiepunt. Vermoeidheidsgerelateerde aandoeningen (i.e. vermoeidheidssyndromen) rapporteren hoge scores op de CIS-Vermoeidheid. Dit resulteert in een gewogen gemiddelde voor de categorie ‘vermoeidheidssyndromen’ van 49.0 punten. Daarnaast werd ook de ernst van vermoeidheid voor respiratoire aandoeningen (37.9 punten, cohort nr. 3), bindweefsel-aandoeningen (42.8 punten, cohort

nr. 4), infectieziekten (40.4 punten; cohort nr. 5), reumatologische aandoeningen (37.3 punten, cohort nr. 6), neurologische aandoeningen (34.4 punten, cohort nr. 7), huidaandoeningen (36.2 punten, cohort nr. 8), psychologische aandoeningen (38.0 punten, cohort nr. 9) en nefrologische- en endocrinologische aandoeningen (29.0 punten, cohort nr. 10) berekend.

Figuur 1.3 Gemiddelde score per categorie van aandoeningen



1 = gezond cohort (referentiecategorie), 2 = vermoeidheidssyndromen, 3 = respiratoire aandoeningen, 4 = bindweefsel-aandoeningen, 5 = infectieziekten, 6 = reumatologische aandoeningen, 7 = neurologische aandoeningen, 8 = huidaandoeningen, 9 = psychologische aandoeningen en 10 = nefrologische en endocrinologische aandoening. Afkorting: CIS-Vermoeidheid = checklist individuele spankracht – subschaal subjectieve vermoeidheid.

1.3.4 Prevalentie van ‘ernstige’ vermoeidheid gemeten met de CIS-Vermoeidheid

Zoals hierboven reeds vermeld kan op basis van afkapwaarden de prevalentie van ernstige vermoeidheid gemeten met de CIS-Vermoeidheid worden bepaald. De afkapwaarden voor ernstige vermoeidheid is 35 punten, maar er bestaan ook andere (‘strengere’) afkapwaarden voor het bepalen van ernstige vermoeidheid gemeten met de CIS-Vermoeidheid. Dit maakt vergelijken van prevalenties tussen verschillende studies en populaties moeilijk. Indien ernstige vermoeidheid is bepaald op basis van een afkapwaarde verschillend van 35 punten staat er telkens een symbool bij genoteerd (i.e., ‘*’, ‘°’ en ‘#’, respectievelijk 36, 37 en 40 punten als afkapwaarde) zodoende dat deze percentages in perspectief kunnen worden geplaatst. Tabellen 1.4 en 1.5 weergeven respectievelijk per gezond cohort en aandoening een overzicht van het aantal steekproeven (en bijbehorende proefpersonen) dat de prevalentie van ernstige vermoeidheid rapporteren. In deze

tabellen wordt daarnaast eveneens de range van prevalenties (laagste en hoogste percentage) per gezond cohort/aandoening gerapporteerd.

1.3.4.1 Prevalentie van ‘ernstige’ vermoeidheid gemeten met de CIS-Vermoeidheid bij gezonde personen

De proportie personen met ernstige vermoeidheid in cohort van ‘varieert tussen 0% en 26% afhankelijk van de steekproef. Enkel steekproeven met vrouwen postpartum (bereik: 2 dagen tot <18 maanden na bevalling) en werknemers/personen blootgesteld aan trauma/spanning rapporteren proporties die deze bovengrens overschrijden (Tabel 1.4).

Tabel 1.4. Ernstige vermoeidheid in steekproeven van gezonde personen

	# Steekproeven	# Proefpersonen	% ernstige vermoeidheid
Gezonde personen - referentiecategorieën			
Volwassenen	10	1143	0 - 26*
Werknemers	1	11739	26
Gezonde personen - andere			
Mantelzorgers	6	467	14* - 24
Soldaten	6	2928	2° - 27°
Vrouwen postpartum	5	203	8# - 51
Werknemers blootgesteld aan spanning / trauma	2	2211	21 - 73
De symbolen ‘*’, ‘°’ en ‘#’ verwijzen naar afkapwaarden voor vermoeidheid verschillend van 35 punten op de CIS-Vermoeidheid nl. * = afkapwaarde: 36 punten, ° = afkapwaarde: 37 punten en # = afkapwaarde: 40 punten. Afkortingen: # = aantal			

1.3.4.2 Prevalentie van ‘ernstige’ vermoeidheid gemeten met de CIS-Vermoeidheid bij verschillende chronische aandoeningen

Ernstige vermoeidheid varieert sterk binnen ziektebeelden (bijvoorbeeld COPD: 24 - 75% van de patiënten rapporteert ernstige vermoeidheid; Tabel 1.5). Dit is te wijten aan bepaalde kenmerken van de steekproeven die zijn meegenomen in deze kwalitatieve analyse. Zo wordt de prevalentie van ernstige vermoeidheid beïnvloed door het aandeel patiënten uit de 1^e, 2^e en 3^e lijn, het beperkt aantal steekproeven die ernstige vermoeidheid hebben gerapporteerd, de afkapwaarde van de CIS-Vermoeidheid etc. Desalniettemin rapporteert een meerderheid van de aandoeningen (i.e. nagenoeg alle aandoeningen waarvan data beschikbaar is) een proportie van ernstige vermoeidheid van minstens ±30% of hoger, ongeacht de afkapwaarde van 35 punten of strenger. Tevens is het belangrijk om te vermelden dat niet iedereen met een chronische aandoening last heeft van ernstige vermoeidheid zoals bij personen met CVS of QFS waar vermoeidheid een voorwaarde/criteria is voor het stellen van de diagnose (Figuur 1.3, Tabellen 1.3 en 1.4). Verder rapporteren steekproeven die patiënten uit de 2^e of 3^e lijn beschrijven een hoger percentage personen met ernstige vermoeidheid zoals bv. bij COPD, astma, sarcoïdose, EDS, RA, nierfalen met nierdialyse, OA, spierdystrofie, MELAS, functionele motorische stoornis, POTS, etc. (Tabellen 1.3 en 1.5).

Tabel 1.5 Ernstige vermoeidheid in steekproeven met personen met een chronische aandoening

	# Steekproeven	# Proefpersonen	% ernstige vermoeidheid
Vermoeidheidssyndromen			
CVS	41	2584	93° - 100
QFS	5	320	85 - 100
Respiratoire aandoeningen			
Astma	2	900	63 * - 90 *
COPD	5	1676	24 - 75 *
IPF	1	37	53 *
Sarcoïdosis	3	153	47 - 69 *
Reumatologische aandoeningen			
OA	2	378	47 - 56
RA	2	351	42 - 52
Bindweefselaandoeningen			
EDS	2	289	77 - 88
Infectieziekten			
Chronische Q-koorts	2	134	52 * - 56
Neurologische aandoeningen			
ALS	3	183	40* - 61
CVA	1	108	35 *
CPEO	1	28	68
Functionele motorische stoornis	1	181	78
HMSN-1A	2	192	24 # - 64
MD	6	619	34 - 86
FSDH	2	204	34 - 61
Myotone MD	3	380	66 - 86
OPMD	1	35	54
MELAS	1	72	60
MS	2	88	53 - 75
Myopathie	1	72	46 *
NA	1	87	37 *
Narcolepsie met kataplexie	1	80	63
THL	4	488	16 # - 53
Psychologische aandoeningen			
Andere *	1	753	45
Nefrologische en endocrinologische aandoeningen			
Bijnierschors hyperplasie	1	27	42
Bijnierschorsinsufficiëntie	3	81	42 - 50
CKD - dialyse	1	30	53
CKD - niertransplantatie	3	244	29 - 39
DM1	1	157	26
DM2	1	214	44
Andere aandoeningen			
DSD	3	120	20 * - 32 *
Intestinaal falen	2	158	63 * - 66 *

Tabel 1.5 Ernstige vermoeidheid in steekproeven met personen met een chronische aandoening, vervolg

	# Steekproeven	# Proefpersonen	% ernstige vermoeidheid
POTS	1	17	80°

De symbolen ^{*}, [°] en [#] verwijzen naar afkapwaarden voor vermoeidheid verschillend van 35 punten op de CIS-Fatigue nl. * = afkapwaarde: 36 punten, ° = afkapwaarde: 37 punten en # = afkapwaarde: 40 punten. Andere *: steekproef bevat proefpersonen met verschillende psychologische aandoeningen. Afkortingen: ALS = amyotrofe laterale sclerose, CIS-V(ermoeidheid) = Checklist Individuele Spankracht – subschaal subjectieve vermoeidheid, CKD = chronische nierziekte, COPD = chronisch obstructief longziekte, CPEO = chronische progressieve externe oftalmologie, CVA = cerebrovasculair accident, CVS = chronisch vermoeidheidssyndroom, DM1 = diabetes mellitus type 1, DM2 = diabetes mellitus type 2, DSD = geslachtontwikkelingsstoornis, EDS = syndroom van Ehlers-Danlos, FSHD = facioscapulohumerale MD, HSMN-1A = hereditaire motorische en sensorische neuropathie, IPF = idiopathisch longfibrose, MD = musculaire dystrofie, MELAS = mitochondriële encefalomyopathie, lactaatacidose en stroke (=beroerte)-achtige episodes, MS = multiple sclerose, NA = neuralgische amyotrofie, OA = osteoartrose, OPMD = Oculofaryngeale MD, POTS = posturaal orthostatisch tachycardie syndroom, QVS = Q-koorts vermoeidheidssyndroom, RA = reumatoïde artritis, THL = traumatisch hersenletsel, # = aantal.

1.4 Conclusie

De CIS-vermoeidheid is veelvuldig gebruikt in het onderzoek naar ernstige vermoeidheid in de algemene bevolking en bij personen met een chronisch ziekte. Ernstige vermoeidheid komt voor bij personen met en zonder een chronische aandoeningen. Echter rapporteren personen met een chronische ziekte in het algemeen een hogere mate van vermoeidheid. Dit resulteert in een hogere proportie van ernstige vermoeidheid in vergelijking met gezonde personen, ongeacht de chronische ziekte. Tevens vertoont niet iedereen die een chronische ziekte heeft klachten van ernstige vermoeidheid. Deze gegevens suggereren dat ernstige vermoeidheid niet of in beperkte mate gerelateerd is aan specifieke chronische ziekten. Dit zou mogelijk een onderbouwing kunnen zijn om te zoeken naar meer generieke (niet-ziekte-specifieke) behandelmethodes van ernstige vermoeidheid. De meeste studies hebben geen of beperkt melding gemaakt van de aanwezigheid van mogelijk relevante bijkomende aandoeningen, de zogenaamde comorbiditeiten. Dit betekent dat het mogelijk effect van multimorbiditeit niet kan worden bepaald aan de hand van dit literatuuronderzoek.

Hoofdstuk 2

Ernstige vermoeidheid bij personen met één of meerdere chronische ziekten, een analyse van het Nederlandse LifeLines cohort

Samenvatting

Achtergrond

Ernstige vermoeidheid is een zeer belangrijk probleem bij personen met een chronische ziekte. Het is nog onbekend of personen met multimorbiditeit meer last hebben van ernstige vermoeidheid dan patiënten met slechts één chronische ziekte. Daarnaast is er nog weinig bekend over de oorzaken van vermoeidheid en dat maakt behandeling lastig. Deze analyses beantwoorden de volgende vragen: (1) wat is de prevalentie van ernstige vermoeidheid bij patiënten met en zonder verschillende chronische ziekten? (2) draagt multimorbiditeit bij aan het hebben van ernstige vermoeidheid? (3) wat zijn mogelijke oorzaken van ernstige vermoeidheid bij personen met chronische ziekten; zijn deze ziekte-specifiek of trans-diagnostisch?

Methodes

Er is gebruik gemaakt van het Nederlandse Lifelines cohort. Voor de huidige studie zijn de deelnemers meegenomen, waarbij er informatie beschikbaar was over vermoeidheid gemeten met de CIS-Vermoeidheid. Aanvullend werden de deelnemers gevraagd om te duiden welke chronische ziekten zij hadden. Daarnaast zijn verschillende factoren die mogelijk gerelateerd zijn aan vermoeidheid in kaart gebracht.

Voornaamste resultaten

Het gebruikte cohort bestond uit 78363 personen met ($n=31039$) en zonder ($n=47324$) één of meerdere chronische ziekten. Personen met één of meerdere chronische ziekten scoorden hoger op de CIS-Vermoeidheid vragenlijst (25 ± 12 versus 21 ± 11 punten; p -waarde < 0.001) en ervoeren vaker ernstige vermoeidheid (23% versus 15% ; p -waarde $= 0.001$), in vergelijking met mensen zonder een chronische ziekte. De prevalentie van ernstige vermoeidheid varieerde tussen de chronische ziekten van 27% tot 55% . De kans op het hebben van ernstige vermoeidheid werd groter naarmate het aantal chronische ziekten toenam. Personen met één chronische ziekte hadden 1.6 keer vaker kans op het hebben van ernstige vermoeidheid in vergelijking met mensen zonder een chronische ziekte, terwijl personen met 2 chronische ziekten een kans hadden van 2.6, 3 chronische ziekten 3.8 en 4 ziekten 5.5.

Conclusies

Ernstige vermoeidheid is een veelvoorkomend symptoom bij patiënten met een chronische ziekte. Bovendien vergroot het hebben van meerdere chronische ziekten (multimorbiditeit) de kans op het hebben van ernstige vermoeidheid aanzienlijk. Tevens laat de huidige studie zien dat verschillende factoren trans-diagnostisch gerelateerd zijn aan vermoeidheid.

2.1 Achtergrond

Ernstige vermoeidheid is een zeer belangrijk en onderbelicht probleem bij personen met een chronische ziekte. Het beperkt patiënten in hun dagelijks leven, leidt tot een hogere ziektelast en heeft een grote invloed op de kwaliteit van leven (207). Bovendien neemt door de vergrijzing het aantal mensen met meerdere chronische ziekten tegelijkertijd, ook wel multimorbiditeit genoemd, toe. Het is nog onbekend of personen met multimorbiditeit meer last hebben van ernstige vermoeidheid dan patiënten met slechts één chronische ziekte.

Daarnaast is er nog weinig bekend over de oorzaken van vermoeidheid en dat maakt behandeling lastig. Eerdere onderzoeken laten zien dat ziekte specifieke factoren zoals schommelingen in de bloedsuikerspiegel bij patiënten met DM1 nauwelijks bijdragen aan de vermoeidheid (196). Het lijkt dus aannemelijk dat andere fysieke, psychologische en gedragsmatige factoren betrokken zijn bij het ontstaan van, en in stand houden van vermoeidheid bij patiënten met chronische ziekten. Hierbij zijn er mogelijk parallellen met andere chronische ziekten (208). Met andere woorden, de oorzaken van vermoeidheid kunnen wellicht worden gegeneraliseerd over verschillende chronische ziekten, ook wel trans-diagnostisch genoemd. Dit kan ertoe leiden dat toekomstige behandelmethoden voor vermoeidheid ingezet kunnen worden bij verschillende chronische ziekten.

Kortom, deze analyses beantwoorden de volgende vragen: (1) wat is de prevalentie van ernstige vermoeidheid bij patiënten met en zonder verschillende chronische ziekten? (2) draagt multimorbiditeit bij aan het hebben van ernstige vermoeidheid? (3) wat zijn mogelijke oorzaken van ernstige vermoeidheid bij personen met chronische ziekten; zijn deze ziekte-specifiek of trans-diagnostisch?

2.2 Methode

Er is gebruik gemaakt van Nederlandse data: het Lifelines Cohort (209-211). Lifelines is in 2006 begonnen als grootschalige prospectieve cohort studie onder ruim 167.000 inwoners van Noord-Nederland, om inzicht te krijgen in gezond ouder worden. Voor de huidige studie zijn alleen de deelnemers meegenomen, waarbij er informatie beschikbaar was over de primaire uitkomstmaat: vermoeidheid. Lifelines is goedgekeurd door de onafhankelijke METc van het Universitair Medisch Centrum Groningen.

De primaire uitkomstmaat –vermoeidheid- is gemeten met de CIS-Vermoeidheid (14). De CIS-Vermoeidheid bestaat uit 8 stellingen die gescoord worden op een zeven-puntenschaal. De score varieert tussen 8 en 56, waarbij een hogere score duidt op een hogere mate van ervaren vermoeidheid. Een score ≥ 35 punten op de CIS-Vermoeidheid wordt gehanteerd als afkappunt voor ernstige vermoeidheid (17).

Naast vermoeidheid werd de deelnemers gevraagd om aan de hand van een lijst aan te duiden welke chronische ziekten zij hadden. De lijst bestond uit de volgende 23 chronische

ziekten: migraine, epilepsie, MS, ziekte van Parkinson, CVA, hepatitis, levercirrose, bloedstollingstoornis, hypo- of hyperthyroïdie, DM1 en/of DM2, myocardinfarct, hartkleproblemen, longembolie, HF, ballonangioplastiek en/of bypassoperatie, chronische ontsteking van de keel en/of neusholtes, COPD, colitis ulcerosa, trombose, ziekte van Crohn, OA, RA en CKD.

Daarnaast zijn verschillende factoren die mogelijk gerelateerd zijn aan vermoeidheid in kaart gebracht. Voor het begrijpen van mogelijke determinanten van vermoeidheid is het belangrijk onderscheid te maken tussen factoren die iemand een grotere kans geven op het ontstaan van vermoeidheid (predisponerende factoren genoemd) en factoren die vermoeidheid in stand houden (geassocieerde factoren genoemd). Predisponerende factoren zijn meestal niet onderhevig aan veranderingen over de tijd (tijdsonafhankelijk), terwijl geassocieerde factoren wel kunnen veranderen in de loop der tijd (tijdsafhankelijk). De predisponerende factoren zijn: geslacht, educatieniveau (laag/middel/hog) en neurotische persoonlijkheidskenmerken (ja/nee) (212). De geassocieerde of in standhoudende factoren zijn: leeftijd, body mass index (BMI), tailleomtrek, hartslag in rust, bloeddrukwaarden, samenstelling van het huishouden (eenpersoonshuishouden/ echtpaar met óf zonder kinderen/eenouderhuishouden/overig), partner (ja/nee), aantal mensen dat in één huishouden woont, arbeidssituatie (ja/nee momenteel werkzaam) (213), rookstatus (ja/nee huidige roker), uitvoeren van sportactiviteiten (ja/nee) (214), pijn welke limiteert in het uitvoeren van dagelijkse activiteiten (ja/nee) en het hebben van een angststoornis of depressie (215).

De primaire uitkomstmaat vermoeidheid en de geassocieerde factoren zijn gemeten tijdens de eerste follow-up meting, welke ongeveer vijf jaar na de baselinemeting plaatsvond. Het wel/niet aanwezig zijn van chronische ziekten en de predisponerende factoren zijn bevraagd tijdens de baselinemeting, ervan uitgaande dat deze tijdsonafhankelijk zijn.

De data analyses zijn uitgevoerd met SPSS 25.0 (IBM, Armonk, NY, USA). De resultaten zijn gerapporteerd als gemiddelde \pm SD, mediaan en interkwartielbereik, of frequentie en percentage. General Linear Modelling (GLM) analyses zijn uitgevoerd om te onderzoeken of de factoren die mogelijk gerelateerd zijn aan vermoeidheid ziekte-specifiek of transdiagnostisch zijn. Daarnaast zijn logistische regressies uitgevoerd om de factoren te identificeren die de kans op het hebben van klinisch relevante, ernstige vermoeidheid doen toenemen/dalen. *A priori*, een p-waarde van <0.05 is als significant beschouwd.

2.3 Resultaten

2.3.1 Prevalentie van ernstige vermoeidheid

Het gebruikte cohort bestaat uit 78363 personen met ($n=31039$) en zonder ($n=47324$) één of meerdere chronische ziekten. Personen met één of meerdere chronische ziekten scoren

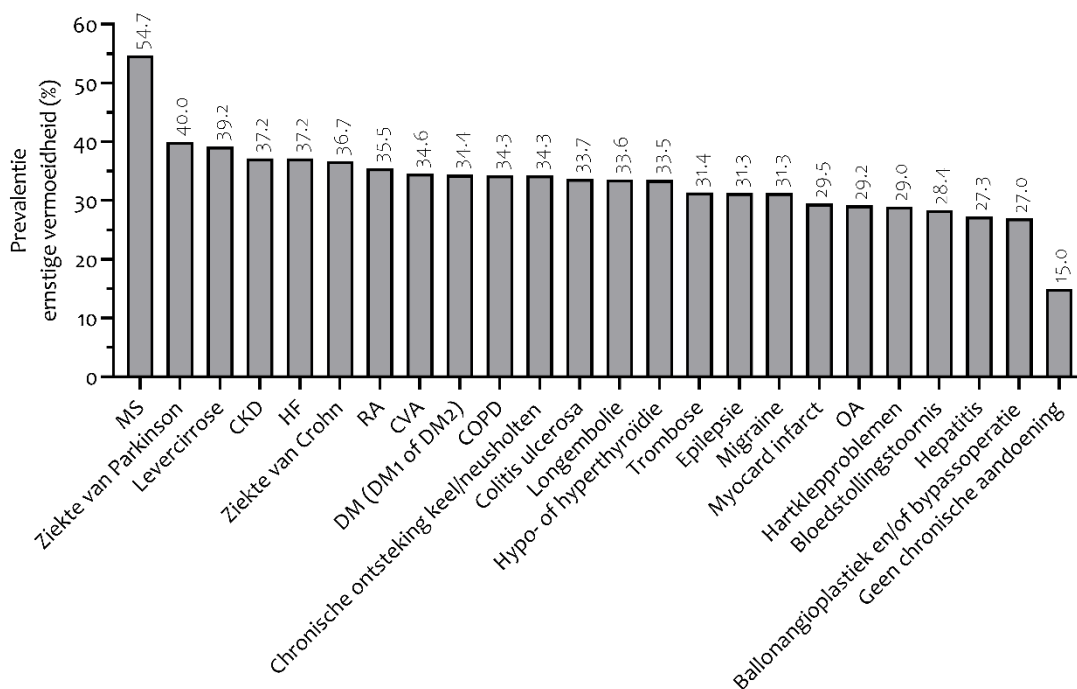
hoger op de CIS-Vermoeidheid vragenlijst (gemiddelde±SD: 25±12 versus 21±11 punten, significant verschillend (p-waarde <0.001)) en ervaren vaker ernstige vermoeidheid (23% versus 15%, significant verschillend (p-waarde=0.001)), in vergelijking met mensen zonder een chronische ziekte.

2.3.2 Impact van multimorbiditeit op vermoeidheid

De prevalentie van ernstige vermoeidheid varieerde tussen de chronische ziekten van 27% tot 55%. Mensen met MS ervaren de meest ernstige vermoeidheid (55%), gevolgd door individuen met de ziekte van Parkinson (40%) en levercirrose (39%) (Figuur 2.1).

Daarnaast wordt de kans op het hebben van ernstige vermoeidheid groter naarmate het aantal chronische ziekten toeneemt. Zo hebben mensen met één chronische ziekte 1.6 keer vaker kans op het hebben van ernstige vermoeidheid in vergelijking met mensen zonder een chronische ziekte, terwijl personen met 2 chronische ziekten een kans hebben van 2.6, 3 chronische ziekten 3.8 en 4 ziekten 5.5.

Figuur 2.1 Prevalentie ernstige vermoeidheid bij chronische ziekten



Afkortingen: MS = Multiple Sclerosis; CKD = chronisch nierziekte; HF = hartfalen; RA = Reumatoïde artritis; CVA = Cerebrovasculair accident; DM1 = diabetes mellitus type 1; DM2 = diabetes mellitus type 2; COPD = Chronisch obstructieve longziekte; OA = Osteoartrose.

2.3.2 Factoren die bijdragen aan vermoeidheid

GLM analyses zijn uitgevoerd om te onderzoeken welke factoren gerelateerd zijn aan vermoeidheid en of deze factoren ziekte-specifiek of trans-diagnostisch zijn. De volgende factoren lieten geen interactie effect zien met het type chronische ziekte (maar lieten wel een significante relatie zien met vermoeidheid): vrouwelijke geslacht, lager educatieniveau, eenouderhuishouden, roken, aanwezigheid van angst- en/of depressieve stoornis, pijn welke limiteert in het uitvoeren van dagelijkse activiteiten, niet sporten in de vrije tijd, lagere leeftijd, hoger BMI, een hogere hartslag in rust, hogere scores voor neurotische persoonlijkheidskenmerken (Tabel 2.1, model B en C). De afwezigheid van een interactie-effect suggereert dat deze factoren trans-diagnostische factoren zijn voor vermoeidheid.

Tevens zijn binomiale logistische regressies uitgevoerd om de factoren te identificeren die de kans op het hebben van klinisch relevante, ernstige vermoeidheid doen toenemen/dalen. Uit de modellen blijkt dat vergelijkbare factoren gerelateerd zijn aan klinisch relevante, ernstige vermoeidheid. Rookstatus was niet geassocieerd met ernstige vermoeidheid, terwijl momenteel niet werken en lagere diastolische bloeddruk wel gerelateerd waren aan ernstige vermoeidheid. Daarnaast hadden hoger opgeleide personen in het logistische regressie model meer kans op het ervaren van ernstige vermoeidheid, in tegenstelling tot het GLM model waar lager opgeleide personen meer vermoeidheid ervaren (Tabel 2.2).

2.4 Conclusie

De huidige studie heeft de prevalentie van ernstige vermoeidheid bestudeerd in een grote steekproef van personen met één of meerdere chronische ziekten die deelnamen aan een populatieonderzoek, alsook individuen zonder een chronische ziekte. Er kan gesteld worden dat ernstige vermoeidheid een veelvoorkomend symptoom is bij patiënten met een chronische ziekte. Bovendien vergroot het hebben van meerdere chronische ziekten (multimorbiditeit) de kans op het hebben van ernstige vermoeidheid aanzienlijk; met elke extra chronische ziekte wordt de kans op het hebben van ernstige vermoeidheid vergroot met gemiddeld 1.3 (mate van waarschijnlijkheid). Tevens laat de huidige studie zien dat predisponerende factoren (factoren die iemand een grotere kans geven op het ontstaan van ernstige vermoeidheid en geassocieerde factoren (factoren die de ernstige vermoeidheid in stand houden) gerelateerd zijn aan ernstige vermoeidheid onafhankelijk van de onderliggende chronische ziekte. Dit pleit voor een ziekte-overstijgende aanpak van ernstige vermoeidheid bij chronisch zieken.

Tabel 2.1 De ziekte-specifieke of trans-diagnostische factoren van vermoeidheid

	Model A		Model B		Model C	
	F (df)	p-waarde	F (df)	p-waarde	F (df)	p-waarde
Specifieke chronische ziekte*	10.660 (14)	<0.001	2.567 (14)	0.001	0.814 (14)	0.655
Geslacht			7.539 (1)	0.006	0.909 (1)	0.340
Opleidingsniveau			34.694 (2)	<0.001	3.267 (2)	0.038
Samenstelling van het huishouden			7.286 (4)	<0.001	0.330 (4)	0.858
Partner			0.964 (1)	0.326	1.986 (1)	0.159
Arbeidssituatie			2.182 (1)	0.140	3.514 (1)	0.061
Rookstatus			5.228 (1)	0.022	0.266 (1)	0.606
Depressie			324.275 (1)	<0.001	64.908 (1)	<0.001
Angst			434.870 (1)	<0.001	53.645 (1)	<0.001
Pijn welke limiteert in het uitvoeren van dagelijkse activiteiten			394.341 (1)	<0.001	66.264 (1)	<0.001
Sport			302.561 (1)	<0.001	64.434 (1)	<0.001
Leeftijd			225.963 (1)	<0.001	46.319 (1)	<0.001
BMI			108.504 (1)	<0.001	15.192 (1)	<0.001
Diastolische bloeddruk			2.607 (1)	0.106	2.446 (1)	0.118
Hartslag in rust			22.245 (1)	<0.001	20.845 (1)	<0.001
Neurotische persoonlijkheidskenmerken			865.091 (1)	<0.001	148.417 (1)	<0.001
Aantal mensen dat in één huishouden wonen			1.486 (1)	0.223	1.725 (1)	0.189
Disease x Geslacht					0.923 (14)	0.532
Disease x Opleidingsniveau					1.049 (28)	0.395
Disease x Samenstelling van het huishouden					0.935 (54)	0.610
Disease x Partner					0.950 (13)	0.499
Disease x Arbeidssituatie					1.351 (14)	0.168
Disease x Rookstatus					1.343 (14)	0.173
Disease x Depressie					1.834 (14)	0.029
Disease x Angst					1.785 (14)	0.035
Disease x Pijn welke limiteert in het uitvoeren van dagelijkse activiteiten					1.015 (14)	0.435
Disease x Sport					0.362 (14)	0.985
Disease x Leeftijd					1.087 (14)	0.364
Disease x BMI					1.060 (14)	0.390
Disease x Diastolische bloeddruk					1.364 (14)	0.162
Disease x Hartslag in rust					1.505 (14)	0.100
Disease x Neurotische persoonlijkheidskenmerken					0.741 (14)	0.734
Disease x Aantal mensen dat in één huishouden woont					0.506 (14)	0.931

*De factor "specifieke chronische ziekte" bestaat uit 15 categorieën (elke categorie geeft een specifieke ziekte weer, geen intrinsieke volgorde). Model A: onderzoekt de impact van de factor "type chronische ziekte" op de ernst van de vermoeidheid. Model B: evalueert de impact van de factor "type chronische ziekte" en de predisponerende/geassocieerde factoren op de ernst van vermoeidheid. Model C: onderzoekt de impact van de factor "type chronische ziekte", de predisponerende/geassocieerde factoren en de interactie-effecten op de ernst van de vermoeidheid. Afkortingen: df = degrees of freedom (NL = vrijheidsgraden), BMI = body mass index; p-waarde is een maat voor de waarschijnlijkheid dat het gevonden resultaat van dit onderzoek berust op toeval.

Tabel 2.2 Factoren die bijdragen aan ernstige vermoeidheid

	OR [95%BI]	p-waarde
Populatie*	1.62 [1.49-1.76]	<0.001
Geslacht	1.10 [1.00-1.20]	0.05
Leeftijd	0.98 [0.97-0.98]	<0.001
Aantal mensen dat in één huishouden woont	0.96 [0.90-1.02]	0.20
Opleidingsniveau - midden	1.14 [1.01-1.28]	0.03
Opleidingsniveau - hoog	1.35 [1.19-1.54]	<0.001
Partner	0.99 [0.67-1.45]	0.94
BMI	1.04 [1.03-1.05]	<0.001
Diastolische bloeddruk	1.00 [0.99-1.00]	0.02
Hartslag in rust	1.01 [1.01-1.01]	<0.001
Arbeidssituatie	0.83 [0.76-0.91]	<0.001
Rookstatus	1.07 [0.96-1.18]	0.23
Neurotische persoonlijkheidskenmerken	1.13 [1.12-1.15]	<0.001
Depressie	3.88 [3.28-4.59]	<0.001
Angst	2.94 [2.61-3.31]	<0.001
Sport	0.58 [0.54-0.63]	<0.001
Pijn welke limiteert in het uitvoeren van dagelijkse activiteiten	4.14 [3.59-4.78]	<0.001
Echtpaar met kinderen	0.87 [0.58-1.29]	0.48
Echtpaar zonder kinderen	1.03 [0.67-1.57]	0.91
Eenouderhuishouden	1.38 [1.10-1.72]	0.01
Andere huishoud composities	0.79 [0.57-1.09]	0.15

*Personen met één chronische ziekte versus meerdere chronische ziekten (multimorbidity). Afkortingen: BMI = Body Mass Index, OR = odds-ratio (Engels voor “mate van waarschijnlijkheid”, BI = betrouwbaarheidsinterval (interval waarbinnen verwacht wordt dat de werkelijke waarde ligt). P-waarde is een maat voor de waarschijnlijkheid dat het gevonden resultaat van dit onderzoek berust op toeval.

Hoofdstuk 3

Ernstige vermoeidheid bij personen met één of meerdere chronische ziekten, een digitale vragenlijst onder de achterban van de Samenwerkende Gezondheidsfondsen

Samenvatting

Achtergrond

Ernstige vermoeidheid komt regelmatig voor bij personen met één of meerdere chronische ziekten (hoofdstukken 1 en 2). Een analyse van de prevalentie van ernstige vermoeidheid bij de achterban van de deelnemende gezondheidsfondsen ontbreekt en zou een aanvullend inzicht kunnen geven betreffende het klinisch en wetenschappelijk belang van ernstige vermoeidheid voor betreffend fonds.

Methode

Een digitale vragenlijst is opgesteld waarbij de aanwezigheid van ernstige vermoeidheid werd gemeten op basis van de CIS-Vermoeidheid score ≥ 35 punten, alsook de mate van mentale en fysieke vermoeidheid werd nagevraagd.

Voornaamste resultaten

In totaal hebben 3682 personen (77.7% vrouwen) de digitale vragenlijst aangaande vermoeidheid vrijwillig ingevuld. Ongeveer twee-derde van de respondenten had ernstige vermoeidheid. Lichamelijk uitputting en mentale uitputting kwamen veelvuldig gezamenlijk voor. Vermoeidheid werd in 54% van de respondenten niet of nauwelijks besproken met de arts.

Conclusies

Ernstige vermoeidheid komt veelvuldig voor bij de achterban van de deelnemende gezondheidsfondsen. Hierbij valt op dat fysieke vermoeidheid en mentale vermoeidheid veelal samen, maar ook apart kunnen voorkomen. Daarnaast dienen zorgverleners vermoeidheid toe te voegen aan hun anamnese zodat dit meer aandacht krijgt in de zorg voor chronisch zieken.

3.1 Achtergrond

Ernstige vermoeidheid komt regelmatig voor bij personen met één of meerdere chronische ziekten (hoofdstukken 1 en 2). Een directe analyse van het voorkomen van ernstige vermoeidheid bij de achterban van de deelnemende gezondheidsfondsen ontbreekt en zou een aanvullend inzicht kunnen geven betreffende het klinisch en wetenschappelijk belang van ernstige vermoeidheid.

3.2 Methode

Een digitale vragenlijst is er opgesteld waarbij de CIS-Vermoeidheid vragenlijst is gebruikt om de aanwezigheid van ernstige vermoeidheid (CIS-Vermoeidheid score ≥ 35 punten) alsook de mate van mentale en fysieke vermoeidheid vast te stellen. In de periode van 1 oktober 2020 tot 30 november 2020 hebben de deelnemende gezondheidsfondsen hun achterban opgeroepen om deel te nemen aan deze studie, die was goedgekeurd door de METc in Maastricht (METC-nummer 2019-1225).

3.3 Resultaten

3.3.1 Ernstige vermoeidheid

In totaal hebben 3682 personen (77.7% vrouwen) de digitale vragenlijst aangaande vermoeidheid vrijwillig ingevuld, waarbij de achterban van ReumaNederland het meest heeft gereageerd (n=1626 respondenten). Ongeveer twee-derde van de respondenten had ernstige vermoeidheid (Tabel 3.1). Dit percentage ligt hoger in vergelijking met de resultaten zoals beschreven in hoofdstuk 2. Dit heeft mogelijk te maken met een selectie bias: patiënten die zich meer vermoeid voelen zullen hoogstwaarschijnlijk eerder geneigd zijn om deel te nemen aan deze vragenlijst betreffende vermoeidheid via hun eigen gezondheidsfonds. Het percentage respondenten met ernstige vermoeidheid verschilde tussen de deelnemende gezondheidsfondsen (Figuur 3.1), waarbij het percentage het hoogste was onder respondenten van de ME/CVS Stichting, de Hersenstichting en de MLD stichting en het laagste bij respondenten van de Brandwondenstichting en de Nierstichting.

3.3.2 Vermoeidheid in de ochtend

Het merendeel van de respondenten rapporteerde dat men meestal niet uitgerust wakker wordt (Figuur 3.2).

3.3.3 Fysiek versus mentale vermoeidheid

In totaal rapporteerden 1232 respondenten dat zij zich lichamelijk uitgeput voelden, waarvan ook iets meer dan twee-derde van de respondenten aangaf zich mentaal

uitgeput te voelen (Figuur 3.3.A). Van de 1541 respondenten die zich mentaal uitgeput voelde, gaf 55% aan dat zij zich ook lichamelijk uitgeput voelden (Figuur 3.3.B).

Van de 1181 respondenten die zich lichamelijk in een slechte conditie voelden, had 66% ook het gevoel in een slechte mentale conditie te verkeren (Figuur 3.3.C). 1682 respondenten voelden zich mentaal in een slechte conditie met 46% overlap met een slechte fysieke conditie (Figuur 3.3.D).

De respondenten rapporteerden ook dat lichamelijk en/of mentale inspanning beide kunnen leiden tot een toename van de vermoeidheid (Figuur 3.4). Hierbij zijn echter de verschillen tussen de gezondheidsfondsen opvallend. Drie voorbeelden: 96% van de respondenten van het Prinses Beatrix Spierfonds geeft aan dat lichamelijk inspanning leidt tot meer vermoeidheid, terwijl dit percentage beduidend lager ligt (68%) na mentale inspanning. Deze percentages zijn omgedraaid bij de achterban van MIND: 42% rapporteerde een toename van vermoeidheid na lichamelijke inspanning, terwijl dit 88% was na mentale inspanning. Een soortgelijk patroon komt bijvoorbeeld ook terug bij de achterban van het Diabetes Fonds (42% meer vermoeid na lichamelijk inspanning t.o.v. 71% meer vermoeid na mentale inspanning).

3.3.4 Bespreken van vermoeidheid met de arts

Figuur 3.5 toont de verdeling van de respondenten op basis van hoe vaak ze vermoeidheid met hun behandelend arts bespreken. Meer dan de helft van de respondenten bespreekt vermoeidheid nooit, zelden of af en toe met de behandelend arts.

3.3.5 Behandeling van vermoeidheid

Slechts een beperkt deel van de respondenten geeft aan dat zij een door de arts voorgeschreven behandeling hebben gekregen ter vermindering van vermoeidheid (Figuur 3.6). Bij meer dan 40% van de respondenten die wel een behandeling kreeg voorgeschreven was er geen vermindering van de vermoeidheid.

Het percentage respondenten die zelf een methode heeft toegepast om vermoeidheid te verminderen ligt enigszins hoger ten opzichte van de voorgeschreven behandeling (Figuur 3.7). Echter, ook hier rapporteert meer dan 40% van de respondenten dat dit niet heeft geleid tot een vermindering van de vermoeidheid.

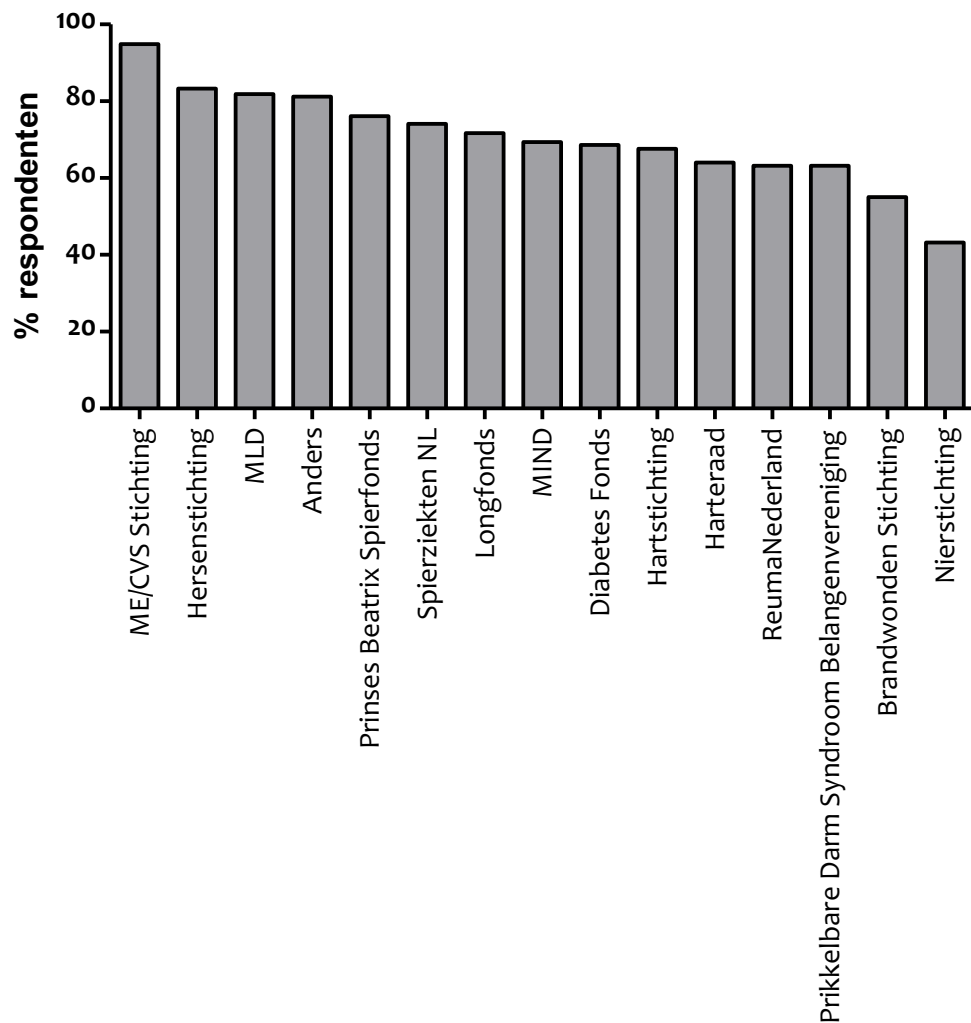
3.4 Conclusie

Ernstige vermoeidheid komt veelvuldig voor bij de achterban van de deelnemende gezondheidsfondsen. Hierbij valt op dat fysieke vermoeidheid en mentale vermoeidheid veelal samen voorkomen, maar ook apart kunnen voorkomen. Vermoeidheid wordt bij meer dan helft van de respondenten niet of nauwelijks besproken met de behandelend arts. Verder valt op dat vermoeidheid in beperkte mate wordt behandeld en dat de respondenten nadien vaak geen vermindering in vermoeidheid ervaren.

Tabel 3.1. Ernstige vermoeidheid bij chronisch zieken

	N (%)	m/v, n(%)*	Leeftijdsgroepen, n (%)							Ernstige vermoeidheid (≥35 punten), n (%)
			18-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	≥81	
Longfonds	138 (3.7)	50 (36.2) / 87 (63.0)	6 (4.3)	8 (5.8)	15 (10.9)	30 (21.7)	55 (39.9)	21 (15.2)	3 (2.2)	99 (71.7)
Hartstichting	429 (11.7)	94 (21.9) / 331 (77.2)	14 (3.3)	19 (4.4)	81 (18.9)	157 (36.6)	109 (25.4)	47 (11.0)	2 (0.5)	290 (67.6)
Nierstichting	125 (3.4)	78 (62.4) / 47 (37.6)	1 (0.8)	7 (5.6)	7 (5.6)	26 (20.8)	56 (44.8)	25 (20.0)	3 (2.4)	54 (43.2)
Diabetes Fonds	51 (1.4)	15 (29.4) / 36 (70.6)	16 (31.4)	9 (17.6)	9 (17.6)	8 (15.7)	7 (13.7)	2 (3.9)	-	35 (68.6)
Prinses Beatrix Spierfonds	46 (1.2)	6 (13.0) / 40 (87.0)	9 (19.6)	9 (19.6)	9 (19.6)	11 (23.9)	8 (17.4)	-	-	35 (76.1)
Spierziekten NL	170 (4.6)	58 (34.1) / 112 (65.9)	10 (5.9)	15 (8.8)	25 (14.7)	47 (27.6)	42 (24.7)	28 (16.5)	3 (1.8)	126 (74.1)
ReumaNederland	1626 (44.2)	324 (19.9) / 1299 (79.9)	28 (1.7)	73 (4.5)	198 (12.2)	436 (26.8)	574 (35.3)	290 (17.8)	27 (1.7)	1027 (63.2)
MLD Stichting	270 (7.3)	21 (7.8) / 249 (92.2)	59 (21.9)	60 (22.2)	71 (26.3)	57 (21.1)	19 (7.0)	4 (1.5)	-	221 (81.9)
Hersenstichting	24 (0.7)	5 (20.8) / 19 (79.2)	1 (4.2)	1 (4.2)	8 (33.3)	9 (37.5)	5 (20.8)	-	-	20 (83.3)
MIND	36 (1.0)	6 (16.7) / 30 (83.3)	9 (25.0)	8 (22.2)	7 (19.4)	9 (25.0)	2 (5.6)	1 (2.8)	-	25 (69.4)
Brandwonden Stichting	80 (2.2)	26 (32.5) / 54 (67.5)	10 (12.5)	14 (17.5)	22 (27.5)	13 (16.3)	16 (20.0)	5 (6.3)	-	44 (55.0)
Prikkelbare Darm Syndroom Belangenvereniging	19 (0.5)	2 (10.5) / 17 (89.5)	5 (26.3)	-	4 (21.1)	8 (42.1)	1 (5.3)	1 (5.3)	-	12 (63.2)
ME/CVS Stichting	198 (5.4)	28 (14.1) / 169 (85.4)	29 (14.6)	28 (14.1)	34 (17.2)	63 (31.8)	33 (16.7)	9 (4.5)	2 (1.0)	188 (94.9)
Harteraad	114 (3.1)	55 (48.2) / 59 (51.8)	2 (1.8)	5 (4.4)	14 (12.3)	34 (29.8)	36 (31.6)	22 (19.3)	1 (0.9)	71 (64.0)
Anders	356 (9.7)	44 (12.4) / 311 (87.4)	31 (8.7)	53 (14.9)	99 (27.8)	92 (25.8)	60 (16.9)	18 (5.1)	3 (0.8)	289 (81.2)
Totaal	3682	812 (22.1) / 2860 (77.7)	230 (6.2)	309 (8.4)	603 (16.4)	1000 (27.2)	1023 (27.8)	473 (12.8)	44 (1.2)	2538 (68.9)

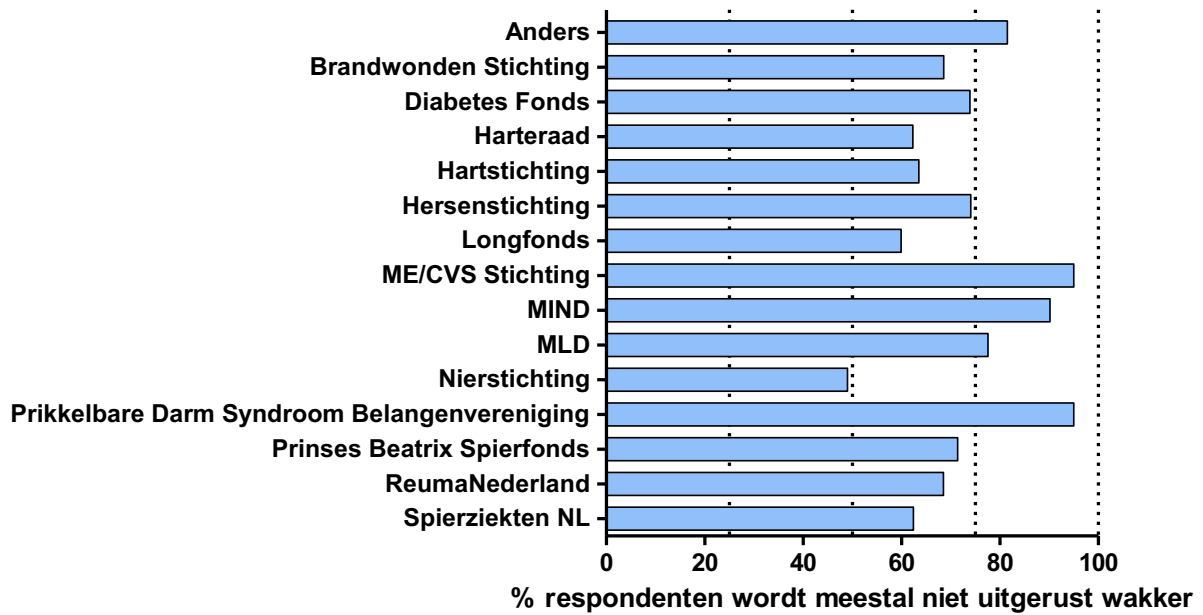
Figuur 3.1 Prevalentie van ernstige vermoeidheid per gezondheidsfonds



Legende figuur 3.1

Op de horizontale as staan de verschillende gezondheidsfondsen waarvan de achterban de vragenlijst heeft ingevuld. Op de verticale as staat het percentage respondenten weergegeven met ernstige vermoeidheid.

Figuur 3.2 Vermoeidheid in de ochtend

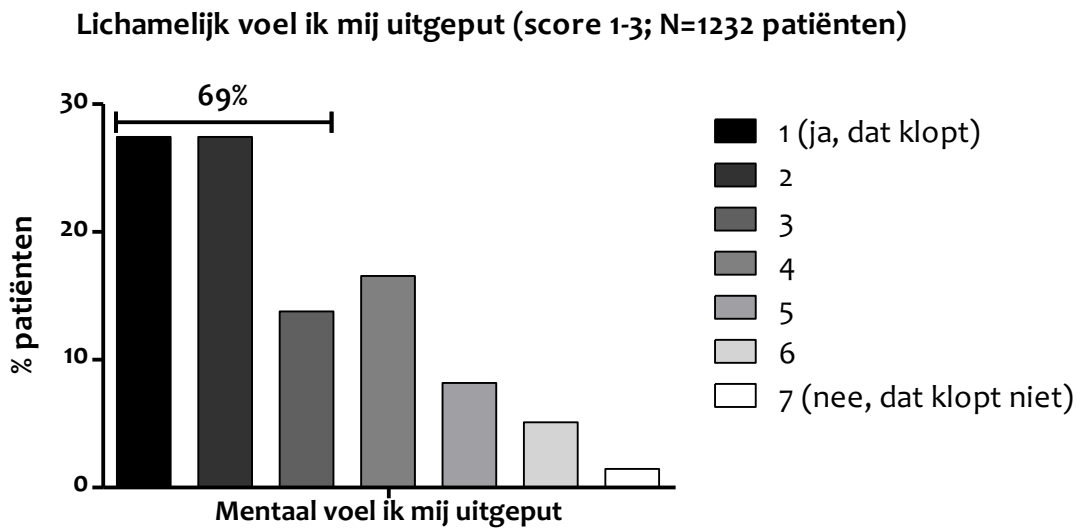


Legende figuur 3.2

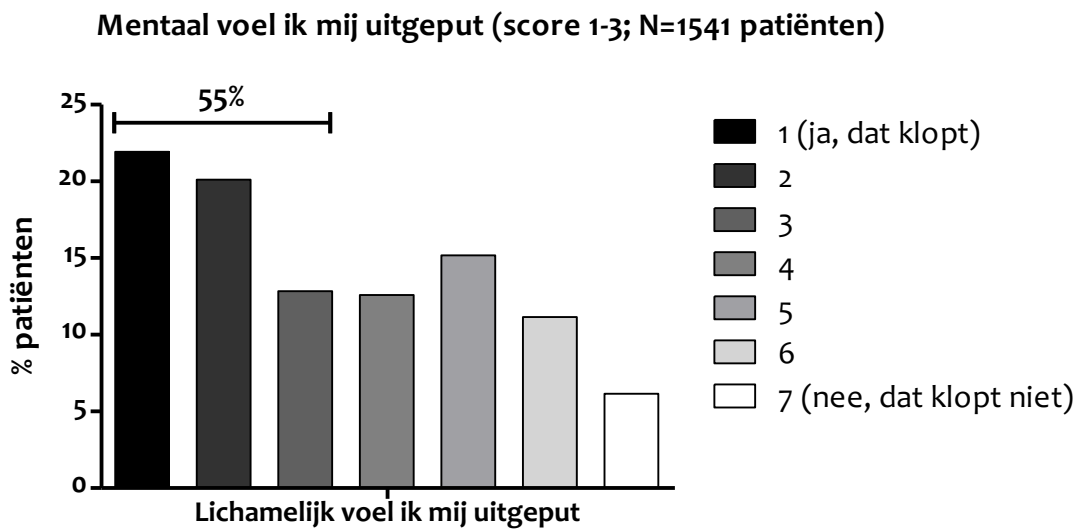
Op de horizontale as staat het percentage respondenten weergegeven die meestal niet uitgerust wakker wordt. Op de verticale as staan de verschillende gezondheidsfondsen waarvan de achterban de vragenlijst heeft ingevuld.

Figuur 3.3 Mentale en fysieke vermoeidheid

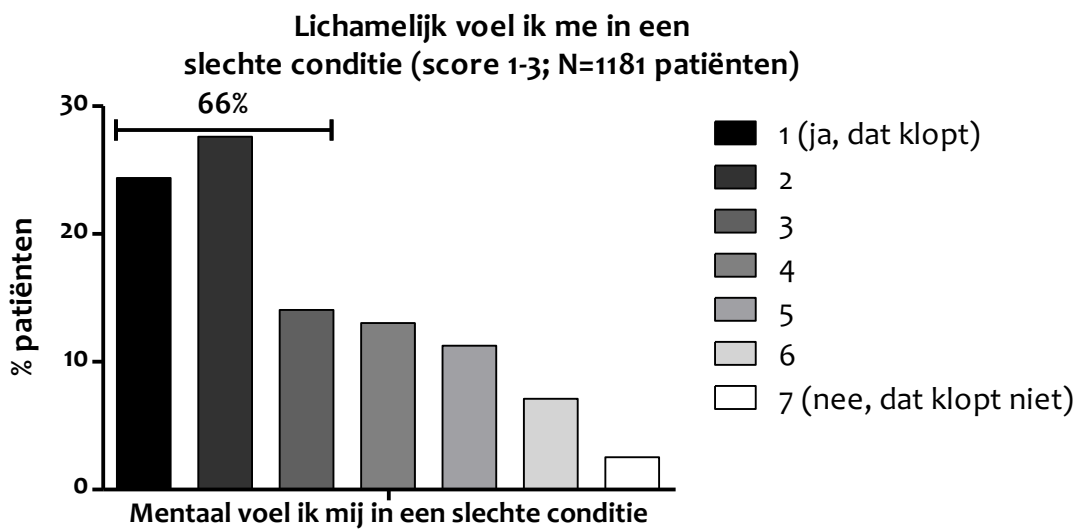
A.



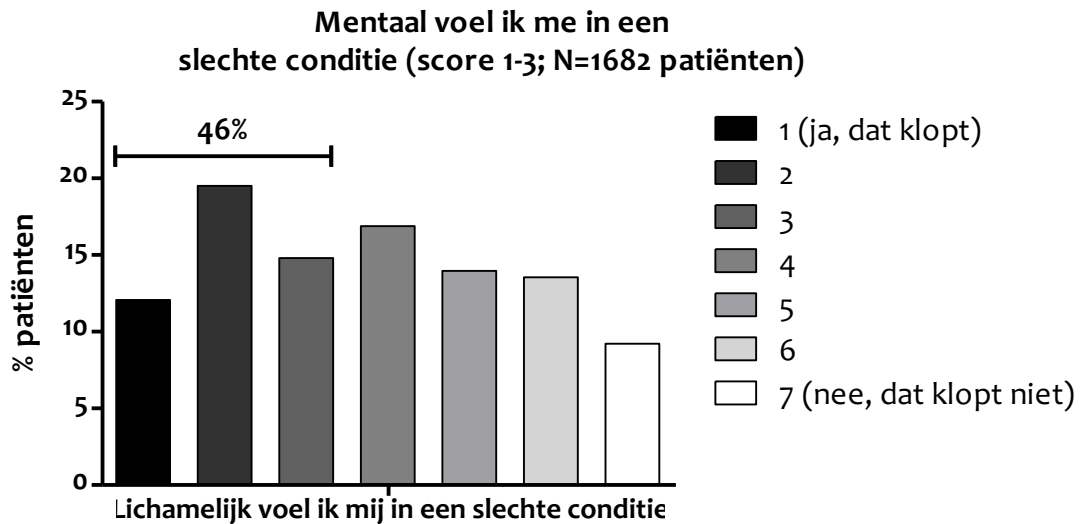
B.



C.



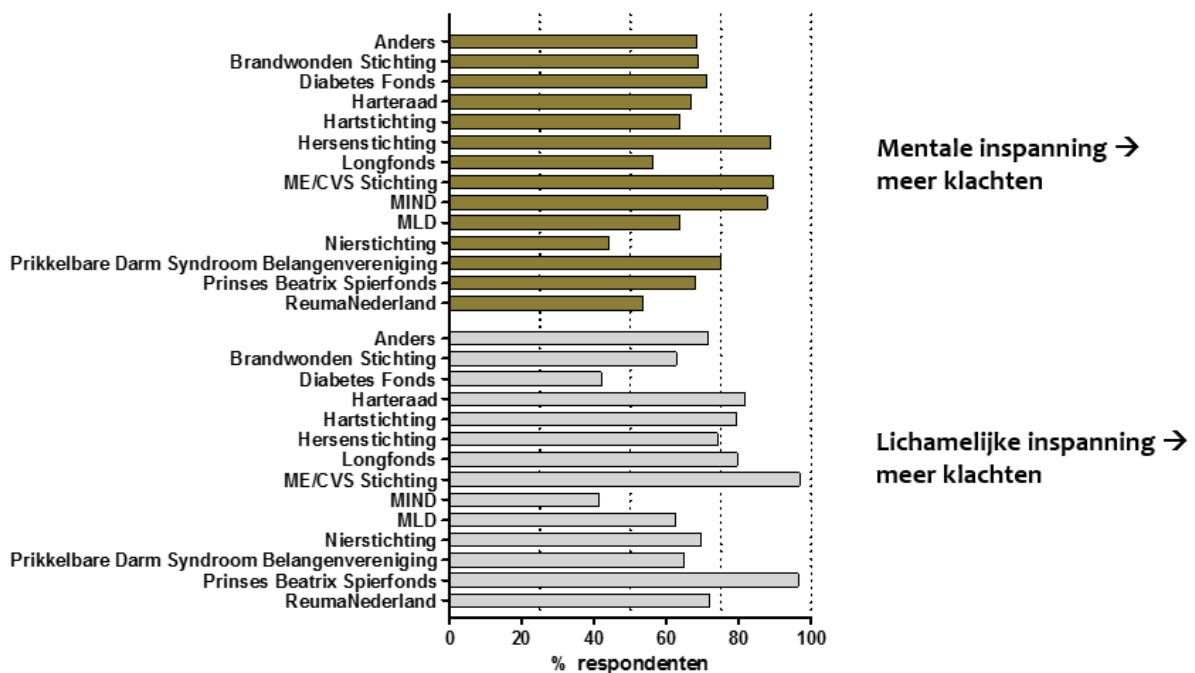
D.



Legende Figuur 3.3

Figuur A: van de 1232 respondenten die zich lichamelijk uitgeput voelen (= score 1-3 punten), geeft 69% aan dat zij ook mentaal uitgeput zijn (= score 1-3 punten). Figuur B: van 1541 respondenten die zich mentaal uitgeput voelen, geeft 55% aan dat zij ook fysiek uitgeput zijn. Figuur C: van de 1181 respondenten die zich lichamelijk is een slechte conditie voelt, geeft 66% aan dat zij ook mentaal in een slechte conditie voelen. Figuur D: van de 1682 respondenten die zich mentaal is een slechte conditie voelt, geeft 46% aan dat zij ook lichamelijk in een slechte conditie voelen.

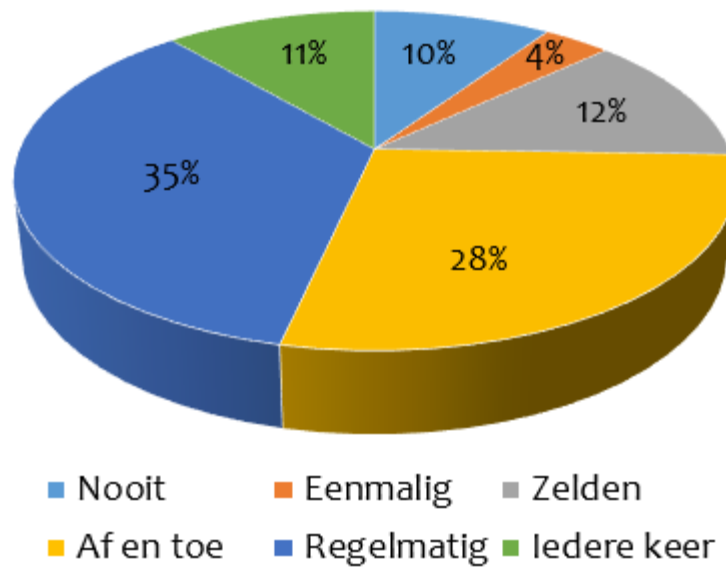
Figuur 3.4 De impact van lichamelijk en emotionele inspanning op vermoeidheid



Legende Figuur 3.4

Op de horizontale as staat het percentage respondenten weergegeven met een toename van vermoeidheid na mentale inspanning (bovenste panel, bruine balkjes) of na lichamelijke inspanning (onderste panel, grijze balkjes). Op de verticale as staan de verschillende gezondheidsfondsen waarvan de achterban de vragenlijst heeft ingevuld.

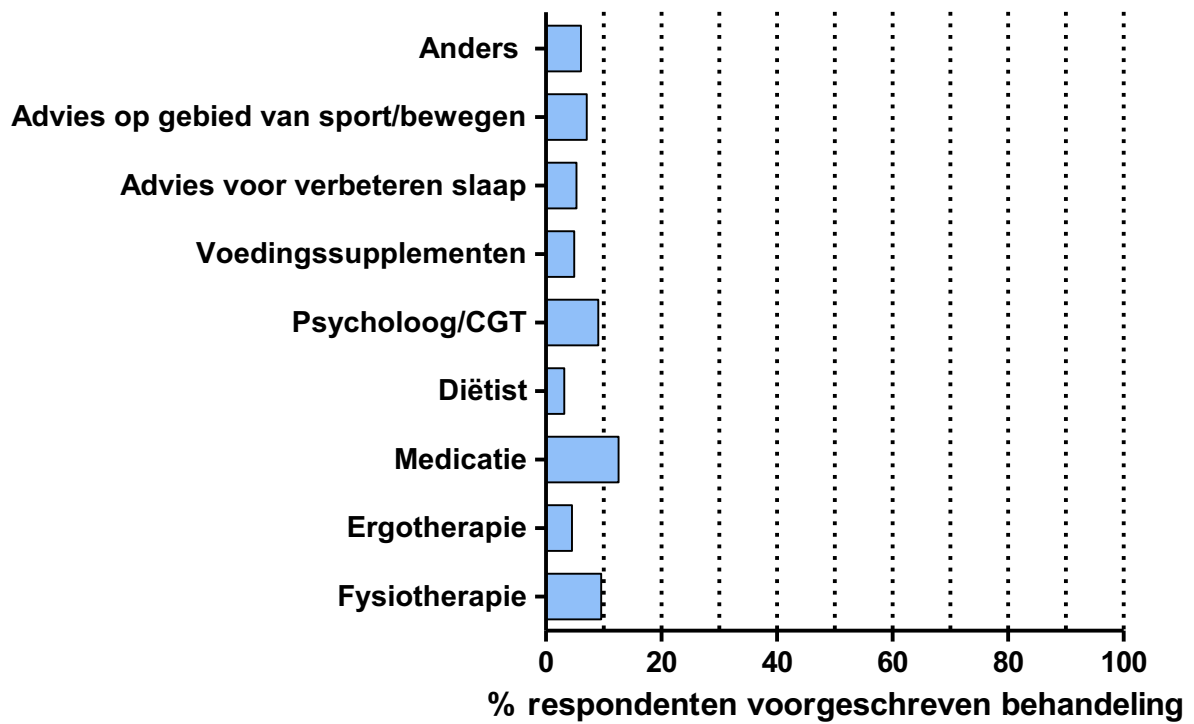
Figuur 3.5 Bespreken van vermoeidheid met de arts



Legende Figuur 3.5

Het percentage respondenten die nooit (10%), eenmalig (4%), zelden (12%), af en toe (28%), regelmatig (35%) of iedere keer (11%) vermoeidheid bespreekt met de behandelend arts.

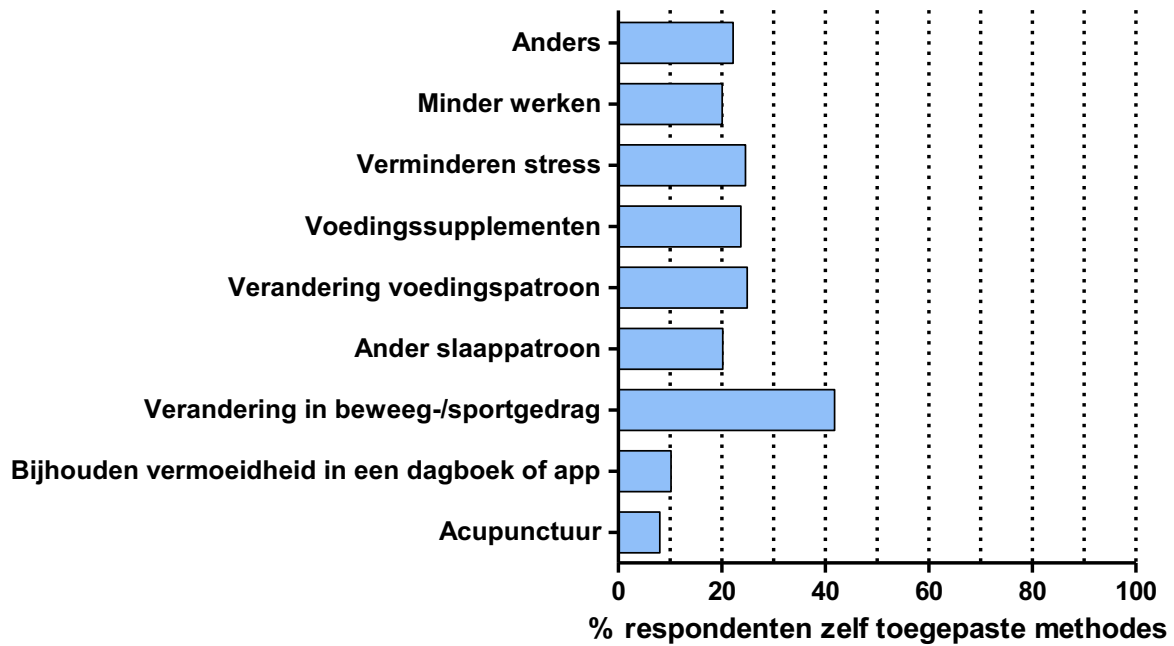
Figuur 3.6 Voorgeschreven behandeling tegen vermoeidheid



Legende Figuur 3.6

Op de horizontale as staat het percentage respondenten weergegeven die een behandeling is voorgeschreven door de behandelend arts tegen vermoeidheid. Op de verticale as staan de verschillende behandelingen.

Figuur 3.7 Zelf toegepaste methode tegen vermoeidheid



Legende Figuur 3.7

Op de horizontale as staat het percentage respondenten weergegeven die een methode zelf heeft toegepast tegen vermoeidheid. Op de verticale as staan de verschillende zelf toegepaste methodes.

Hoofdstuk 4.

Onderliggende determinanten van ernstige vermoeidheid bij chronische ziekten, een systematisch literatuuronderzoek

Samenvatting

Achtergrond

Vermoeidheid komt vaak voor bij personen met één of meerdere chronische ziekten, maar duidelijke onderliggende oorzaken zijn nog altijd onbekend. Het doel van dit systematische literatuuronderzoek was om inzicht te krijgen in welke determinanten van vermoeidheid bestudeerd zijn in chronische ziekten en of deze determinanten verschillen tussen ziektebeelden.

Methodes

Aan de deelnemende gezondheidsfondsen werd gevraagd om ziektebeelden aan te leveren voor nader onderzoek naar de oorzaken van vermoeidheid. Op basis van deze ziektebeelden is in PubMed systematisch gezocht naar relevante literatuur over de mogelijke oorzaken van ernstige vermoeidheid.

Voornaamste resultaten

De meeste literatuur in relatie tot mogelijk oorzaken van vermoeidheid was beschikbaar voor depressie, fibromyalgie, reumatoïde artritis, hartfalen, coronair lijden/ acuut coronair syndroom en niet-aangeboren hersenletsel. In vrijwel alle ziektebeelden werd vermoeidheid over het algemeen vaker gerapporteerd bij vrouwen. Vermoeidheid was geassocieerd met stemmingsstoornissen, pijn, angst, stress en slechte slaapkwaliteit. De associaties tussen vermoeidheid en biologische factoren zijn minder eenduidig.

Conclusies

Vele mogelijke oorzaken van vermoeidheid bij personen met een chronische ziekte zijn bestudeerd. Vermoeidheid lijkt vooral samen te hangen met psychosociale factoren en gedragsfactoren. Echter, het aantal longitudinale studies die mogelijk een oorzaak-gevolg relatie kunnen aantonen zijn slechts beperkt beschikbaar.

4.1 Achtergrond

Vermoeidheid komt vaak voor bij personen met één of meerdere chronische ziekten (zie onder meer hoofdstukken 1 t/m 3). Hoofdstuk 2 toont ook aan dat multimorbiditeit, het vrouwelijk geslacht, pijn welke limiteert in het uitvoeren van dagelijkse activiteiten of het hebben van een angststoornis of depressie de kans op ernstige vermoeidheid vergroot. Het doel van dit systematische literatuuronderzoek is om de bevindingen uit Hoofdstuk 2 te bevestigen en om ook eventuele andere determinanten van vermoeidheid bij personen met verschillende chronische ziekten te identificeren. Hiermee wordt getracht aangrijpingspunten te vinden voor bestaande en nieuwe behandelingen van vermoeidheid.

4.2 Methode

Aan de deelnemende gezondheidsfondsen werd gevraagd om ziektebeelden aan te leveren voor nader onderzoek naar de oorzaken van vermoeidheid. De reden hiervoor was om de opdracht vanuit ZonMW en SGF beheersbaar te houden en tevens voldoende inzicht te krijgen in ziekte-specifieke en generieke determinanten van ernstige vermoeidheid (zie Tabel 4.1 voor een overzicht van de geselecteerde ziekten). Op basis van deze ziektebeelden is de volgende zoekstrategie opgesteld om in PubMed beschikbare literatuur (tot en met november 2019) te vinden over de oorzaken van vermoeidheid:

((“fatigue” [MeSH]) OR (fatigue [tiab]) OR (exhaustion [tiab]) OR (tiredness [tiab])) NOT (“Fatigue syndrome, Chronic” [MeSH]) AND (DISEASE)

Voor ieder ziektebeeld werd de MeSH term gebruikt; indien dit minder dan 25 resultaten opleverde, dan werden artikelen gezocht op basis van benoeming in titel of samenvatting. Voor diabetes mellitus type I en II alsook voor niet-aangeboren traumatisch en niet-traumatisch hersenletsel is er gebruik gemaakt van een overkoepelende zoekstrategie waarbij bruikbare literatuur vervolgens is onderverdeeld naar de specifieke ziektebeelden.

Tabel 4.1 Aangeleverde ziektebeelden door de deelnemende gezondheidsfondsen en de bijbehorende zoektermen

Aangeleverde ziektebeelden door SGF	Zoektermen¹
Hartstichting	
Hartfalen	("heart failure" [MeSH])
Atriumfibrilleren	("atrial fibrillation" [MeSH])
Coronairlijden/Acuut coronair syndroom	("myocardial ischemia" [MeSH])
Diabetesfonds	
Diabetes type I	("diabetes mellitus" [MeSH])
Diabetes type II	
Longfonds	
COPD	("Pulmonary disease, chronic obstructive" [MeSH])
Astma	("Asthma" [MeSH])
Bronchiëctasieën	("Bronchiectasis" [Tiab])
ReumaNederland	
Reumatoïde artritis	("Arthritis, Rheumatoid" [MeSH])
Fibromyalgie	("Fibromyalgia" [MeSH])
Artrose	("Osteoarthritis" [MeSH])
Spierfonds	
Fascioscapulohumerale dystrofie	("Fascioscapulohumeral Muscular Dystrophy" [Tiab])
Myotone dystrofie	("Myotonic dystrophy" [MeSH])
Myasthenia gravis	("Myasthenia gravis" [MeSH])
Postpoliosyndroom	("Postpoliomyelitis syndrome" [MeSH])
Mitochondriële myopathie	("Mitochondrial myopathies" [MeSH])
Amyotrofische laterale sclerose	("Amyotrophic lateral sclerosis" [MeSH])
Maag lever darm stichting	
Niet-alcoholische leververvetting	("Non-alcoholic fatty liver disease" [Tiab] OR "NAFLD" [Tiab] OR "Non-alcoholic steatohepatitis" [Tiab] OR "NASH" [Tiab])
Inflammatoire bowel disease	("Inflammatory bowel diseases" [MeSH])
Prikkelbaar darmsyndroom en coeliakie	("Irritable bowel syndrome" [MeSH]) OR ("Celiac disease" [MeSH])
Hersenstichting	
NAH (THL en niet-THL)	("Brain injuries" [MeSH]) OR ("Stroke" [MeSH])
Parkinson	("Parkinson disease" [MeSH])
Dementie	("Dementia" [MeSH])

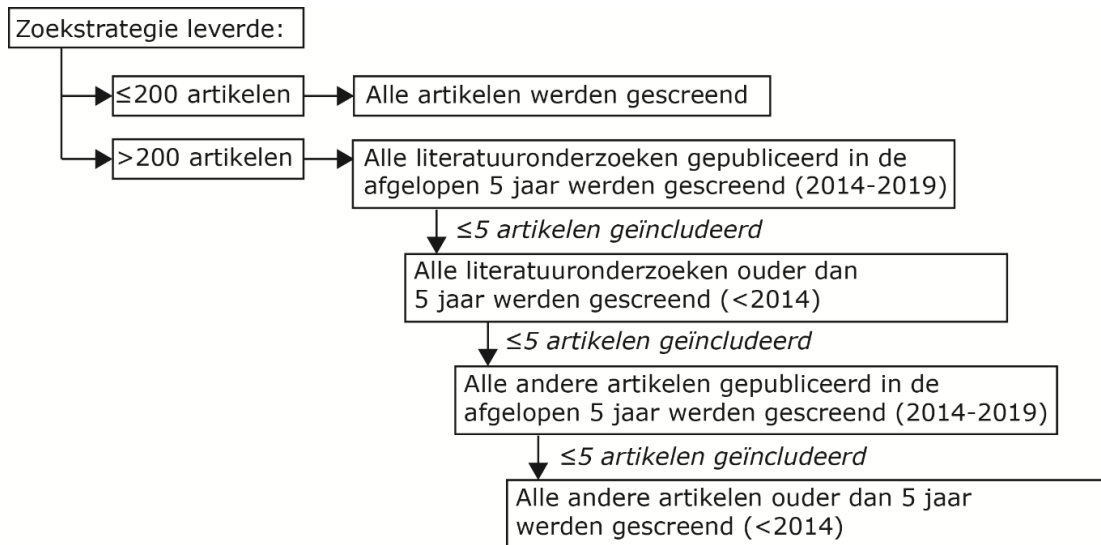
Tabel 4.1 Aangeleverde ziektebeelden door de Samenwerkende Gezondheidsfondsen en de bijbehorende zoektermen, vervolg

Aangeleverde ziektebeelden door SGF	Zoektermen ¹
Nierstichting	
Pre-dialyse	("Pre-dialysis" [tiab])
Dialyse	("Dialysis" [MeSH])
Transplantatie	("Kidney transplantation" [MeSH])
Brandwondenstichting	
Grote en diepere brandwonden	((("Burns" [MeSH]) OR ("post intensive care syndrome") OR (PICS))
Infectie van de brandwond	
IC opname door brandwond/inhalatie letsel	
MIND	
Depressie	("Depression" [MeSH]) OR ("Depressive disorder" [MeSH])

¹ Deze zoektermen werden gecombineerd met de volgende zoekstrategie in PubMed: ((("fatigue" [MeSH]) OR (fatigue [tiab]) OR (exhaustion [tiab]) OR (tiredness [tiab])) NOT ("Fatigue syndrome, Chronic" [MeSH])); Afkortingen: COPD, chronisch obstructieve longziekte; NAH, niet-aangeboren hersenletsel; NAFLD, Niet-alcoholische leververvetting; NASH, niet-alcoholische steatose hepatitis; SGF, samenwerkende gezondheidsfondsen; THL, traumatisch hersenletsel; IC, Intensive care.

De verzamelde literatuur werd vervolgens op basis van de regels beschreven in figuur 4.1 systematisch gescreend. Artikelen werden als bruikbaar gedefinieerd zodra er één of meerdere factoren werden beschreven die (mogelijk) geassocieerd waren met vermoeidheid.

Figuur 4.1 Stroomdiagram van de systematische literatuur screening.



Op basis van het studieopzet en de richting van de associatie zijn kleuren toegekend aan de factoren (zie Tabel 4.2). De studieopzet is in de volgende volgorde gerangschikt van sterk bewijs naar zwak bewijs: meta-analyses, systematische literatuuronderzoeken, niet-systematische literatuuronderzoeken, longitudinale studies, observationele studies en een cross-sectionele studies. Kleuren zijn gekenmerkt met rood voor positieve associaties met vermoeidheid (d.w.z. meer vermoeidheid) en groen voor negatieve associaties met vermoeidheid (d.w.z. minder vermoeidheid). Hoe donkerder de kleuren hoe meer bewijs er is voor de associatie. Verder toont oranje inconsistente associaties en grijs geen associatie. Bij geen kleur (blanco vlak) is de factor niet onderzocht in het desbetreffende ziektebeeld.

Tabel 4.2 Criteria voor richting van associatie en sterkte van bewijs

Zeer sterke positieve associatie	Meta-analyse / systematische literatuuronderzoek / ≥ 3 reviews / ≥ 5 cross-sectionele of observationele studies
Sterke positieve associatie	Literatuuronderzoek / longitudinale studie / ≥ 3 cross-sectionele of observationele studies
Positieve associatie	1 of 2 cross-sectionele of observationele studies
Niet-eenduidige associatie	Zowel positieve, negatieve en/of geen associatie op basis van meerdere studies en afhankelijk van het type studie*
Geen associatie	
Negatieve associatie	1 of 2 cross-sectionele of observationele studies
Sterke negatieve associatie	Literatuuronderzoek / longitudinale studie / ≥ 3 cross-sectionele of observationele studies
Zeer sterke negatieve associatie	Meta-analyse / systematische literatuuronderzoek / ≥ 3 reviews / ≥ 5 cross-sectionele of observationele studies
Niet onderzocht	

* Studieopzetten werden op basis van de volgende volgorde meegenomen: meta-analyses, systematische literatuuronderzoeken, niet-systematische literatuuronderzoeken, longitudinale studies, observationele studies en een cross-sectionele studies.

4.3 Resultaten

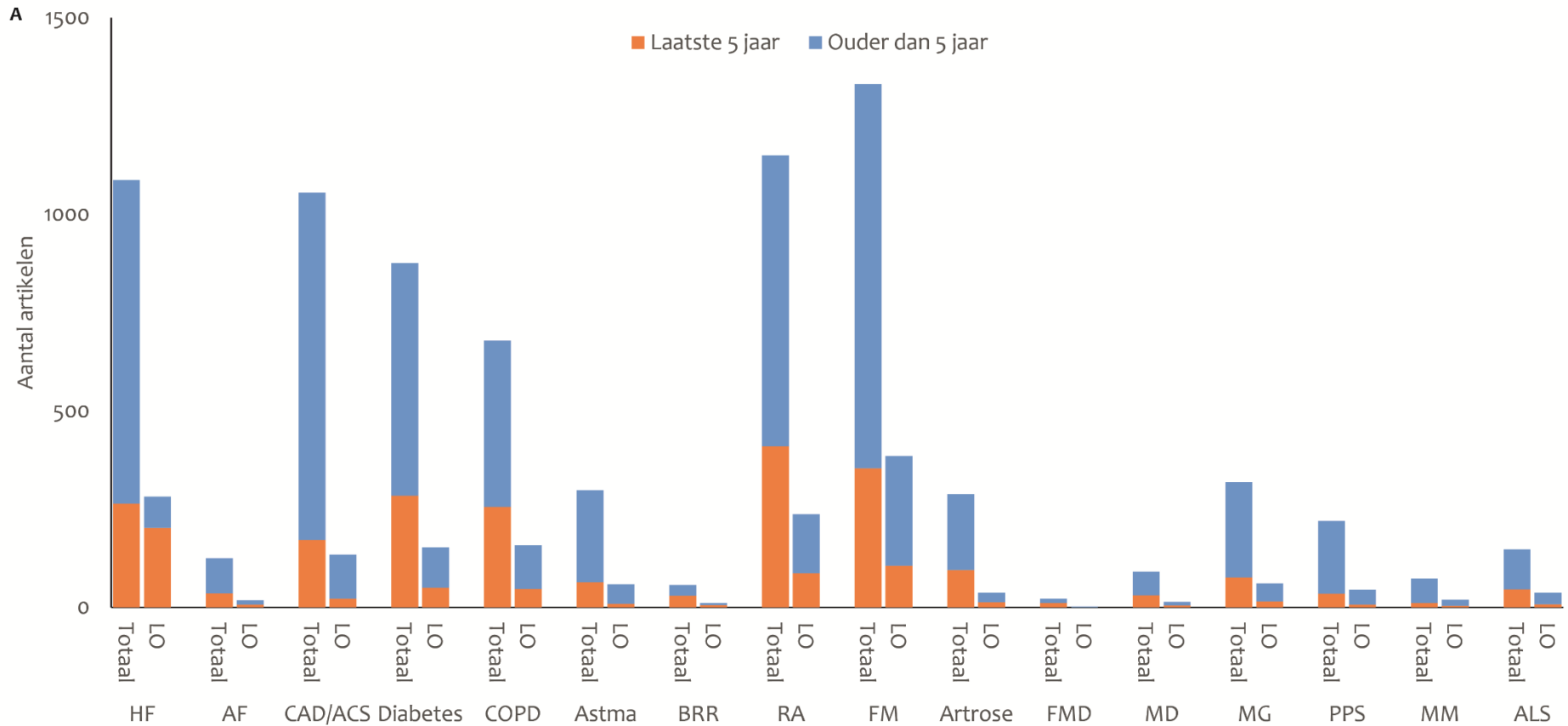
4.3.1 Aantal artikelen over vermoeidheid in chronische ziekten

Het aantal artikelen dat de zoekstrategie per ziektebeeld opleverde is te zien in Figuur 4.2. De meeste literatuur in relatie tot vermoeidheid was beschikbaar voor depressie, fibromyalgie, reumatoïde artritis (RA), hartfalen, coronair lijden/ acuut coronair syndroom (CAD/ACS) en niet-aangeboren hersenletsel (NAH) (meer dan 1000 artikelen). Artikelen aangaande vermoeidheid bij patiënten met pre-dialyse, fascioscapulohumerale dystrofie (FMD) en dialyse werd de minste literatuur gevonden (minder dan 50 artikelen). Van alle artikelen betrof 19.1% een literatuuronderzoek (meta-analyse, systematisch

literatuuronderzoek, niet-systematisch literatuuronderzoek, richtlijn of een redactioneel commentaar) en bleek 31.9% gepubliceerd te zijn in de afgelopen 5 jaar (2014-2019).

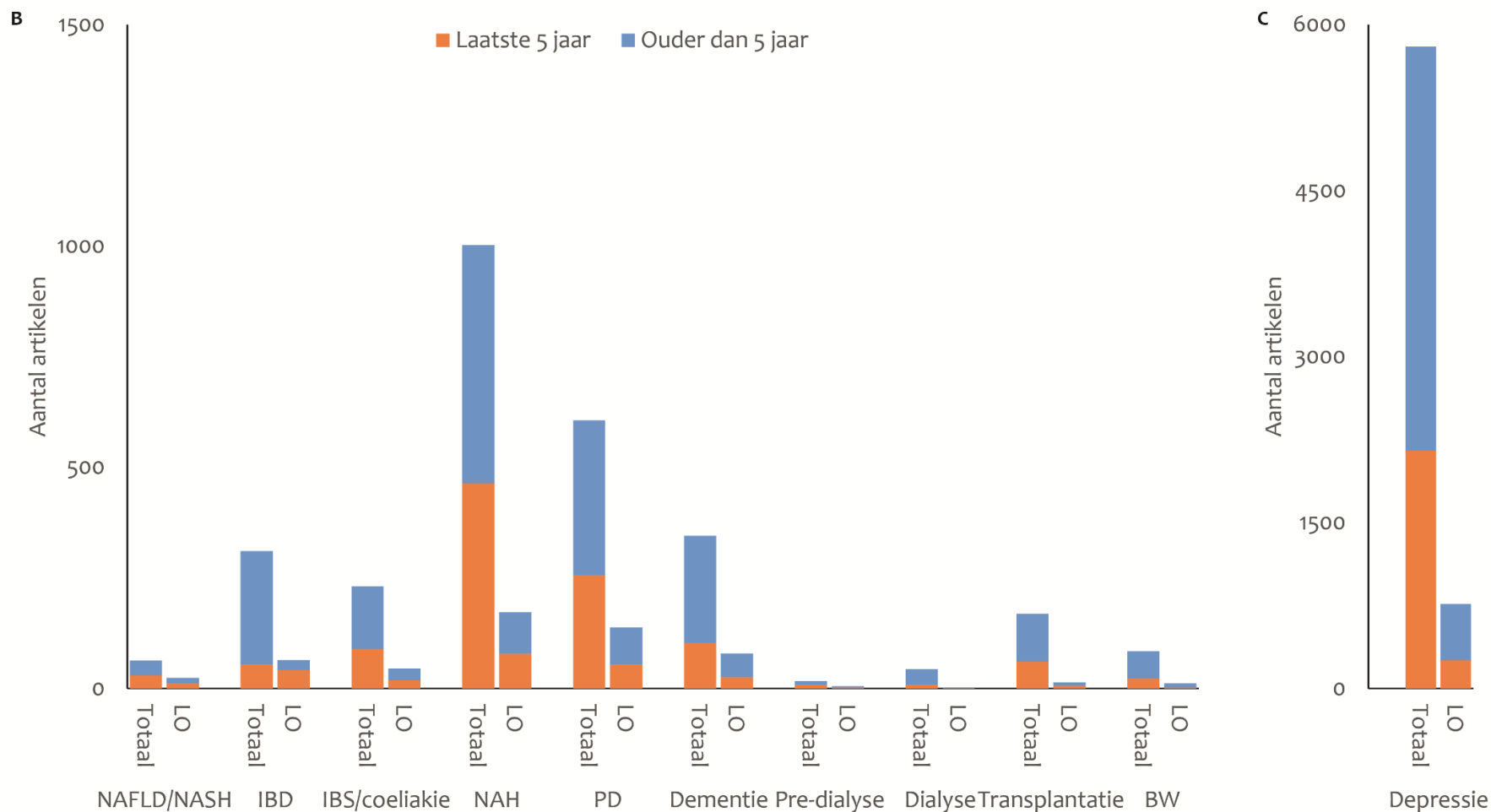
Na het screenen van de literatuur zijn bruikbare artikelen geïncludeerd op basis van het rapporteren van associaties, voorspellers of oorzaken van vermoeidheid (zie Tabel 4.3 voor details en referenties voor de geïncludeerde studies). Opvallend is dat het grootste deel van de geïncludeerde artikelen cross-sectionele of observationele studies betreft (44%), terwijl maar een klein deel van de artikelen gebaseerd is op een longitudinale studie (8%). Hierdoor is een oorzakelijk verband tussen de factoren en ernstige vermoeidheid moeilijk vast te stellen. Voor atriumfibrilleren, mitochondriële myopathie, dementie en pre-dialyse werden geen artikelen gevonden die determinanten van vermoeidheid onderzochten en voor depressie werden opvallend weinig bruikbare artikelen gevonden die associaties, voorspellers of oorzaken van vermoeidheid beschreven. Met name voor dementie en depressie is dit opvallend gezien de grote aantallen artikelen die de zoekstrategie opleverde. Echter bevatte deze literatuur met name artikelen over vermoeidheid bij verzorgers van mensen met dementie of bij mensen met depressie in de aanwezigheid van een andere (chronische) ziekte. Voor deze ziektebeelden is dus meer onderzoek nodig naar de oorzaken van vermoeidheid. De factoren waarvan de associatie met vermoeidheid onderzocht was zijn onderverdeeld in demografische, psychosociale, biologische, gedrags- en ziekte gerelateerde (inclusief andere ziektebeelden en medicatiegebruik) factoren. Onderstaand worden alleen de factoren die in meer dan 10 artikelen onderzocht zijn verder besproken (Figuur 4.3).

Figuur 4.1 Totaal aantal artikelen en literatuuronderzoeken (LO) gepubliceerd over vermoeidheid in chronische ziekte in de afgelopen 5 jaar en ouder



HF, hartfalen; AF, atriumfibrilleren; CAD, coronairlijden; ACS, acuut coronair syndroom; COPD, chronisch obstructieve longziekte; BRR, bronchiectasiën; FMD, fascioscapulohumerale dystrofie; MD, myotone dystrofie; PPS, postpoliosyndroom; MM, mitochondriële myopathie; ALS, amyotrofische laterale sclerose; LO, literatuuronderzoeken.

Figuur 4.1 Totaal aantal artikelen en literatuuronderzoeken (LO) gepubliceerd over vermoeidheid in chronische ziekte in de afgelopen 5 jaar en ouder, vervolg



NAFLD, niet-alcoholische leververvetting; NASH, niet-alcoholische steatose hepatitis; IBD, chronische darmontsteking; IBS, prikkelbare darm syndroom; NAH, niet-aangeboren hersenletsel; BW, brandwonden; LO, literatuuronderzoeken.

Tabel 4.3 Aantal artikelen en studie designs gescreend en geïncludeerd per ziektebeeld

Ziektebeelden	Gescreend	Geïncludeerd (MASL/LO/LS/OC)	Referenties
Hartfalen	343	8 (3/1/2/2)	(216-223)
Atriumfibrilleren	125	0	
CAD/ACS	284	8 (2/2/0/4)	(220, 224-230)
Diabetes Type I	387*	4 (2/1/0/1)	(231-234)
Diabetes Type II	387*	5 (0/1/0/4)	(231, 235-238)
COPD	367	10 (1/2/0/7)	(139, 221, 239-246)
Astma	298	2 (0/0/0/2)	(137, 247)
Bronchiëctasieën	57	3 (0/0/0/3)	(248-250)
Reumatoïde artritis	237	12 (3/8/0/1)	(251-262)
Fibromyalgie	633	8 (0/3/1/4)	(263-270)
Artrose	288	9 (0/0/1/8)	(151, 271-278)
FMD	22	3 (0/0/1/2)	(166, 279, 280)
Myotone dystrofie	91	5 (0/1/1/3)	(166, 169, 279, 281, 282)
Myasthenia gravis	319	5 (0/0/0/5)	(283-287)
PPS	220	8 (0/0/1/7)	(288-295)
MM	73	0	-
ALS	148	4 (0/1/2/1)	(296-299)
NAFLD/NASH	63	3 (0/1/0/2)	(300-302)
IBD	64	8 (3/4/0/1)	(303-310)
IBS/coeliakie	231	8 (2/0/0/6)	(311-318)
THL	172*	7 (1/6/0/0)	(319-325)
Beroerte	172*	11 (7/4/0/0)	(326-336)
Parkinson	138	10 (1/0/0/0)	(337-346)
Dementie	345	0	-
Pre-dialyse	17	0	-
Dialyse	44	9 (0/5/2/2)	(347-355)
Transplantatie	169	3 (0/1/0/2)	(195, 356, 357)
Brandwonden	84	3 (0/0/1/2)	(358-360)
Depressie	4381	4 (0/2/0/2)	(361-364)

* Voor Diabetes Type I en Type II alsook voor THL en beroerte is een overkoepelende zoekstrategie uitgevoerd (zie tabel 4.1). MASL, meta-analyse of systematisch literatuuronderzoek; LO, literatuuronderzoek; LS, longitudinale studie; OC, observationele studie of cross-sectionale studie; CAD, coronairlijden; ACS, acuut coronair syndroom; COPD, chronisch obstructieve longziekte; FMD, fascioscapulohumerale dystrofie; PPS, postpoliosyndroom; MM, mitochondriële myopathie; ALS, Amyotrofische laterale sclerose; NAFLD, niet-alcoholische leververvetting; NASH, niet-alcoholische steatose hepatitis; IBD, chronische darm ontsteking; PDS, prikkelbare darm syndroom, THL, traumatisch hersenletsel.

4.3.2 Associaties tussen vermoeidheid en demografische factoren

In vrijwel alle ziektebeelden zijn associaties tussen vermoeidheid en leeftijd en geslacht onderzocht. De associaties tussen vermoeidheid en leeftijd zijn inconsistent, maar vermoeidheid werd over het algemeen vaker gerapporteerd bij vrouwen. In het beperkte aantal studies waarin demografische factoren bestudeerd werden bij darmaandoeningen, beroerte en brandwonden bleek vermoeidheid vaak geassocieerd te zijn met werkeloosheid. Associaties met andere demografische factoren zoals opleidingsniveau, relatiestatus en ras zijn inconsistent.

4.3.3 Associaties tussen vermoeidheid en psychosociale factoren

Op basis van de criteria beschreven in Tabel 4.2 en de sterk rode kleur in Figuur 4.3, bleek vermoeidheid sterk geassocieerd te zijn met voornamelijk psychologische factoren. Veel bewijs is gevonden voor een positieve associatie tussen vermoeidheid en stemmingsstoornissen, pijn, angst en stress. Daarnaast is vermoeidheid sterk geassocieerd met een verminderde kwaliteit van leven. Een verminderde algemene en mentale gezondheid is ook geassocieerd met meer vermoeidheid.

4.3.4 Associaties tussen vermoeidheid en biologisch factoren

Associaties tussen vermoeidheid en biologische factoren zijn minder eenduidig dan de associaties met psychosociale factoren. Factoren als systemische inflammatie, body mass index (BMI) en beperkt fysiek functioneren zijn vaak onderzocht. Opmerkelijk is dat er vaak een positieve associatie is gerapporteerd tussen systemische inflammatie en vermoeidheid maar dat juist in de typische chronische ontstekingsziekten zoals reumatoïde artritis en IBD deze resultaten minder eenduidig zijn. Dit is mogelijk het gevolg van het grillige beloop van deze aandoeningen.

Overgewicht en een beperkt fysiek functioneren zijn positief geassocieerd met vermoeidheid. Er zijn alleen geen eenduidige associaties gevonden voor hemoglobine waarden in het bloed of anemie en er zijn geen associaties gevonden voor albumine levels in het bloed.

4.3.5 Associaties tussen vermoeidheid en gedragsfactoren

Er is een sterk bewijs gevonden voor een positieve associatie tussen slaapstoornissen of slechte slaap kwaliteit en vermoeidheid in veel chronische ziekten. Daarnaast is er sterk bewijs gevonden voor een positieve associatie tussen fysieke inactiviteit en vermoeidheid in veel chronische ziekten. Echter kunnen de gevonden studies voor beiden associaties geen uitsluitsel geven over de oorzaak-gevolg relatie; neemt de mate van vermoeidheid

toe naarmate men slecht slaapt of naarmate men inactief wordt, leidt vermoeidheid tot een slechtere slaapkwaliteit of fysieke inactiviteit, of is het een combinatie van beide? Een positieve associatie tussen vermoeidheid en roken werd alleen gevonden in IBD.

4.3.6 Associaties tussen vermoeidheid en ziekte-gerelateerde factoren, andere ziekten en medicatie

Voor iedere chronische ziekte waren verschillende andere ziekte-specifieke factoren onderzocht in relatie tot vermoeidheid. Ziekte-duur, ernst en activiteit zijn vaak onderzocht in relatie tot vermoeidheid in veel chronische ziekten, maar associaties waren vaak inconsistent of werden niet gevonden. Alleen in RA en IBD is een sterk positieve associatie gevonden tussen zelf-gerapporteerde ziekteactiviteit en vermoeidheid. Over het algemeen leek het hebben van één of meerdere comorbiditeiten inconsistent geassocieerd te zijn met de mate van vermoeidheid. Alleen voor diabetes type I en II en beroerte werd respectievelijk een positieve tot zeer sterk positieve associatie gevonden, terwijl voor de overige ziektebeelden inconsistente of geen associaties gevonden werden. Verder was kortademigheid het enige symptoom dat in meer dan 10 artikelen bestudeerd was, overige ziekte-specifieke factoren zijn minder vaak onderzocht en mogelijk minder te generaliseren over de verschillende ziektebeelden. Kortademigheid is met name onderzocht in hartfalen, COPD, astma en bronchiëctasiën en bleek positief geassocieerd te zijn met vermoeidheid.

Relaties tussen medicatiegebruik en vermoeidheid zijn onderzocht in vrijwel alle ziektebeelden met uitzondering van diabetes type I, bronchiectasiën, fibromyalgie, FMD, myotone dystrofie, ALS, NAFLD/NASH, PDS en transplantatie. De meeste studies onderzochten alleen ziekte-specifieke medicijnen, waardoor over het algemeen maar beperkt bewijs (weinig artikelen) is over de relatie tussen specifieke medicijnen en vermoeidheid. Associaties die onderzocht zijn, waren over het algemeen niet significant of controversieel. Alleen voor hormonale postmenopauzale therapie bij CAD/ACS werd een sterk negatieve associatie gevonden met vermoeidheid in één studie, terwijl sedativa, hypnotica en levodopa een sterk positieve associatie gevonden werd met vermoeidheid in respectievelijk beroerte en Parkinson.

4.4 Conclusies

Er is veel literatuur beschikbaar over vermoeidheid bij chronische ziekten. Veel verschillende determinanten zijn onderzocht in relatie tot vermoeidheid, maar longitudinale studies die oorzaak-gevolg relaties kunnen aantonen zijn beperkt (slechts 12 artikelen werden gevonden). Vermoeidheid hangt sterk samen met psychosociale factoren zoals stemmingsstoornissen, pijn, angst, stress en een verminderde kwaliteit van leven en is sterk positief geassocieerd met een verminderde slaapkwaliteit en fysieke inactiviteit.

Daarnaast lijkt vermoeidheid vaker voor te komen bij vrouwen en lijkt positief geassocieerd te zijn met systemische inflammatie.

Figuur 4.3 Associaties tussen vermoeidheid en demografische, psychosociale, biologische, gedrags- en ziekte-gerelateerde factoren.

Associatie is: Zeer sterk positief Zeer sterk negatief Niet-eenduidig
Sterk positief Sterk negatief Niet gevonden
Positief Negatief Niet onderzocht

	Hartfalen	CAD/ACS	Diabetes Type I	Diabetes Type II	COPD	Astma	Bronchiectasiën	RA	Fibromyalgie	Artrose	FMD	Myotone distrofie	Myasthenia gravis	PPS	ALS	NAFLD/NASH	IBD	IBS	THL	Beroerte	Parkinson	Dialyse	Transplantatie	Brandwonden	Depressie
Aantal geïncludeerde artikelen	8	8	4	5	10	2	3	13	8	9	3	5	5	8	4	3	8	8	7	11	10	9	3	3	4
Demografische factoren																									
Vrouw	4	3	2	2	2	1		3		4		2	4	5			2	5	5	3	4	6	1	3	2
Leeftijd	5	3	2	2	4	1		3	1	4	1	3	1	5			2	3	4	2	3	6		3	
Laag opleidingsniveau	2	1	2	2	1	1				1				2	1		2	2	3	2		1			
Werkloos	2		1	1	1	1			1					2			1	1	1	2		2		1	
Een partner hebben	2		2	2										2			1	1	1	2		1		1	
Blanke huidskleur	1	2								1								1				4		1	
Psychosociale factoren																									
Stemmingsstoornissen	5	4	3	2	3		1	8	2	4	1	3	5	2	3	1	6	4	6	6	7	4	3		
Pijn	1	3	2	1	1			8	4	5	2	3		3			2	3	6	3			1		
Angst	2	1	2		1		1	2	2	1			2				5	3	5	4	2	3			
Slechte kwaliteit van leven	1	1	2	2		1							3		1		4	3	1		1				
Stress	2	3						2	2		1			1			3	2	1						
Cognitieve klachten								1	2											3	4	3			
Slechte algemene gezondheid		2			1		1	2		1		1		1			1								
Slechte mentale gezondheid		2			1			1				1	1		1		2								1
Weinig sociale steun			1					3									2			1		2	1		

Figuur 4.3 Associaties tussen vermoeidheid en demografische, psychosociale, biologische, gedrags- en ziekte-gerelateerde factoren, vervolg.

	Hartfalen	CAD/ACS	Diabetes Type I	Diabetes Type II	COPD	Astma	Bronchiectasiën	RA	Fibromyalgie	Artrose	FMD	Myotone dystrofie	Myasthenia gravis	PPS	ALS	NAFLD/NASH	IBD	IBS	THL	Beroerte	Parkinson	Dialyse	Transplantatie	Brandwonden	Depressie		
Aantal geïncludeerde artikelen	8	8	4	5	10	2	3	13	8	9	3	5	5	8	4	3	8	8	7	11	10	9	3	3	4		
Biologische factoren																											
Inflammatie		2			3			8								1	4	1		5	1	5	2			1	
BMI	5		2	1	2	1		2	2	1		1				1	1	1					3	2			
Fysiek dysfunctioneren (vragenlijst)	1	3			1			4	1	1		2		3	1		2			2		1					
Anemie/Hemoglobine	1		1		1			2									6	3					6				
Albumine	1															1	2	1					5				
Gedragsfactoren																											
Slaapstoornis	2				1			4	2	1	1	1	1	1	1		2	2	2	3	7	2	2				
Slechte slaap kwaliteit	1	2		1	1			3	3	2			1	3	1	2	4		4			4					
Fysieke inactiviteit	2		3		1			2	5	1	2	1		1		1	2	1		2	4	4					
Roker of ex-roker	2	1	1		2	1											2			2							
Ziekte-gerelateerde factoren																											
Comorbiditeiten	1		4	4	3	2		3		2			1				2	1		1		3					
Ziekte duur			2	3				4				1	1	2	1		2	1			3		1	2			
Ziekte-ernst	4								1	2			4		1			1	4	1	2					1	
Ziekte activiteit								6		1	1						8										
Kortademigheid	2	1			6	1	2									1											

CAD, coronairlijden; ACS, acuut coronair syndroom; COPD, chronisch obstructieve longziekte; RA, reumatoïde artritis; FMD, fascioscapulohumerale dystrofie; PPS, postpoliosyndroom; ALS, Amyotrofische laterale sclerose; NAFLD, niet-alcoholische leververvetting; NASH, niet-alcoholische steatose hepatitis; IBD, chronische darm ontsteking; PDS, prikkelbare darmsyndroom; THL, traumatisch hersenletsel.

Hoofdstuk 5

Effecten van behandelingen op ernstige vermoeidheid bij chronische ziekten

Samenvatting

Achtergrond

Vermoeidheid komt veelvuldig voor en enkele mogelijke oorzaken zijn geïdentificeerd. Het doel van dit hoofdstuk is inzicht te krijgen in behandelingen die onderzocht en effectief zijn in het verminderen van vermoeidheid bij chronische ziekten.

Methodes

De Cochrane Database of Systematic Reviews, PsycINFO, EMBASE, Ovid MEDLINE, CINAHL, Web of Science, LILACS, PEDro, OpenGrey en Google Scholar werden systematisch doorzocht voor reviews die zicht richtten op de effecten van de behandeling van vermoeidheid bij chronisch zieken.

Voornaamste resultaten

In totaal waren 37 reviews geschikt om te includeren, waarvan de meesten gericht waren op fibromyalgie. Interventies die werden onderzocht waren duurtraining en fysieke activiteit ($n=12$), complementaire en alternatieve therapieën ($n=11$), psychologische en gedragsinterventies ($n=9$), 'overige' interventies ($n=6$), farmacologische interventies ($n=5$), elektrische stimulatie ($n=4$), krachttraining en trilplaattherapie (beide $n=2$). De effectiviteit van deze interventies op vermoeidheid waren variabel.

Conclusies

De huidige review toont positieve effecten aan van psychologische interventies (zoals mindfulness en cognitieve gedragstherapie) op vermoeidheid. De effecten van aerobe inspanningstraining waren inconsistent. Ook het bewijs voor activiteitenmanagement, krachttraining en overige fysieke interventies was gemengd.

5.1 Introductie

Vermoeidheid is een vaak voorkomende manifestatie van veel verschillende chronische ziekten. Hoewel de behandelrichtlijnen van diverse chronische aandoeningen, zoals chronisch obstructieve longziekten (COPD) (365) en hartfalen (366) vermoeidheid erkennen als een vaak voorkomende of zelfs typische manifestatie van de aandoening, wordt aan de behandeling ervan maar weinig aandacht besteed. Het doel van dit hoofdstuk is inzicht krijgen in behandelingen die effectief zijn in het verminderen van vermoeidheid bij chronische ziekten.

In 2018 publiceerden Hulme *et al.* (367) een ‘review van reviews’ naar de behandeling van vermoeidheid in chronische aandoeningen. Zij concludeerden dat sommige medicamenteuze interventies (anti-tumor necrosis factor [TNF]-medicatie, methylfenidaat) en niet-medicamenteuze interventies (duurtraining en acupunctuur) veelbelovend zijn in de behandeling van vermoeidheid in chronische aandoeningen, met name in reumatoïde artritis, inflammatoire darmziekten (IBD), de ziekte van Parkinson, traumatisch hersenletsel, beroerte en eindstadium van nierziekten. Daarnaast bleek cognitieve gedragstherapie effectief in het verminderen van vermoeidheid bij chronische ziekten, met uitzondering van de ziekte van Parkinson, traumatisch hersenletsel of na een beroerte. In de laatste twee aandoeningen was mindfulness wel effectief. Het volgen van een Mediterraan dieet verminderde vermoeidheid in reumatoïde artritis, maar suppletie met omega-3 vetzuren (die een vitale rol spelen in het Mediterrane dieet) niet.

De publicatie van Hulme *et al.* includeerde reviews tot november 2016. Sindsdien is de literatuur behoorlijk uitgebreid. Daarom hebben we als onderdeel van de kennissynthese in dit hoofdstuk een aanvullend systematisch literatuuronderzoek gedaan.

5.2 Methode

5.2.1 Zoekstrategie

Op 11 juni 2020 werden de Cochrane Database of Systematic Reviews, PsycINFO, EMBASE, Ovid MEDLINE, CINAHL, Web of Science, LILACS, PEDro, OpenGrey en Google Scholar op basis van de zoekstrategie van Hulme *et al.* (367) doorzocht (zie Tabel 5.1). Alleen reviews gepubliceerd na november 2016 werden geïnccludeerd.

Tabel 5.1: Zoekstrategieën gebruikt voor het huidige literatuuronderzoek

Deze zoekstrategieën zijn overgenomen vanuit het artikel van Hulme et al. (367)

PsycINFO

1. (fatig* adj4 (interven* or improv* or prevent* or program* or therap* or treat* or reduc* or manag*))
2. Exp “Literature Review”/ or review.mp
3. ((systematic or quantitative or scoping or narrative or literature) adj4 (review or overview or synthesis).mp
4. Exp Meta Analysis/
5. (meta-analysis or meta analysis or metaanalysis).mp
6. 2 or 3 or 4 or 5
7. 1 and 6

EMBASE

1. ((fatig* adj4 (interven* or improv* or prevent* or program* or therap* or treat* or reduc* or manag*))
2. “review”/
3. ((systematic or quantitative or scoping or narrative or literature) adj4 (review or overview or synthesis)).mp
4. meta analysis/
5. (meta-analysis or meta analysis or metaanalysis).mp
6. 2 or 3 or 4 or 5
7. 1 and 6

Ovid MEDLINE

1. (fatig* adj4 (interven* or improv* or prevent* or program* or therap* or treat* or reduc* or manag*))
2. “Review Literature as Topic”/ or review.mp
3. (systematic or quantitative or scoping or narrative or literature) adj4 (review or overview or synthesis).mp
4. Exp Meta Analysis/
5. (meta-analysis or meta analysis or metaanalysis).mp
6. 2 or 3 or 4 or 5
7. 1 and 6

Ovid MEDLINE in process and other non-indexed citations

1. (fatig* adj4 (interven* or improv* or prevent* or program* or therap* or treat* or reduc* or manag*))
2. Review.mp or exp “Review”/
3. ((systematic or quantitative or scoping or narrative or literature) adj4 (review or overview or synthesis).mp
4. Exp Meta Analysis/
5. (meta-analysis or meta analysis or metaanalysis).mp

6. 2 or 3 or 4 or 5

7. 1 and 6

Cochrane

“fatigue”

CINAHL

TX (fatig* N4 (interven* or improv* or prevent* or program* or therap* or treat* or reduc* or manag*)) AND TX ((systematic or quantitative or scoping or narrative or literature) N4 ((review or overview or synthesis) OR meta analysis)

Web of Science

TOPIC: (fatig* near/4 (interven* or improv* or prevent* or program* or therap* or treat* or reduc* or manag*)) AND TOPIC: (meta analysis OR ((systematic or quantitative or scoping or narrative or literature) NEAR/4 (review or overview or synthesis)))

LILACS

(fatigue) AND (intervention OR improve OR prevent OR program OR therap OR treat OR reduc OR manag) AND (review)

PEDro

fatig* interven* (Method selected from drop down list = systematic review)

OpenGrey

“Fatigue [intervention/treatment/management/prevention/therapy/program/improve] Review”

5.2.2 In- en exclusiecriteria

Systematische reviews die gericht waren op de behandeling van vermoeidheid in patiënten met de vooraf door de gezondheidsfondsen aangeleverde chronische aandoeningen kwamen in aanmerking om meegenomen te worden in dit literatuuronderzoek. Reviews van reviews werden ook meegenomen.

Om beschouwd te worden als systematische review moest een objectief en systematisch zoekproces gedefinieerd zijn, waarin twee of meer wetenschappelijke databases werden doorzocht. Andere artikelen dan systematische reviews (zoals origineel onderzoek, abstracts of niet-systematische reviews) zijn niet meegenomen.

Artikelen die irrelevant waren, die niet in het Engels geschreven waren, die vermoeidheid niet als uitkomstmaat hadden, die geen interventies onderzochten gericht op vermoeidheid, of die geen populaties met een duidelijk beschreven en aangeleverde chronische ziekte onderzochten (zoals mensen die regelmatig nachtdiensten draaien) werden uitgesloten.

5.2.3 Kwaliteit van het bewijs

De methodologische kwaliteit van de meegenomen reviews diende als indicator voor de sterkte van het bewijs. De methodologische kwaliteit werd nagegaan door middel van de Measurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR)-2 checklist (368). Deze checklist bestaat uit 16 items, op basis waarvan de kwaliteit van een review wordt aangeduid als hoog, matig, zwak, of kritisch. De beoordelingscriteria en het beoordelingsalgoritme van de AMSTAR-2 worden weergegeven in Tabel 5.2.

Tabel 5.2 AMSTAR-2 beoordelingscriteria

<ol style="list-style-type: none">1. Vermelden de onderzoeksvragen en inclusiecriteria de PICO-componenten?2. Werd in de review expliciet vermeld dat de methodes vastgesteld waren voordat de review uitgevoerd werd, en verantwoordde de review alle substantiële afwijkingen van het protocol?3. Verantwoordden de auteurs waarom bepaalde studiedesigns (alleen randomized controlled trials (RCT) / alleen niet-gerandomiseerde studies naar interventies (NRSI) / beide) meegenomen werden in de review?4. Gebruikten de auteurs een alomvattende zoekstrategie? Voor 'gedeeltelijk ja' moest aan al deze criteria voldaan worden:<ul style="list-style-type: none">- ten minste twee databases werden doorzocht- zoektermen en/of zoekstrategie werden weergegeven- publicatie-restricties (bijv. het uitsluiten van bepaalde talen) werden verantwoordVoor 'ja' moest ook aan al deze criteria voldaan worden:<ul style="list-style-type: none">- referentielijsten / bibliografieën van geïncludeerde studies werden doorzocht- trial / studie-registries werden doorzocht- experts uit het relevante onderzoeksveld werden geconsulteerd- de grijze literatuur (m.a.w. literatuur die buiten de gangbare academische kanalen openbaar wordt gemaakt) werd doorzocht- de zoekstrategie werd minder dan 24 maanden voor het voltooiën van de review uitgevoerd5. Werden studies in duplicaat geselecteerd? Voor 'ja' moest aan één van de volgende opties voldaan worden:<ul style="list-style-type: none">- twee of meer auteurs besloten onafhankelijk van elkaar welke studies geïncludeerd moesten worden en bereikten vervolgens consensus daarover- twee auteurs selecteerden een deel van de studies die in aanmerking kwamen en bereikten een acceptabel niveau van overeenkomst (ten minste 80 procent), waarna de rest geselecteerd werd door één auteur6. Werd de data uit de afzonderlijke studies in duplicaat geëxtraheerd? Voor 'ja' moest aan één van de volgende opties voldaan worden:
--

- twee of meer auteurs bereikten consensus over welke data geëxtraheerd moest worden vanuit geïnccludeerde studies
 - twee auteurs extraheerden data uit een deel van de geïnccludeerde studies en bereikten een acceptabel niveau van overeenkomst (ten minste 80 procent), waarna de rest geëxtraheerd werd door één auteur
7. Leverden de auteurs een lijst met geëxcludeerde studies aan, en werden deze exclusies verantwoord?
- Voor 'gedeeltelijk ja' moest een lijst van alle potentieel relevante studies aangeleverd worden, die in full-text gelezen waren maar niet in aanmerking kwamen om meegenomen te worden in de review
- Voor 'ja' moest voor elke potentieel relevante studie de reden van exclusie verantwoord worden
8. Werden de geïnccludeerde studies in voldoende detail beschreven?
- Voor 'gedeeltelijk ja' moesten populaties, interventies, vergelijkingsgroepen, uitkomsten en onderzoeksdesigns in voldoende detail beschreven worden
- Voor 'ja' daarnaast ook nog:
- Populaties in detail beschreven
 - Interventies in detail beschreven (inclusief doses, waar relevant)
 - Vergelijkingsgroepen gedetailleerd beschreven (inclusief doses, waar relevant)
 - Setting van de studies beschreven
 - Tijdsperiode voor follow-up beschreven
9. Werd een geschikte techniek gebruikt om het risico op bias na te gaan in individuele studies die geïnccludeerd werden in de review?
- Voor 'gedeeltelijk ja' moest het risico op bias nagegaan worden voor
- niet-verborgen groepsallocatie (RCT)
 - ongeblindeerde deelnemers en assessors bij het meten van uitkomsten (RCT) (onnodig voor objectieve uitkomsten zoals mortaliteit)
 - confounding (NRSI)
 - selectiebias (NRSI)
- Voor 'ja' moest ook het risico op bias nagegaan worden voor
- niet-willekeurige allocatievolgorde (RCT)
 - gebruikte methodes om exposure en uitkomsten na te gaan (NRSI)
 - selectief rapporteren van uitkomsten (RCT en NRSI)
10. Vermelden de auteurs de bronnen van financiering van de studies die geïnccludeerd werden in de review?
- Een vermelding dat deze informatie gezocht was maar niet vermeld werd door de auteurs van de originele studies kwalificeert ook voor 'ja'*
11. Als meta-analyse werd uitgevoerd, gebruikten de auteurs geschikte methoden voor het statistisch combineren van resultaten?
- Het combineren van de data in meta-analyse werd verantwoord (RCT en NRSI)
 - Er werd een geschikte techniek gebruikt voor het gewogen combineren van studieresultaten en om te controleren voor eventuele heterogeniteit (RCT en NRSI)

- De oorzaken van heterogeniteit werden onderzocht (RCT)
- De gerapporteerde effectgroottes waren gecontroleerd voor confounders, of het gebruik van ruwe effectgroottes werd verantwoord wanneer aangepaste effectgroottes niet beschikbaar waren (NRSI)
- Aparte effectgroottes voor RCT's en NRSI's werden gerapporteerd wanneer beide werden meegenomen in de review

12. Als meta-analyse werd uitgevoerd, werd de potentiële invloed van bias in de individuele studies op de resultaten van de meta-analyse nagegaan?

Voor 'ja':

- alleen RCT's met een laag risico op bias werden meegenomen, of
- als RCT's of NRSI's met een variabel risico op bias werden meegenomen, werden analyses uitgevoerd om de mogelijke impact van bias op de effectgroottes na te gaan

13. Werd het risico op bias in de individuele studies meegenomen bij het interpreteren / bediscussiëren van de resultaten van de review?

Voor 'ja':

- alleen RCT's met een laag risico op bias werden meegenomen, of
- als RCT's met een matig of hoog risico op bias, of NRSI's werden meegenomen, werd de mogelijke impact van bias op de resultaten bediscussieerd

14. Werd mogelijke heterogeniteit in de resultaten van de review verklaard en bediscussieerd?

Voor 'ja':

- er was geen significante heterogeniteit aanwezig in de resultaten
- als er wel heterogeniteit aanwezig was werden de oorzaken daarvan onderzocht en werd de invloed ervan op de resultaten van de review bediscussieerd

15. Werd de mogelijkheid van publicatiebias onderzocht, en werd de impact daarvan op de resultaten van de review bediscussieerd?

Voor 'ja' moesten er grafische of statistische tests voor publicatiebias uitgevoerd worden, en moest de waarschijnlijkheid en omvang van de publicatiebias bediscussieerd worden

16. Werden mogelijke belangenverstremelingen van de review-auteurs vermeld, inclusief financiering die ontvangen werd voor het uitvoeren van de review?

Voor 'ja':

- de auteurs vermeldden dat er geen sprake van belangenverstremeling was, of
- de auteurs beschreven hun bronnen van financiering en hoe omgegaan werd met potentiële belangenverstremeling

Beoordelingsalgoritme

Systematische reviews kunnen aan de hand van de AMSTAR-2 checklist worden gekwalificeerd als zijnde van 'hoge', 'matige', 'lage' of 'kritiek lage' kwaliteit. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen items die de auteurs beschouwen als kritiek of niet-

kritiek voor de kwaliteit van een review. Specifiek worden items 2, 4, 7, 9, 11, 13 en 15 beschouwd als kritiek. Wanneer er aan een item niet wordt voldaan, wordt dat gezien als een zwak punt. Reviews worden als volgt gekwalificeerd:

Hoge kwaliteit: geen zwakke punten of één niet-kritiek zwak punt. De systematische review geeft een accuraat en volledig overzicht van de resultaten en van de beschikbare studies die de relevante onderzoeksvraag hebben beantwoord.

Matige kwaliteit: meer dan één niet-kritiek zwak punt. De systematische review heeft meer dan één zwak punt maar geen kritieke zwaktes. Het kan een accuraat overzicht geven van de resultaten van de beschikbare studies die meegenomen werden in de review.

Lage kwaliteit: één kritieke zwakte met of zonder niet-kritieke zwakke punten. De review heeft een kritieke zwakte en biedt mogelijk geen accuraat en volledig overzicht van de beschikbare studies die de relevante onderzoeksvraag hebben beantwoord.

Kritiek lage kwaliteit: meer dan één kritieke zwakte met of zonder niet-kritieke zwakke punten. De review heeft meer dan één kritieke zwakte en biedt geen accuraat en volledig overzicht van de beschikbare studies.

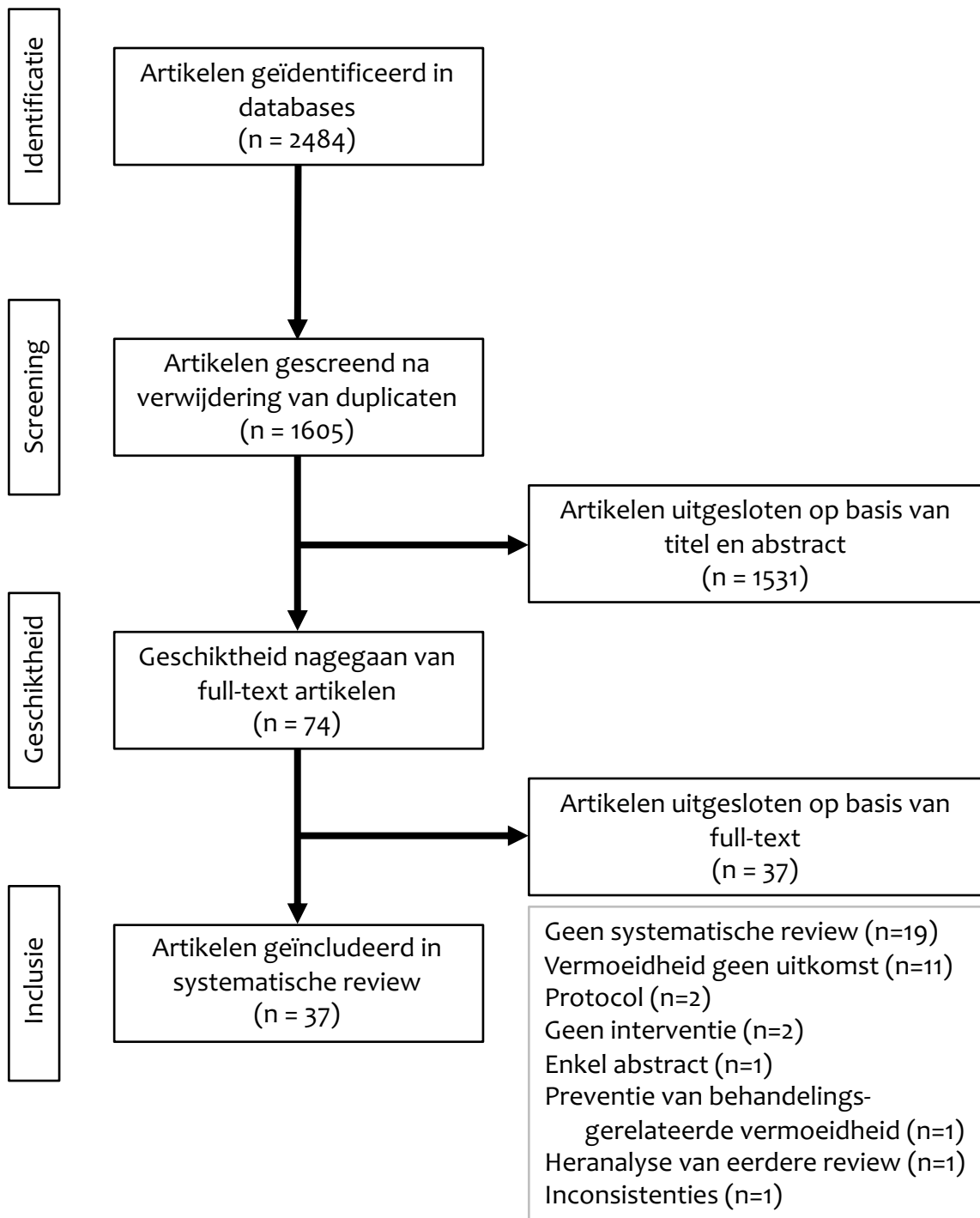
5.3 Resultaten

Het doorzoeken van de databases leverde 1605 unieke artikelen op. Hiervan waren er slechts 37 geschikt om te includeren in het huidige literatuuroverzicht. Een flowchart van het zoekproces is afgebeeld in Figuur 5.1.

De volgende aandoeningen werden onderzocht in de geïdentificeerde reviews: fibromyalgie ($n=17$), reumatoïde artritis ($n=6$), COPD ($n=5$), niet-aangeboren hersenletsel ($n=4$), amyotrofe laterale sclerose (ALS) ($n=2$), nierziekten ($n=2$), bronchiëctasieën, coeliakie, chronisch hartfalen, klinische depressie, de ziekte van Parkinson en postpoliosyndroom (allen $n=1$). Interventies die werden onderzocht waren duurtraining en fysieke activiteit ($n=12$), complementaire en alternatieve therapieën ($n=11$), psychologische en gedragsinterventies ($n=9$), 'overige' interventies ($n=6$), farmacologische interventies ($n=5$), elektrische stimulatie ($n=4$), krachttraining en trilplaattherapie (beide $n=2$).

Een volledig overzicht van de beschikbare reviews is weergegeven in Tabel 5.3. Een overzicht van de kwaliteit van de reviews aan de hand van de AMSTAR-criteria is weergegeven in Tabel 5.4. Van de 37 reviews werden er 6 beoordeeld als zijnde van hoge kwaliteit, 4 van lage kwaliteit en 27 van kritisch lage kwaliteit. Gedetailleerde kenmerken en resultaten van de studies zijn weergegeven in Tabel 5.5.

Figuur 5.1. Flowchart van de zoekstrategie



Tabel 5.3. Overzicht van onderzochte interventies en populaties

	ALS	Bronchiëctasieën	Coeliakie	COPD	Fibromyalgie	Hartfalen	Klinische depressie	Nierziekten	Niet-aangeboren hersenletsel	Parkinson	Postpoliosyndroom	Reumatoïde artritis
<u>Farmacologische interventies</u>												
Antipsychotica							(369)					
Modafinil	(370)						(369)		(371)			
Noradrenaline-heropnameremmers							(369)					
Noradrenaline-dopamine-heropnameremmers							(369)					
Reversibele monoamine oxidase (MAO) A-inhibitoren							(369)					
Serotonine-heropnameremmers							(369)					
Serotonine-noradrenaline-heropnameremmers					(372, 373)		(369)					
<u>Fysieke activiteit</u>												
Aerobe inspanning / fysieke activiteit												
Aerobe inspanning				(374)	(375, 376)			(377)	(378)			(379)
Dagelijkse fysieke activiteitsinterventies					(380)							(381, 382)

	ALS	Bronchiëctasieën	Coeliakie	COPD	Fibromyalgie	Hartfalen	Klinische depressie	Nierziekten	Niet-aangeboren hersenletsel	Parkinson	Postpoliosyndroom	Reumatoïde artritis
Flexibiliteitsoefeningen					(383)							
Fysieke interventies N.A.O.				(374)								(384, 385)
Interval- / circuittraining									(384)			
Krachttraining												
Ademhalingspieroefeningen	(370)								(384)			
Krachttraining	(370)				(386)							
Trilplaattherapie												
Trilplaattherapie					(387, 388)							
Elektrische stimulatie												
NMES / Transcutane elektrische stimulatie				(389, 390)	(391, 392)							
<u>Psychologische en gedragsinterventies</u>												
Affectieve bewustzijnsoefeningen												
Cognitieve gedragstherapie				(393)					(384, 394)			(379)

	ALS	Bronchiëctasieën	Coeliakie	COPD	Fibromyalgie	Hartfalen	Klinische depressie	Nierziekten	Niet-aangeboren hersenletsel	Parkinson	Postpoliosyndroom	Reumatoïde artritis
Emotional disclosure					(375)							
Guided imagery					(375)							
Leefstijlmanagement												(379, 395)
Mindfulness									(378)			
Motivationale counselling												(379)
(Psycho-)educatie									(394)			
Diverse psychosociale interventies												(381, 385)
Werkgeheugentraining									(378)			
Zelfmanagement									(384)			
<u>Complementaire en alternatieve interventies</u>												
Aromatherapie												(379)
Blauwlichttherapie									(378)			
Coenzym Q10-suppletie					(396)	(396)						

	ALS	Bronchiëctasieën	Coeliakie	COPD	Fibromyalgie	Hartfalen	Klinische depressie	Nierziekten	Niet-aangeboren hersenletsel	Parkinson	Postpoliosyndroom	Reumatoïde artritis
Craniële elektrotherapie									(378)			
Elektroacupunctuur					(391, 397)							
Ginseng					(398)							
Muziektherapie									(384)			
Neurotherapie									(378)			
Tai chi				(399)	(400)	(401)			(378)			(395, 399)
Traditionele Chinese geneeswijzen									(384)			
Yoga					(375)			(402)				
<u>Ziekte-specifieke behandelingen</u>												
Glutenvrij dieet			(403)									
Oscillatory PEP-therapie		(404)										
<u>Overige interventies</u>												
Hyperbare zuurstoftherapie									(384)			

	ALS	Bronchiëctasieën	Coeliakie	COPD	Fibromyalgie	Hartfalen	Klinische depressie	Nierziekten	Niet-aangeboren hersenletsel	Parkinson	Postpoliosyndroom	Reumatoïde artritis
Placebo-effect					(405)							
rTMS (a)	(370, 406)				(406)							
tDCS										(406)	(406)	

Effect van de interventie in deze
aandoening is:

Significant positief

Niet gevonden

Niet-eenduidig

Niet onderzocht

Tabel 5.4 Kwaliteit van de meegenomen reviews volgens de AMSTAR-criteria

Artikel	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Abonie 2020 (380)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	—
Andrade 2018 (386)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●			●	●	●	●	—
Arring 2018 (398)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●			●	●	●	●	—
Bidonde 2017a (376)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	+
Bidonde 2017b (387)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	+
Borghol 2018 (371)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●			●	●	●	●	—
Chen 2017 (405)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	—
Cheng 2019 (400)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	—
Cramp 2018 (379)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●			●	●	●	●	—
Da Silva Salazar 2017 (391)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	—
Davergne 2019 (382)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●			●	●	●	●	—
Ghanean 2018 (369)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●			●	●	●	●	—
Gibbons 2018 (370)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●			●	●	●	●	—
Hill 2018 (389)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	—
Ho 2020 (395)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	—
Johnson 2017 (392)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●			●	●	●	●	+
Kim J 2019 (397)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	—
Kim SY 2019 (383)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	+
Lee 2017 (404)	●	●	●	●	●	●	●	●		●	●	●	●	●	●	●	+
Lefaucneur 2017 (406)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●			●	●	●	●	—

Artikel	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Li 2019 (374)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	—
Ma 2020 (393)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	—
Mehrabani 2019 (396)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	—
Moretti 2018 (388)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	—
Poole 2017 (375)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	—
Santos 2019 (385)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	—
Siegel 2017 (381)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	—
Skjellerudsveen 2019 (403)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	—
Su 2020 (384)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	—
Sullivan 2018 (394)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	—
Thangarasa 2018 (377)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	—
Welsch 2018a (372)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	+
Welsch 2018b (373)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	—
Wu 2020 (390)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	—
Xiang 2017 (399)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	—
Xu 2017 (378)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	—
Zhao 2019 (402)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	—

Aan dit criterium werd voldaan

Aan dit criterium werd niet voldaan

Aan dit criterium werd deels voldaan

Onduidelijk of aan dit criterium werd voldaan, of niet van toepassing

+ review was van hoge kwaliteit; — review was van lage kwaliteit; — review was van kritisch lage kwaliteit.

5.3.1 Farmacologische interventies

5.3.1.1 Onderzochte soorten medicatie en werkingsmechanismen

Als farmacologische interventies werden in de geïncludeerde reviews antipsychotica, modafinil (een psychostimulant), noradrenaline-heropnameremmers, noradrenaline-dopamine-heropnameremmers, reversibele MAOA-inhibitoren, serotonine-heropnameremmers en serotonine-noradrenalineheropnameremmers onderzocht. Met uitzondering van modafinil richtten alle onderzochte farmacologische interventies zich op het verhogen van de beschikbaarheid van monoamines (serotonine, noradrenaline en dopamine). De meeste van deze medicijnen zijn primair geïndiceerd voor de behandeling van depressieve en/of angststoornissen (369). Aangezien vermoeidheid een vaak voorkomend symptoom van depressie is, zouden antidepressiva mogelijk ook een effect kunnen hebben op vermoeidheid. Daarnaast zijn serotonine en noradrenaline betrokken bij endogene pijnregulatie (373). Serotonine- en noradrenaline-heropnameremmers zouden dus ook indirect, door verhoogde inspanningstolerantie en daaropvolgende conditionering, vermoeidheid kunnen verminderen.

5.3.1.1.1 ALS

In patiënten met ALS had modafinil geen significant effect op vermoeidheid (370).

5.3.1.1.2 Fibromyalgie

Twee reviews in fibromyalgie onderzochten de effecten van serotonine-noradrenaline-heropnameremmers. Mirtazapine had geen effect op vermoeidheid (372), terwijl duloxetine en milnacipran beide wel zorgden voor een significante vermindering van vermoeidheid (373).

5.3.1.1.3 Depressie

Selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI), noradrenaline-opnameremmers, antipsychotica en MAOA-inhibitoren verminderden vermoeidheid in depressie (369). Serotonine-noradrenaline-opnameremmers en noradrenaline-dopamineopnameremmers waren niet effectief, en het effect van modafinil was inconsistent. Dit lijkt voornamelijk toe te schrijven te zijn aan het feit dat open-labelstudies een groter effect laten zien dan dubbelblinde RCT's. Alle hierboven genoemde soorten medicatie verminderden vermoeidheidsscores met bijna 20 tot ruim 40 procent, ongeacht de soort medicatie die werd onderzocht.

5.3.1.1.4 Niet-aangeboren hersenletsel

Modafinil had geen significant effect op vermoeidheid in patiënten met traumatische hersenletsel (371).

5.3.2 Fysieke activiteit en gerelateerde interventies

5.3.2.1 Duurtraining / fysieke activiteit

5.3.2.1.1 COPD

Duurtraining leidde niet tot een significante verbetering in vermoeidheid bij patiënten met COPD vergeleken met intervaltraining. Duurtraining had wel een groter positief effect op vermoeidheid dan krachttraining (374). Het effect van duurinspanning vergeleken met krachttraining werd in vier afzonderlijke studies onderzocht, waarvan er één zowel de Fatigue Impact Scale (FIS) als de Fatigue Severity Scale (FSS) gebruikte. Alleen op basis van de FIS was het algehele effect significant, maar niet wanneer de FSS werd gebruikt in de analyses (374).

5.3.2.1.2 Fibromyalgie

Duurtraining kan leiden tot substantieel verminderde vermoeidheidsniveaus (375) in patiënten met fibromyalgie, net als een combinatie van activiteitenmanagement (het strategisch verdelen van de fysieke activiteit in kleinere onderdelen over de loop van de dag) in combinatie met cognitieve gedragstherapie en een bewegingsinterventie met oplopende intensiteit (380), maar de evidentie in twee andere reviews is inconsistent (376, 383). Kort- en langdurige duurtraining programma's hadden geen significant verschillend effect op vermoeidheid, net als Nordic walking en laag-intensief wandelen. Aerobe inspanningsprogramma's hadden ook geen effect op vermoeidheid vergeleken met niet-inspanningsinterventies zoals educatie of stressmanagementtraining (376). Tenslotte waren flexibiliteitsoefeningen (het strekken van het lichaam in bepaalde posities om zo de bewegingsruimte van spieren en gewrichten te vergroten) geen effectieve behandeling voor vermoeidheid (383). In vergelijking met een inspanningsprogramma in het water waren flexibiliteitsoefeningen zelfs significant slechter voor niveaus van vermoeidheid (383).

5.3.2.1.3 Nierziekten

Eén review beschreef een enkele 8-weekse interventiestudie gericht op fysieke activiteit in peritoneale dialysepatiënten (377). Deze studie betrof slechts een zeer klein aantal patiënten (n=5) en liet geen significante effecten op vermoeidheid zien.

5.3.2.1.4 Niet-aangeboren hersenletsel

Circuittraining, een trainingsvorm met meerdere verschillende oefeningen waarin een groot deel van het lichaam getraind wordt, had geen significante effecten in patiënten die een beroerte hadden gehad (384). Duurtraining, fitness en krachttraining leidden niet tot een significante vermindering in vermoeidheid in patiënten met traumatisch hersenletsel. Alleen een inspanningsprogramma in het water leidde tot significant verbeterde vermoeidheidsscores (378).

5.3.2.1.5 Reumatoïde artritis

‘Dynamische fysieke activiteit’ (gedefinieerd als fysieke activiteit waarin herhaalde en substantiële lichaamsbewegingen de voornaamste component zijn) (381), fitness of beweegprogramma’s (379, 384, 385) resulteerden allemaal in een vermindering van vermoeidheid in patiënten met reumatoïde artritis. Het dragen van een activiteitenmeter als toevoeging op educatie liet geen effecten zien (382).

5.3.2.2 Krachttraining

5.3.2.2.1 ALS

Krachttraining en het trainen van de ademhalingspijpen leidden niet tot significant minder vermoeidheid in patiënten met ALS (370). Echter werden beide interventies maar in een kleine groep onderzocht (respectievelijk $n=18$ en $n=24$).

5.3.2.2.1 Fibromyalgie

Krachttraining had een significant positief effect op vermoeidheid in patiënten met fibromyalgie (386): twee van de drie studies in deze review vonden een significant positief effect; in de derde studie zorgde krachttraining voor een vermindering in vermoeidheid die opvallend genoeg ook waargenomen werd in de controlegroep die geen krachttraining onderging.

5.3.2.3 Trilplaattherapie

5.3.2.3.1 Fibromyalgie

De effecten van trilplaattherapie op vermoeidheid zijn inconsistent: één studie toonde een significant positief effect vergeleken met medicamenteuze behandeling (387) maar niet vergeleken met placebotherapie (387); een tweede studie toonde geen effect aan

van trilplaattherapie vergeleken met een standaard beweegprogramma (388). Ook in deze studies werden maar 20 tot 30 proefpersonen getest.

5.3.2.4 *Elektrische stimulatie*

5.3.2.4.1 *COPD*

Eén review naar neuromusculaire elektrische stimulatie (NMES) in patiënten met COPD liet significante positieve effecten zien op de vatbaarheid voor vermoeidheid (389).

5.3.2.4.2 *Fibromyalgie*

Twee reviews naar transcutane elektrische zenuwstimulatie rapporteerden geen significante (391) of wisselende (392) effecten op vermoeidheid in patiënten met fibromyalgie. In de tweede review leidde elektrische zenuwstimulatie wel tot klinisch relevante of significante verbeteringen ten opzichte van groepen die enkel een inspanningsprogramma ondergingen, maar niet ten opzichte van behandeling met S-adenosyl-L-methionine. De effecten ten opzichte van placebo-zenuwstimulatie waren inconsistent (392).

5.3.3 *Psychologische en gedragsinterventies*

5.3.3.1 *COPD*

Cognitieve gedragstherapie leidde niet tot significante verbeteringen in vermoeidheid in patiënten met COPD (393).

5.3.3.2 *Fibromyalgie*

Guided imagery, oftewel het gebruiken van visualisatie om het lichamelijk functioneren en symptomen te beïnvloeden, leidde tot een significant positief effect op vermoeidheid in patiënten met fibromyalgie (375). Emotional disclosure, oftewel schrijven over stressvolle gebeurtenissen in iemands leven, leverde wel significante verbeteringen op in vermoeidheid direct na de interventie en 4 maanden erna, maar niet meer op 6 en 10 maanden erna (375).

5.3.3.3 Niet-aangeboren hersenletsel

Een enkele sessie cognitieve gedragstherapie verminderde vermoeidheid bij patiënten met traumatisch hersenletsel (394). Een 9- tot 14-weekse interventie liet geen significante effecten zien direct na de interventie en een maand daarna (378). Dit kan echter veroorzaakt worden door de kleine sample size ($n=12$ patiënten). De relatief hoge effectgrootte (d) van 0.4 impliceert dat deze interventie veelbelovend kan zijn wanneer deze in een groter aantal proefpersonen getest zou worden. Bewijs voor de effectiviteit van educatie was inconsistent (394). Mindfulness verbeterde significant de mentale vermoeidheid van patiënten met niet-aangeboren hersenletsel (378). De toevoeging van werkgeheugentraining aan standaard revalidatie na traumatisch hersenletsel leidde tot een significant lager niveau van vermoeidheid (378). In patiënten die een beroerte hadden ondergaan, hadden cognitieve gedragstherapie en een zelfmanagementprogramma een significant positief effect op vermoeidheid (384).

5.3.3.4 Reumatoïde artritis

Twee reviews van reviews (381, 385) rapporteerden dezelfde oorspronkelijke review, die een gunstig effect liet zien van psychosociale interventies (zoals mindfulness, leefstijlmanagement en cognitieve gedragstherapie) op vermoeidheid in reumatoïde artritis. Daarnaast concludeerden twee andere reviews dat een leefstijlprogramma geen significant effect op vermoeidheid had (395), maar dat interventies zoals motivationele gesprekstechnieken en cognitieve gedragstherapie een klein tot matig effect laten zien op zelf-gerapporteerde vermoeidheid (379). Het feit dat de effecten van veel verschillende psychosociale interventies gegroepeerd worden maakt het lastig om conclusies te trekken over afzonderlijke behandelingen.

5.3.4 Complementaire en alternatieve interventies

5.3.4.1 COPD

Tai Chi leek vermoeidheid van patiënten met COPD te verminderen, hoewel het effect niet significant was (399).

5.3.4.2 Fibromyalgie

Een 8-weekse yoga-interventie (375) en suppletie met coenzym Q10 (396) verminderden vermoeidheid in patiënten met fibromyalgie significant. De effecten van tai-chi-interventies waren niet significant (400) en ook acupunctuur was niet effectief (391, 397). Twaalfweekse suppletie met ginseng leidde tot significant verminderde vermoeidheid,

maar ook in de vergelijkingsgroepen die amitriptyline en een placebo kregen, waardoor het verschil tussen de groepen niet significant was (398).

5.3.4.3 Chronisch hartfalen

Coenzym Q10-suppletie verminderde de vermoeidheid van patiënten met hartfalen significant (396), terwijl Tai Chi geen significante veranderingen in vermoeidheid veroorzaakte (401).

5.3.4.4 Nierziekten

Yoga-interventies kunnen de vermoeidheid significant verminderen in patiënten met nierziekten (402).

5.3.4.5 Niet-aangeboren hersenletsel

Craniale elektrotherapie, oftewel een vorm van neurostimulatie met kleine pulsen wisselstroom die via elektroden op het hoofd worden aangeboden, leidde tot significant minder vermoeidheid in patiënten met niet-aangeboren hersenletsel (de interventiegroep verbeterde significant, maar resultaten van de placebogroep werden niet gerapporteerd). De effecten van blauwlichttherapie waren inconsistent: het verminderde de niveaus van vermoeidheid significant vergeleken met een groep die geen behandeling kreeg, maar niet ten opzichte van een groep die geellichttherapie kreeg (378). De effectiviteit van neurotherapie was ook inconsistent (geen significante verschillen in totale MFI-score, maar wel op algemene en mentale vermoeidheid). Tai Chi leidde niet tot verminderde vermoeidheid (378). Ook in deze resultaten kunnen kleine groepsgroottes een belangrijke rol spelen: de studie naar blauwlichttherapie was met 30 proefpersonen (drie groepen van 10 proefpersonen) de grootste van de vier.

In patiënten die een beroerte hadden ondergaan leidden traditionele Chinese geneeswijzen (die niet verder gespecificeerd werden), muziektherapie en training van de ademhalingspijpen tot een significant verbeterd niveau van vermoeidheid (384).

5.3.4.6 Reumatoïde artritis

Eén review vond significant positieve effecten van tai chi op vermoeidheid in patiënten met reumatoïde artritis (395), terwijl deze positieve effecten niet werden gevonden in een ander review (399). Verder verminderde vermoeidheid significant in een groep die aromatherapie kreeg en in een groep die reflexologie onderging, met de grootste effecten in de reflexologie-groep (379).

5.3.5 Overige interventies

5.3.5.1 ALS

Herhaalde transcraniële magnetische stimulatie liet een trend zien richting verbetering in vermoeidheid in patiënten met ALS (370, 406).

5.3.5.2 Bronchiëctasieën

Verschillende ademhalingsoefeningen leidden niet tot significante verschillen in vermoeidheid in patiënten met bronchiëctasieën, met uitzondering van de vergelijking tussen een enkele sessie oscillatory PEP-therapie vergeleken met enkel ACBT. Dit leidde tot significant minder vermoeidheid in de ACBT-groep (404).

5.3.5.3 Coeliakie

Een glutenvrij dieet is een standaard advies voor patiënten met coeliakie ter voorkoming van ontstekingsreacties in het slijmvlies van de dunne darm. Een glutenvrij dieet kan een positief effect hebben op vermoeidheid in patiënten met coeliakie (403), maar vrijwel alle oorspronkelijke studies die werden gebruikt in deze review hadden methodologische tekortkomingen, zoals een cross-sectioneel in plaats van longitudinaal design, gebruik van een niet gevalideerd meetinstrument voor vermoeidheid, of zeer kleine steekproeven.

5.3.5.4 Fibromyalgie

Eén review die herhaalde transcraniële magnetische stimulatie onderzocht in patiënten met fibromyalgie trok geen definitieve conclusies, maar stelde dat de gevonden resultaten hoopgevend waren met het oog op een therapeutische toepassing van transcraniële magnetische stimulatie (406). Van de vijf aparte studies in deze review met vermoeidheid als uitkomstmaat vonden er drie significante verbeteringen op vermoeidheid in de interventie- maar niet de placebogroep. De andere twee vonden significante verbeteringen in beide groepen. De resultaten na follow-up (15 dagen, 45 dagen en 3 maanden) waren ook inconsistent. Daarnaast verminderden placebo-behandelingen vermoeidheid significant in patiënten met fibromyalgie vergeleken met patiënten die geen behandeling kregen (405).

5.3.5.5 Ziekte van Parkinson

Transcraniële directe-stroom-stimulatie verminderde vermoeidheid in patiënten met de ziekte van Parkinson significant, en dit effect was drie maanden na de interventie nog zichtbaar (406).

5.3.5.6 Postpoliosyndroom

Transcraniële directe-stroom-stimulatie leidde niet tot significante verbeteringen in vermoeidheid in patiënten met postpoliosyndroom: zowel de actieve als de sham-variant leidden niet tot verbeteringen op de Piper Fatigue Scale maar beide varianten wel op de FSS (406).

5.3.5.7 Traumatisch hersenletsel

Hyperbare zuurstoftherapie leidde tot significant minder vermoeidheid in patiënten met traumatisch hersenletsel (384).

5.4 Conclusie

Het doel van dit hoofdstuk was om het huidige bewijs weer te geven voor interventies ter verlichting van vermoeidheid in chronische aandoeningen, in de vorm van een update van de review van Hulme *et al.* (367). Deze toonde aan dat de effectiviteit van interventies ter verlichting van vermoeidheid in chronische aandoeningen in hoge mate afhankelijk was van de onderzochte aandoening. Wel lieten onder andere anti-TNF-medicatie, methylfenidaat, aerobe inspanning, acupunctuur, cognitieve gedragstherapie en mindfulness veelbelovende resultaten zien.

De huidige review toont aan dat de focus van behandelingen voor vermoeidheid in chronische aandoeningen is verschoven. Zo komt bijvoorbeeld anti-TNF-medicatie niet terug in de huidige review. Daarnaast lag in de review van Hulme *et al.* veel meer nadruk op graded exercise therapy en cognitieve gedragstherapie dan in de huidige review, en juist minder op tai chi en yoga. De onderzochte fysieke en psychologische gedragsinterventies waren wel grofweg vergelijkbaar tussen de twee reviews.

De positieve effecten van mindfulness en cognitieve gedragstherapie komen overeen met de review van Hulme *et al.*, terwijl wij inconsistente resultaten vonden voor aerobe inspanning. De effecten van modafinil en acupunctuur waren weinig bemoedigend. De huidige review leverde ook bewijs voor positieve effecten op vermoeidheid van interventies die nog niet besproken werden in Hulme *et al.*, in het bijzonder yoga, coenzym Q10-suppletie en neuromusculaire / transcutane elektrische stimulatie. De effectiviteit van een aantal interventies was in meerdere aandoeningen beperkt. Tai chi

en serotonine-noradrenaline-heropnameremmers vallen in deze categorie. Het bewijs voor activiteitenmanagement, krachttraining en overige fysieke interventies was gemengd.

Hoofdstuk 6

Voornaamste conclusies en aanbevelingen

6.1 Ernstige vermoeidheid bij chronisch zieken, een ernstig probleem

Ongeveer 9 miljoen mensen in Nederland hebben één of meer chronische ziekten en dit aantal zal naar verwachting toenemen omwille van de vergrijzende samenleving en een betere gezondheidszorg. De huidige kennissynthese toont aan dat ernstige vermoeidheid frequent voorkomt bij chronisch zieken en dat ernstige vermoeidheid veel vaker voorkomt ten opzichte van de algemene bevolking. De kans op ernstige vermoeidheid bij personen met een chronisch ziekte neemt sterk toe naarmate het aantal chronische ziekten toeneemt. Daarnaast is vastgesteld dat ernstige vermoeidheid het gevolg kan zijn van fysieke vermoeidheid, mentale vermoeidheid en vaak een combinatie van beide.

Niet alle personen met een chronische ziekte ervaren ernstige vermoeidheid en niet alle personen met ernstige vermoeidheid zijn chronisch ziek. Er is geen verband (of in beperkte mate) tussen de ernst van de vermoeidheid en de ernst van de aandoening aangetoond en ernstige vermoeidheid komt voor bij vele verschillende chronische ziekten. Dit suggereert dat ernstige vermoeidheid een ziekte-overstijgend symptoom is. Dit blijkt ook uit het feit dat ziekte-overstijgende factoren, zoals het vrouwelijke geslacht, roken, aanwezigheid van angst- en/of depressieve stoornis, pijn welke limiteert in het uitvoeren van dagelijkse activiteiten, een hogere BMI en hogere scores voor neurotische persoonlijkheidskenmerken, verband houden met de aanwezigheid van ernstige vermoeidheid. Dit pleit voor een ziekte-overstijgende behandeling van ernstige vermoeidheid, gericht op tijdsafhankelijk factoren die ernstige vermoeidheid veroorzaken en/of in stand houden.

6.2 Onderzoek en behandeling nog suboptimaal

De kennissynthese toont aan dat er veelvuldig onderzoek is gedaan naar de prevalentie van ernstige vermoeidheid bij chronische zieken. Er is echter behoorlijk wat variatie waar te nemen als het gaat over het aantal studies per specifieke chronische ziekte, alsook in de prevalentie van ernstige vermoeidheid binnen een specifieke chronische ziekte. Dit heeft mede te maken met de (zorg) setting alwaar de proefpersonen zijn gerekruteerd voor de verschillende studies. De meeste studies rekruteerden hun proefpersonen in de tweede/derdelijns zorg setting, terwijl de meeste chronisch zieken enkel in de eerstelijns setting gezondheidszorg ontvangen. Dientengevolge, onze kennis betreffende vermoeidheid bij chronisch zieken die enkel onder behandeling zijn van de huisarts is (te) beperkt. Tenslotte, hebben slechts enkele studies aandacht gehad voor het feit dat multimorbiditeit vaak aanwezig is bij chronisch zieken en dat dit negatief van invloed kan zijn op de mate van vermoeidheid.

Het aantal longitudinale studies betreffende de onderliggende oorzaken van vermoeidheid bij chronische ziekten is zeer beperkt. Dit maakt het op dit moment onmogelijk om oorzaak-gevolg aan te tonen tussen mogelijke onderliggende factoren en ernstige

vermoeidheid. Verrassend genoeg is een aantal aspecten tot op heden nog onderbelicht waaronder een mogelijk verband met slaapkwaliteit, opvattingen over chronische ziekten, opvattingen over vermoeidheid, cognitief functioneren en een inactieve leefstijl. Multidimensionale diagnostiek zou echter wel behulpzaam bij het ontwikkelen en implementeren van ziekte-overstijgende behandelingen van ernstige vermoeidheid.

Het aantal studies gericht op de effectiviteit van monodisciplinaire interventies ter vermindering van ernstige vermoeidheid is erg beperkt en veelal van een lage methodologische kwaliteit. De effectiviteit van multidisciplinaire interventies op ernstige vermoeidheid is nooit samengevat in een systematisch literatuuroverzicht. Daarentegen is wel een veelheid aan uiteenlopende interventies onder de loep genomen. De kwaliteit van de beschikbare data beperkt de interne en externe validiteit van deze gegevens. Desalniettemin lijken interventies gericht op het psychologisch welbevinden middels mindfulness en/of cognitieve gedragstherapie een gunstig effect te kunnen hebben op de mate van vermoeidheid. Dit is echter maar in een beperkt aantal chronische ziekten bestudeerd. De overige interventies (onder meer fysieke training en farmacotherapie) is in beperktere mate bestudeerd in verschillende chronische ziekten met zeer wisselende resultaten. De variatie in effectiviteit heeft mogelijk ook deels te maken met het feit dat ernstige vermoeidheid lang niet in alle studies als inclusie criterium is toegepast. Hierdoor was er geen ruimte tot verbetering. Verder lijken meerdere factoren de oorzaak te kunnen zijn van de ernstige vermoeidheid en dit kan verschillen tussen personen. Hierdoor is er een reële kans dat een monodisciplinaire benadering van ernstige vermoeidheid slechts gedeeltelijk effectief is.

6.3 Kansen op verbetering

Naar schatting hebben dus miljoenen personen in Nederland dagelijks last van vermoeidheid. Dit betekent dat deze personen dagelijks een onaangenaam gevoel ervaren, dat kan variëren van een gebrek aan energie tot totale uitputting en interfereert met het vermogen van individuen om te functioneren aan hun normale capaciteit. Helaas krijgt ernstige vermoeidheid nauwelijks aandacht in de spreekkamer van de zorgverlener. In meer dan 50% van de patiënten met een chronische ziekte wordt vermoeidheid nooit, zelden of af en toe besproken met de behandelend arts.

Patiëntenverenigingen, gezondheidsfondsen, zorgverleners, wetenschappers, verzekeraars en overheden dienen gezamenlijk de diagnose en behandeling van (ernstige) vermoeidheid bij chronisch zieken hoger op de (zorg-/beleids-/wetenschappelijke) agenda te plaatsen. Daarnaast kunnen patiënten en zorgverleners nu reeds beginnen met het bespreekbaar maken van (ernstige) vermoeidheid in de spreekkamer. Het onderliggende rapport en de infographics kunnen hierbij steun bieden.

Dit alles zal er mede toe moeten leiden dat ernstige vermoeidheid zal worden opgenomen in toekomstige medische en paramedische behandelrichtlijnen.

Meten is weten. Dit geldt ook voor vermoeidheid. De CIS-vermoeidheid is een eenvoudige vragenlijst die reeds veelvuldig is ingezet voor wetenschappelijk onderzoek en op kleinere schaal ook in de dagelijkse zorgpraktijk. Het stelt de zorgverlener in staat om de ernstig vermoeide patiënt te identificeren. Doordat de CIS-vermoeidheid vraagt naar de vermoeidheid in de afgelopen twee weken, wordt de dagelijkse variatie in vermoeidheid niet geobjectiveerd. Hiervoor zijn andere methodieken, zoals Ecological Momentary Assessment (EMA) (407), geschikter. Advies is dat in de richtlijnen van de wetenschappelijke verenigingen en in afgeleide behandelprotocollen en individuele zorgplannen standaard het onderwerp “vermoeidheid” wordt opgenomen. Op deze wijze kan het vaker een gespreksonderwerp worden. Hierbij dient aandacht te zijn voor de lichamelijke en de emotionele vermoeidheid.

Een groots opgezet, landelijk, interdisciplinair onderzoeksprogramma gericht op de onderliggende oorzaken en de behandeling van ernstige vermoeidheid bij chronisch zieken lijkt zeer wenselijk. Een ziekte-overstijgende aanpak verdient de aanbeveling. **Om dit te onderschrijven** zal een nieuw onderzoeksprogramma de kruisbestuiving moeten opzoeken met (wetenschappelijk) onderzoek gericht op ernstige vermoeidheid bij personen met CVS of long-COVID, waarbij ernstige vermoeidheid ook centraal staat.

De volgende onderwerpen verdienen verder wetenschappelijk onderzoek:

Preventie / ontstaansfactoren / factoren die vermoeidheid in stand houden

- Wanneer ontstaat ernstige vermoeidheid bij personen met één of meerdere chronische ziekten? Was de ernstige vermoeidheid reeds aanwezig op het moment van de eerste diagnose van de chronische ziekte?
- Is ernstige vermoeidheid te voorkomen bij personen met één of meerdere chronische ziekten?
- Waarom ervaren en rapporteren vrouwen meer ernstige vermoeidheid dan mannen?
- Wat is de mogelijke invloed van hormonale verschillen tussen vrouwen en mannen op de mate van vermoeidheid?
- Welke ziekte-specifieke factoren veroorzaken en/of houden de ervaren ernstige vermoeidheid in stand houden bij mensen met één of meerdere chronische ziekten? Of en in hoeverre speelt een suboptimale behandeling van het primair onderliggend lijden en/of van de bijkomende aandoeningen hierbij een rol?
- Of en in hoeverre speelt een interactie van verschillende chronische ziekten een mogelijk rol bij het ontstaan en/of in stand houden van ernstige vermoeidheid?
- Wat is het effect van een onvoorziene, acute ziekenhuisopname omwille van een tijdelijke verslechtering van een chronische ziekte op de mate van vermoeidheid?

- Welke algemene fysieke, emotionele, sociale en seizoensgebonden factoren veroorzaken en/of houden de ervaren ernstige vermoeidheid in stand bij mensen met één of meerdere chronische ziekten?
- Wat is het effect van voeding op vermoeidheid?
- Wat is het effect van omgevingsfactoren (geluid, stof,...) op de mate van vermoeidheid?

Bewustwording

- Hoe kan de bewustwording van de grootte van het probleem (ernstige) vermoeidheid breder bekend worden gemaakt onder zorgverleners, huisartsen, medisch specialisten, paramedici, verpleegkundigen?
- Hoe kan onder patiënten de bewustwording toenemen dat vermoeidheid bij veel patiënten een rol speelt en dat mensen zich niet hoeven te schamen voor vermoeidheid en het kunnen bespreken met zorgverleners, mantelzorgers en lotgenoten?
- Suggestie om bewustwordingsvergroting op te nemen. Als men zich er meer van bewust is en het vaker gaat bespreken, kan het balletje echt goed gaan rollen.

Diagnostiek van ernstige vermoeidheid

- Wat is de beste manier om ernstige vermoeidheid uit te vragen? Hoe vaak dient vermoeidheid te worden uitgevraagd om de dagelijkse variabiliteit te begrijpen?
- Hoe kunnen chronisch zieken zelf vermoeidheid monitoren?
- Welke (combinatie van) biomarkers kunnen worden gebruikt om ernstige vermoeidheid te objectiveren?
- Waarom en wanneer wordt ernstige vermoeidheid chronisch (>6 maanden)? Welke factoren dragen hiertoe bij?
- Hoe verhoudt ernstige vermoeidheid zich tot andere dagelijkse klachten die personen met één of meerdere chronische ziekten ervaren?

Impact van ernstige vermoeidheid

- Of en in hoeverre heeft vermoeidheid een toegevoegde waarde in het voorspellen van het verloop van de chronische ziekte, zorgconsumptie, werkproductiviteit en mortaliteit?
- Wat is de invloed van de ernstige vermoeidheid op het dagelijks functioneren en de kwaliteit van leven bij personen met één of meerdere chronische ziekten?
- Hoe gaan personen met ernstige vermoeidheid hier dagelijks mee om? Of en in hoeverre bepaalt de coping stijl de mate van ervaren vermoeidheid? Of en in hoeverre is er steun en begrip vanuit de naaste omgeving?
- Wat is de impact van ernstige vermoeidheid op de arbeidscapaciteit van personen met één of meerdere chronische ziekten?

- Hoe kan de bedrijfsgeneeskunde bijdragen aan het vergroten van de arbeidsparticipatie van personen met één of meerdere chronische ziekten?

Interventies

- Welke combinatie van persoonsgerichte behandelingen heeft positief effect op de ervaren vermoeidheid bij personen met één of meerdere chronische ziekten?
- Welke (medicamenteuze en niet-medicamenteuze) behandelingen veroorzaken of verergeren de mate van vermoeidheid?
- Of en in hoeverre is de respons op de persoonsgerichte behandelingen verschillend tussen chronische ziekten met en zonder een sterk progressief verloop?

Implementatie

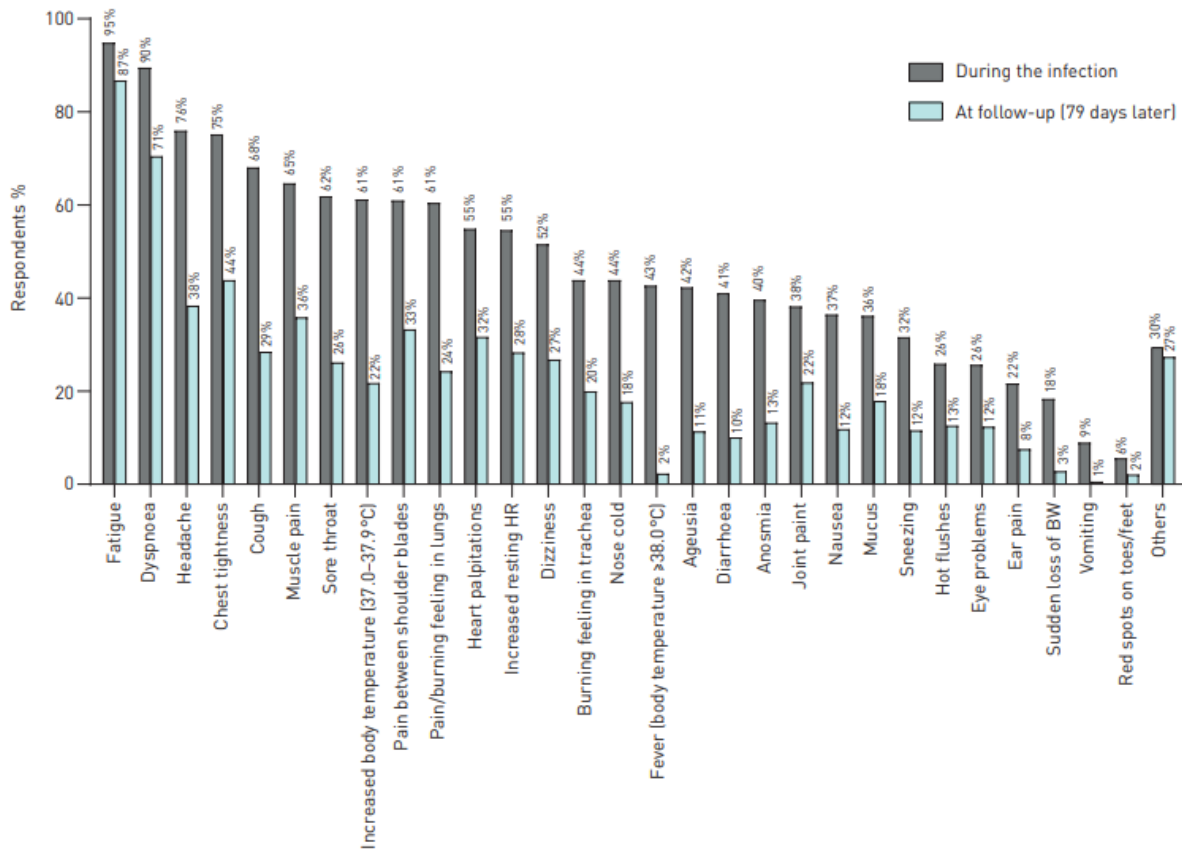
- Hoe kunnen inzichten uit het (wetenschappelijk) op een goede manier worden opgenomen in medische richtlijnen van wetenschappelijke verenigingen van huisartsen, medisch specialisten en paramedische beroepsgroepen?
- Hoe kunnen vragenlijsten, ziektelastmeters, etc. zo worden toegesneden dat ze in de praktijk het meest geschikt zijn voor het bepreken van vermoeidheid tussen patiënt en behandelaar?
- Hoe kan in individuele zorgplannen standaard aandacht worden besteed aan vermoeidheid?

Deze kennissynthese richtte zich enkel op volwassen personen met één of meerdere chronische ziekten. Ernstige vermoeidheid kan echter ook bij kinderen en adolescenten voorkomen. Een aparte kennissynthese hierover is raadzaam.

* _ * _ *

Appendix 1. Vermoeidheid bij coronapatiënten

Begin juni 2020 is er digitaal een vragenlijst afgenomen bij 1939 coronapatiënten, die veelal niet opgenomen zijn geweest tijdens de infectie. De afname van de vragenlijst was gemiddeld 11 weken na het optreden van de eerste COVID-19-gerelateerde klachten. Vermoeidheid was de meest voorkomende klacht tijdens de infectie en 11 weken nadien (408).



Kanttekening 1: dit waren patiënten die lid waren van een online support groep voor patiënten met long-COVID. Hierdoor zijn deze resultaten echter niet te veralgemeniseren naar de gehele COVID-19 populatie.

Kanttekening 2: vermoeidheid is ook bij post-COVID-19 patiënten 2 tot 3 maanden na ontslag uit het ziekenhuis (409, 410) .

Appendix 2. Overzicht geconsulteerde experts

Stuurgroep

Mw. prof. dr. A.M.W.J. Schols, Universiteit Maastricht, Maastricht UMC+, medevoorzitter

Dhr. prof. dr. M.A. Spruit, Universiteit Maastricht, kennis- en behandelcentrum CIRO, medevoorzitter

Dhr. prof. Dr. B. Engelen, RadboudUMC Nijmegen

Mw. prof. dr. H. van der Horst, Universitair Medisch Centrum Amsterdam

Dhr. prof. dr. H. Knoop, Universitair Medisch Centrum Amsterdam

Dhr. M. da Costa, ZonMw

Dhr. drs. E. Rolink, Samenwerkende Gezondheidsfondsen

Klankbordgroep Ervaringsdeskundigen

Dhr. A. Drubbel, vanuit Harteraad

Dhr. D. van Ginkel, vanuit MIND

Mw. F. Bandhoe, vanuit Nierstichting

Mw. S.M. Glaser-Lesgever, vanuit ReumaNederland

Mw. M. Kroneman, vanuit Spierfonds

Dhr. R. Platje, vanuit Diabetes fonds

Mw. J.M. Karsten, vanuit MLDS

Dhr. H.J. Lindeman, vanuit Hersenstichting

Mw. H. Wanders, vanuit Brandwonden Stichting

Mw. A. Herp, vanuit Longfonds

Begeleidingscommissie Samenwerkende Gezondheidsfondsen

Mw. C. van Schie, Brandwonden Stichting

Mw. J. Nahon, Diabetesfonds

Mw. dr. I. Nederend, Hartstichting

Mw. J. Kuiper, Hersenstichting

Mw. E. van der Rhee, Hersenstichting

Dhr. dr. B. Holverda, Longfonds

Mw. M. Boersma, Maag Lever Darm Stichting

Mw. M. Kraayvanger, Nierstichting

Mw. H. van Vugt, ReumaNederland

Mw. S. van den Berge, Spierfonds

Dhr. B. Roelands, MIND

Referenties

1. Ream E, Richardson A. Fatigue: a concept analysis. *Int J Nurs Stud*. 1996;33(5):519-29.
2. Lerdal A, Wahl A, Rustøen T, Hanestad BR, Moum T. Fatigue in the general population: a translation and test of the psychometric properties of the Norwegian version of the fatigue severity scale. *Scand J Public Health*. 2005;33(2):123-30.
3. Engberg I, Segerstedt J, Waller G, Wennberg P, Eliasson M. Fatigue in the general population-associations to age, sex, socioeconomic status, physical activity, sitting time and self-rated health: the northern Sweden MONICA study 2014. *BMC Public Health*. 2017;17(1):654.
4. Glaus A, Crow R, Hammond S. A qualitative study to explore the concept of fatigue/tiredness in cancer patients and in healthy individuals. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 1996;5(2 Suppl):8-23.
5. Whitehead LC, Unahi K, Burrell B, Crowe MT. The Experience of Fatigue Across Long-Term Conditions: A Qualitative Meta-Synthesis. *J Pain Symptom Manage*. 2016;52(1):131-43.e1.
6. Jaime-Lara RB, Koons BC, Matura LA, Hodgson NA, Riegel B. A Qualitative Metasynthesis of the Experience of Fatigue Across Five Chronic Conditions. *J Pain Symptom Manage*. 2020;59(6):1320-43.
7. Schmeding A, Schneider M. Fatigue, health-related quality of life and other patient-reported outcomes in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2013;27(3):363-75.
8. Van Herck M, Spruit MA, Burtin C, Djamin R, Antons J, Goërtz YMJ, et al. Fatigue is Highly Prevalent in Patients with Asthma and Contributes to the Burden of Disease. *J Clin Med*. 2018;7(12).
9. Kouijzer M, Brusse-Keizer M, Bode C. COPD-related fatigue: Impact on daily life and treatment opportunities from the patient's perspective. *Respiratory medicine*. 2018;141:47-51.
10. Kirwan JR, Minnock P, Adebajo A, Bresnihan B, Choy E, de Wit M, et al. Patient perspective: fatigue as a recommended patient centered outcome measure in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34(5):1174-7.
11. Postma DS, Wijkstra PJ, Hiemstra PS, Melgert BN, Braunstahl GJ, Hylkema MN, et al. The Dutch National Program for Respiratory Research. *The Lancet Respiratory medicine*. 2016;4(5):356-7.
12. Spruit MA, Vercoulen JH, Sprangers MAG, Wouters EFM. Fatigue in COPD: an important yet ignored symptom. *The Lancet Respiratory medicine*. 2017;5(7):542-4.
13. Swain MG. Fatigue in chronic disease. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2000;99(1):1-8.
14. Vercoulen JH, Swanink CM, Fennis JF, Galama JM, van der Meer JW, Bleijenberg G. Dimensional assessment of chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res*. 1994;38(5):383-92.
15. Vercoulen JH, Alberts M, Bleijenberg G. De Checklist Individual Strength (CIS). *Gedragstherapie*. 1999;32:131-6.
16. Smets EMA, Garssen B, Bonke B, Vercoulen JHMM, De Haes JCJM. Het vaststellen van vermoeidheid: de Multidimensionele Vermoeidheids Index (MVI). *Gedrag & Gezondheid*. 1995;23:79-85.
17. Worm-Smeitink M, Gielissen M, Bloot L, van Laarhoven HWM, van Engelen BGM, van Riel P, et al. The assessment of fatigue: Psychometric qualities and norms for the Checklist individual strength. *J Psychosom Res*. 2017;98:40-6.
18. Fuchs CE, van Geelen SM, van Geel R, Sinnema G, van de Putte EM, Hermans HJ, et al. Health and identity: Self-positioning in adolescent chronic fatigue syndrome and juvenile idiopathic arthritis. *Clin Child Psychol Psychiatry*. 2013;18(3):383-97.
19. ter Wolbeek M, van Doornen LJ, Kavelaars A, Heijnen CJ. Severe fatigue in adolescents: a common phenomenon? *Pediatrics*. 2006;117(6):e1078-86.
20. van de Putte EM, Engelbert RH, Kuis W, Kimpen JL, Uiterwaal CS. How fatigue is related to other somatic symptoms. *Arch Dis Child*. 2006;91(10):824-7.
21. Özdel S, Özçakar ZB, Cakar N, Aydın F, Çelikel E, Elhan AH, et al. Fatigue in pediatric patients with familial Mediterranean fever. *Mod Rheumatol*. 2018;28(6):1016-20.
22. Nijhof LN, van de Putte EM, Wulffraat NM, Nijhof SL. Prevalence of Severe Fatigue Among Adolescents With Pediatric Rheumatic Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(1):108-14.

23. Nijhof SL, Maijer K, Bleijenberg G, Uiterwaal C, Kimpen JLL, van de Putte EM. Adolescent Chronic Fatigue Syndrome: Prevalence, Incidence, and Morbidity. *Pediatrics*. 2011;127(5):E1169-E75.
24. Nijhof SL, Bleijenberg G, Uiterwaal CS, Kimpen JL, van de Putte EM. Effectiveness of internet-based cognitive behavioural treatment for adolescents with chronic fatigue syndrome (FITNET): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9824):1412-8.
25. Stulemeijer M, de Jong LW, Fiselier TJ, Hoogveld SW, Bleijenberg G. Cognitive behaviour therapy for adolescents with chronic fatigue syndrome: randomised controlled trial. *Bmj*. 2005;330(7481):14.
26. Rizou I, De Gucht V, Papavasiliou A, Maes S. The contribution of illness perceptions to fatigue and sleep problems in youngsters with epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2016;20(1):93-9.
27. Jagersma E, Jeukens-Visser M, van Paassen BW, Meester-Delver A, Nollet F. Severe fatigue and reduced quality of life in children with hereditary motor and sensory neuropathy 1A. *J Child Neurol*. 2013;28(4):429-34.
28. Abrahams HJG, Gielissen MFM, de Lugt M, Kleijer EFW, de Roos WK, Balk E, et al. The Distress Thermometer for screening for severe fatigue in newly diagnosed breast and colorectal cancer patients. *Psychooncology*. 2017;26(5):693-7.
29. Dorland HF, Abma FI, Roelen CA, Smink A, Feuerstein M, Amick BC, et al. The Cognitive Symptom Checklist-Work in cancer patients is related with work functioning, fatigue and depressive symptoms: a validation study. *J Cancer Surviv*. 2016;10(3):545-52.
30. Gielissen MF, Schattenberg AV, Verhagen CA, Rinkes MJ, Bremmers ME, Bleijenberg G. Experience of severe fatigue in long-term survivors of stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39(10):595-603.
31. Goedendorp MM, Gielissen MF, Verhagen CA, Peters ME, Bleijenberg G. Severe fatigue and related factors in cancer patients before the initiation of treatment. *Br J Cancer*. 2008;99(9):1408-14.
32. Golsteijn RHJ, Bolman C, Peels DA, Volders E, de Vries H, Lechner L. A Web-Based and Print-Based Computer-Tailored Physical Activity Intervention for Prostate and Colorectal Cancer Survivors: A Comparison of User Characteristics and Intervention Use. *J Med Internet Res*. 2017;19(8):e298.
33. Kanera IM, Willems RA, Bolman CA, Mesters I, Zambon V, Gijsen BC, et al. Use and Appreciation of a Tailored Self-Management eHealth Intervention for Early Cancer Survivors: Process Evaluation of a Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res*. 2016;18(8):e229.
34. Peters ME, Goedendorp MM, Verhagen CA, van der Graaf WT, Bleijenberg G. Severe fatigue during the palliative treatment phase of cancer: an exploratory study. *Cancer Nurs*. 2014;37(2):139-45.
35. Servaes P, Verhagen S, Schreuder HW, Veth RP, Bleijenberg G. Fatigue after treatment for malignant and benign bone and soft tissue tumors. *J Pain Symptom Manage*. 2003;26(6):1113-22.
36. Servaes P, van der Werf S, Prins J, Verhagen S, Bleijenberg G. Fatigue in disease-free cancer patients compared with fatigue in patients with chronic fatigue syndrome. *Support Care Cancer*. 2001;9(1):11-7.
37. Struik K, Klein M, Heimans JJ, Gielissen MF, Bleijenberg G, Taphoorn MJ, et al. Fatigue in low-grade glioma. *J Neurooncol*. 2009;92(1):73-8.
38. van den Dungen IA, Verhagen CA, van der Graaf WT, van den Berg JP, Vissers KC, Engels Y. Feasibility and impact of a physical exercise program in patients with advanced cancer: a pilot study. *J Palliat Med*. 2014;17(10):1091-8.
39. van Haren I, Staal JB, Potting CM, Atsma F, Hoogeboom TJ, Blijlevens NMA, et al. Physical exercise prior to hematopoietic stem cell transplantation: A feasibility study. *Physiother Theory Pract*. 2018;34(10):747-56.
40. Zhu L, Ranchor AV, van der Lee M, Garssen B, Sanderman R, Schroevers MJ. The role of goal adjustment in symptoms of depression, anxiety and fatigue in cancer patients receiving psychosocial care: a longitudinal study. *Psychol Health*. 2015;30(3):268-83.
41. Maaijwee NA, Schaapsmeeders P, Rutten-Jacobs LC, Arntz RM, Schoonderwaldt HC, van Dijk EJ, et al. Subjective cognitive failures after stroke in young adults: prevalent but not related to cognitive impairment. *J Neurol*. 2014;261(7):1300-8.

42. van Rooij FG, Plaizier NO, Vermeer SE, Góraj BM, Koudstaal PJ, Richard E, et al. Subjective Cognitive Impairment, Depressive Symptoms, and Fatigue after a TIA or Transient Neurological Attack: A Prospective Study. *Behav Neurol*. 2017;2017:5181024.
43. Van Der Geest I, Knoop H, Veth RP, Schreuder HW, Bleijenberg G. High fatigue scores before and after surgical treatment of bone and soft tissue tumors. *Exp Ther Med*. 2013;5(1):205-8.
44. Selders M, Visser R, van Rooij W, Delfstra G, Koelen JA. The development of a brief group intervention (Dynamic Interpersonal Therapy) for patients with medically unexplained somatic symptoms: a pilot study. *Psychoanalytic Psychotherapy*. 2015;29(2):182-98.
45. Baskurt Z, Baskurt F, Demir CH. The effects of self-perceived fatigue on functional mobility and balance in the community-dwelling elderly. *Healthmed*. 2012;6(10):3366-71.
46. Bazelmans E, Bleijenberg G, Van Der Meer JW, Folgering H. Is physical deconditioning a perpetuating factor in chronic fatigue syndrome? A controlled study on maximal exercise performance and relations with fatigue, impairment and physical activity. *Psychol Med*. 2001;31(1):107-14.
47. Abrahams HJG, Smits L, Lugt M, Roos WK, Kamm Y, Heins MJ, et al. Severe fatigue after treatment of ductal carcinoma in situ: A comparison with age-matched breast cancer survivors and healthy controls. *Breast*. 2017;31:76-81.
48. Braam AW, de Haan SN, Vorselaars AD, Rijkers GT, Grutters JC, van den Elshout FJ, et al. Influence of repeated maximal exercise testing on biomarkers and fatigue in sarcoidosis. *Brain Behav Immun*. 2013;33:57-64.
49. Van Campen E, Van Den Eede F, Moorkens G, Schotte C, Schacht R, Sabbe BG, et al. Use of the Temperament and Character Inventory (TCI) for assessment of personality in chronic fatigue syndrome. *Psychosomatics*. 2009;50(2):147-54.
50. Cockshell SJ, Mathias JL. Cognitive deficits in chronic fatigue syndrome and their relationship to psychological status, symptomatology, and everyday functioning. *Neuropsychology*. 2013;27(2):230-42.
51. Collin SM, Nijs J, Meeus M, Polli A, Willekens B, Ickmans K. Endogenous Pain Facilitation Rather Than Inhibition Differs Between People with Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Sclerosis, and Controls: An Observational Study. *Pain Physician*. 2017;20(4):E489-e97.
52. de Lange FP, Koers A, Kalkman JS, Bleijenberg G, Hagoort P, van der Meer JW, et al. Increase in prefrontal cortical volume following cognitive behavioural therapy in patients with chronic fatigue syndrome. *Brain*. 2008;131(Pt 8):2172-80.
53. De Wandele I, Rombaut L, De Backer T, Peersman W, Da Silva H, De Mits S, et al. Orthostatic intolerance and fatigue in the hypermobility type of Ehlers-Danlos Syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(8):1412-20.
54. Ergin G, Yildirim Y. A validity and reliability study of the Turkish Checklist Individual Strength (CIS) questionnaire in musculoskeletal physical therapy patients. *Physiother Theory Pract*. 2012;28(8):624-32.
55. Ickmans K, Meeus M, Kos D, Clarys P, Meersdom G, Lambrecht L, et al. Cognitive performance is of clinical importance, but is unrelated to pain severity in women with chronic fatigue syndrome. *Clin Rheumatol*. 2013;32(10):1475-85.
56. Ickmans K, Simoens F, Nijs J, Kos D, Cras P, Willekens B, et al. Recovery of peripheral muscle function from fatiguing exercise and daily physical activity level in patients with multiple sclerosis: a case-control study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014;122:97-105.
57. Jacques MF, Stockley RC, Onambele-Pearson GL, Reeves ND, Stebbings GK, Dawson EA, et al. Quality of life in adults with muscular dystrophy. *Health Qual Life Outcomes*. 2019;17(1):121.
58. Limonard GJ, Peters JB, Nabuurs-Franssen MH, Weers-Pothoff G, Besselink R, Groot CA, et al. Detailed analysis of health status of Q fever patients 1 year after the first Dutch outbreak: a case-control study. *QJM*. 2010;103(12):953-8.
59. Schaapsmeeders P, Maaijwee NA, van Dijk EJ, Rutten-Jacobs LC, Arntz RM, Schoonderwaldt HC, et al. Long-term cognitive impairment after first-ever ischemic stroke in young adults. *Stroke*. 2013;44(6):1621-8.

60. Nij Bijvank JA, van Rijn LJ, Kamminga M, Tan HS, Uitdehaag BMJ, Petzold A, et al. Saccadic fatigability in the oculomotor system. *J Neurol Sci.* 2019;402:167-74.
61. Nijs J, Van Oosterwijck J, Meeus M, Lambrecht L, Metzger K, Frémont M, et al. Unravelling the nature of postexertional malaise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: the role of elastase, complement C4a and interleukin-1beta. *J Intern Med.* 2010;267(4):418-35.
62. Nygaard RH, Jensen JK, Voermans NC, Heinemeier KM, Schjerling P, Holm L, et al. Skeletal muscle morphology, protein synthesis, and gene expression in Ehlers-Danlos syndrome. *J Appl Physiol* (1985). 2017;123(2):482-8.
63. Okamoto LE, Raj SR, Peltier A, Gamboa A, Shibao C, Diedrich A, et al. Neurohumoral and haemodynamic profile in postural tachycardia and chronic fatigue syndromes. *Clin Sci (Lond).* 2012;122(4):183-92.
64. Peters JB, Daudey L, Heijdra YF, Molema J, Dekhuijzen PN, Vercoulen JH. Development of a battery of instruments for detailed measurement of health status in patients with COPD in routine care: the Nijmegen Clinical Screening Instrument. *Qual Life Res.* 2009;18(7):901-12.
65. Poort H, van der Graaf WT, Tielen R, Vlenterie M, Custers JA, Prins JB, et al. Prevalence, Impact, and Correlates of Severe Fatigue in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Pain Symptom Manage.* 2016;52(2):265-71.
66. Poort H, Kaal SEJ, Knoop H, Jansen R, Prins JB, Manten-Horst E, et al. Prevalence and impact of severe fatigue in adolescent and young adult cancer patients in comparison with population-based controls. *Support Care Cancer.* 2017;25(9):2911-8.
67. Prinsen H, de Vries IJ, Torensma R, Pots JM, Mulder SF, van Herpen CM, et al. Humoral and cellular immune responses after influenza vaccination in patients with chronic fatigue syndrome. *BMC Immunol.* 2012;13:71.
68. Reukers DFM, van Jaarsveld CHM, Knoop H, Bleeker-Rovers CP, Akkermans R, de Grauw W, et al. Explaining the long-term impact of chronic Q fever and Q fever fatigue syndrome on psychosocial functioning: A comparison with diabetes and the general population. *J Psychosom Res.* 2019;121:37-45.
69. Roerink ME, Knoop H, Bronkhorst EM, Mouthaan HA, Hawinkels L, Joosten LAB, et al. Cytokine signatures in chronic fatigue syndrome patients: a Case Control Study and the effect of anakinra treatment. *J Transl Med.* 2017;15(1):267.
70. Schulte-van Maaren YW, Giltay EJ, van Hemert AM, Zitman FG, de Waal MW, Van Rood YR, et al. Reference values for the Body Image Concern Inventory (BICI), the Whitely Index (WI), and the Checklist Individual Strength (CIS-20R): The Leiden Routine Outcome Monitoring Study. *J Affect Disord.* 2014;164:82-9.
71. Servaes P, Verhagen S, Bleijenberg G. Determinants of chronic fatigue in disease-free breast cancer patients: a cross-sectional study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology.* 2002;13(4):589-98.
72. Soetekouw PM, Wevers RA, Vreken P, Elving LD, Janssen AJ, van der Veen Y, et al. Normal carnitine levels in patients with chronic fatigue syndrome. *Neth J Med.* 2000;57(1):20-4.
73. Soetekouw P, Lenders JWM, Bleijenberg G, Thien T, van der Meer JWM. Autonomic function in patients with chronic fatigue syndrome. *Clinical Autonomic Research.* 1999;9(6):334-40.
74. Timmers HJ, Wieling W, Soetekouw PM, Bleijenberg G, Van Der Meer JW, Lenders JW. Hemodynamic and neurohumoral responses to head-up tilt in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Auton Res.* 2002;12(4):273-80.
75. Van Den Eede F, Moorkens G, Hulstijn W, Van Houdenhove B, Cosyns P, Sabbe BG, et al. Combined dexamethasone/corticotropin-releasing factor test in chronic fatigue syndrome. *Psychol Med.* 2008;38(7):963-73.
76. van Sandwijk MS, Al Arashi D, van de Hare FM, van der Torren JMR, Kersten MJ, Bijlsma JA, et al. Fatigue, anxiety, depression and quality of life in kidney transplant recipients, haemodialysis patients, patients with a haematological malignancy and healthy controls. *Nephrol Dial Transplant.* 2019;34(5):833-8.

77. Varkevisser M, Van Dongen HP, Van Amsterdam JG, Kerkhof GA. Chronic insomnia and daytime functioning: an ambulatory assessment. *Behav Sleep Med.* 2007;5(4):279-96.
78. Vercoulen JH, Hommes OR, Swanink CM, Jongen PJ, Fennis JF, Galama JM, et al. The measurement of fatigue in patients with multiple sclerosis. A multidimensional comparison with patients with chronic fatigue syndrome and healthy subjects. *Archives of neurology.* 1996;53(7):642-9.
79. Van Der Geest IC, Servaes P, Schreuder HW, Bleijenberg G, Verhagen CA, Pruszczynski M, et al. Chondrosarcoma of bone: functional outcome and quality of life. *J Surg Oncol.* 2002;81(2):70-4.
80. Beurskens AJ, Bultmann U, Kant I, Vercoulen JH, Bleijenberg G, Swaen GM. Fatigue among working people: validity of a questionnaire measure. *Occupational and environmental medicine.* 2000;57(5):353-7.
81. Roelen CA, van Rhenen W, Groothoff JW, van der Klink JJ, Bültmann U. Prolonged fatigue is associated with sickness absence in men but not in women: prospective study with 1-year follow-up of white-collar employees. *Int Arch Occup Environ Health.* 2014;87(3):257-63.
82. Useche SA, Ortiz VG, Cendales BE. Stress-related psychosocial factors at work, fatigue, and risky driving behavior in bus rapid transport (BRT) drivers. *Accid Anal Prev.* 2017;104:106-14.
83. Abma FI, van der Klink JJ, Bültmann U. The work role functioning questionnaire 2.0 (Dutch version): examination of its reliability, validity and responsiveness in the general working population. *J Occup Rehabil.* 2013;23(1):135-47.
84. De Vries J, Van Heck GL. Fatigue: relationships with basic personality and temperament dimensions. *Personality and Individual Differences.* 2002;33(8):1311-24.
85. Demerouti E. The Spillover and Crossover of Resources Among Partners: The Role of Work-Self and Family-Self Facilitation. *Journal of Occupational Health Psychology.* 2012;17(2):184-95.
86. Degenhardt B, Frick J, Buchecker M, Gutscher H. Influences of Personal, Social, and Environmental Factors on Workday Use Frequency of the Nearby Outdoor Recreation Areas by Working People. *Leisure Sciences.* 2011;33(5):420-40.
87. Leone SS, Huibers MJ, Knottnerus JA, Kant IJ. Similarities, overlap and differences between burnout and prolonged fatigue in the working population. *Qjm.* 2007;100(10):617-27.
88. Kalkman JS, Schillings ML, Zwarts MJ, van Engelen BG, Bleijenberg G. Influence of relatives on fatigue experienced by patients with facioscapulohumeral dystrophy, myotonic dystrophy and HMSN-I. *Eur Neurol.* 2006;56(1):24-30.
89. Langenberg S, van Herpen CML, van Opstal CCM, Wymenga ANM, van der Graaf WTA, Prins JB. Caregivers' burden and fatigue during and after patients' treatment with concomitant chemoradiotherapy for locally advanced head and neck cancer: a prospective, observational pilot study. *Support Care Cancer.* 2019;27(11):4145-54.
90. Nakken N, Spruit MA, van den Bogaart EH, van Vliet M, de Vries GJ, Custers FL, et al. Health Status and Morbidities in Resident Relatives of Patients With COPD. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17(3):276.e1-8.
91. Peters ME, Goedendorp MM, Verhagen SA, Smilde TJ, Bleijenberg G, van der Graaf WT. A prospective analysis on fatigue and experienced burden in informal caregivers of cancer patients during cancer treatment in the palliative phase. *Acta Oncol.* 2015;54(4):500-6.
92. de Vries M, Soetekouw PM, Van Der Meer JW, Bleijenberg G. Fatigue in Cambodia veterans. *Qjm.* 2000;93(5):283-9.
93. Wiborg JF, Rademaker AR, Geuze E, Twisk JW, Vermetten E, Knoop H. Course and Predictors of Postdeployment Fatigue: A Prospective Cohort Study in the Dutch Armed Forces. *J Clin Psychiatry.* 2016;77(8):1074-9.
94. Van Der Woude D, Pijnenborg JM, Verzijl JM, Van Wijk EM, De Vries J. Health status and fatigue of postpartum anemic women: a prospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;181:119-23.
95. Tobbäck E, Behaeghel K, Hanouille I, Delesie L, Loccufier A, Van Holsbeek A, et al. Comparison of subjective sleep and fatigue in breast- and bottle-feeding mothers. *Midwifery.* 2017;47:22-7.

96. Baecke M, Spaanderman ME, van der Werf SP. Cognitive function after pre-eclampsia: an explorative study. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2009;30(1):58-64.
97. van der Ploeg E, Dorresteyn SM, Kleber RJ. Critical incidents and chronic stressors at work: their impact on forensic doctors. *J Occup Health Psychol.* 2003;8(2):157-66.
98. van der Ploeg E, Kleber RJ. Acute and chronic job stressors among ambulance personnel: predictors of health symptoms. *Occup Environ Med.* 2003;60 Suppl 1(Suppl 1):i40-6.
99. Van Rhenen W, Blonk RW, van der Klink JJ, van Dijk FJ, Schaufeli WB. The effect of a cognitive and a physical stress-reducing programme on psychological complaints. *Int Arch Occup Environ Health.* 2005;78(2):139-48.
100. Al-Abdallah AM, Malak MZ. Factors correlating with prolonged fatigue among emergency department nurses. *J Res Nurs.* 2019;24(8):571-84.
101. Spinhoven P, Verschuur M. Predictors of fatigue in rescue workers and residents in the aftermath of an aviation disaster: a longitudinal study. *Psychosom Med.* 2006;68(4):605-12.
102. Meeusen V, Hoekman J, van Zundert A. High fatigue scores among older Dutch nurse anesthetists. *Aana j.* 2014;82(3):227-30.
103. Riethmeister V, Brouwer S, van der Klink J, Bültmann U. Work, eat and sleep: towards a healthy ageing at work program offshore. *BMC Public Health.* 2016;16:134.
104. Wu LL, Wang KM, Liao PI, Kao YH, Huang YC. Effects of an 8-Week Outdoor Brisk Walking Program on Fatigue in Hi-Tech Industry Employees: A Randomized Control Trial. *Workplace Health Saf.* 2015;63(10):436-45.
105. Raijmakers RPH, Jansen AFM, Keijmel SP, Ter Horst R, Roerink ME, Novakovic B, et al. A possible role for mitochondrial-derived peptides humanin and MOTS-c in patients with Q fever fatigue syndrome and chronic fatigue syndrome. *J Transl Med.* 2019;17(1):157.
106. Bazelmans E, Prins JB, Lulofs R, van der Meer JW, Bleijenberg G. Cognitive behaviour group therapy for chronic fatigue syndrome: a non-randomised waiting list controlled study. *Psychother Psychosom.* 2005;74(4):218-24.
107. Blockmans D, Persoons P, Van Houdenhove B, Bobbaers H. Does methylphenidate reduce the symptoms of chronic fatigue syndrome? *Am J Med.* 2006;119(2):167.e23-30.
108. Brouwers FM, Van Der Werf S, Bleijenberg G, Van Der Zee L, Van Der Meer JW. The effect of a polynutrient supplement on fatigue and physical activity of patients with chronic fatigue syndrome: a double-blind randomized controlled trial. *Qjm.* 2002;95(10):677-83.
109. Eyskens JB, Illegems J, De Nil L, Nijs J, Kampen JK, Moorkens G. Assessing chronic fatigue syndrome: Self-reported physical functioning and correlations with physical testing. *J Bodyw Mov Ther.* 2019;23(3):598-603.
110. Heins MJ, Knoop H, Lobbestael J, Bleijenberg G. Childhood maltreatment and the response to cognitive behavior therapy for chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res.* 2011;71(6):404-10.
111. Janse A, Wiborg JF, Bleijenberg G, Tummers M, Knoop H. The efficacy of guided self-instruction for patients with idiopathic chronic fatigue: A randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol.* 2016;84(5):377-88.
112. Janse A, Worm-Smeitink M, Bleijenberg G, Donders R, Knoop H. Efficacy of web-based cognitive-behavioural therapy for chronic fatigue syndrome: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry.* 2018;212(2):112-8.
113. Knoop H, Bleijenberg G, Gielissen MF, van der Meer JW, White PD. Is a full recovery possible after cognitive behavioural therapy for chronic fatigue syndrome? *Psychother Psychosom.* 2007;76(3):171-6.
114. Le Bon O, Fischler B, Hoffmann G, Murphy JR, De Meirleir K, Cluydts R, et al. How significant are primary sleep disorders and sleepiness in the chronic fatigue syndrome? *Sleep Res Online.* 2000;3(2):43-8.
115. Michiels V, Cluydts R, Fischler B. Attention and verbal learning in patients with chronic fatigue syndrome. *J Int Neuropsychol Soc.* 1998;4(5):456-66.

116. Nijs J, Meeus M, Heins M, Knoop H, Moorkens G, Bleijenberg G. Kinesiophobia, catastrophizing and anticipated symptoms before stair climbing in chronic fatigue syndrome: an experimental study. *Disabil Rehabil.* 2012;34(15):1299-305.
117. Poppe C, Crombez G, Hanoulle I, Vogelaers D, Petrovic M. Mental quality of life in chronic fatigue is associated with an accommodative coping style and neuroticism: a path analysis. *Qual Life Res.* 2012;21(8):1337-45.
118. Prins JB, Bleijenberg G, Bazelmans E, Elving LD, de Boo TM, Severens JL, et al. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2001;357(9259):841-7.
119. Roerink ME, Bredie SJH, Heijnen M, Dinarello CA, Knoop H, Van der Meer JWM. Cytokine Inhibition in Patients With Chronic Fatigue Syndrome: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2017;166(8):557-64.
120. Schreurs KM, Veehof MM, Passade L, Vollenbroek-Hutten MM. Cognitive behavioural treatment for chronic fatigue syndrome in a rehabilitation setting: effectiveness and predictors of outcome. *Behav Res Ther.* 2011;49(12):908-13.
121. The GK, Bleijenberg G, van der Meer JW. The effect of acclidine in chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *PLoS Clin Trials.* 2007;2(5):e19.
122. The GK, Bleijenberg G, Buitelaar JK, van der Meer JW. The effect of ondansetron, a 5-HT3 receptor antagonist, in chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(5):528-33.
123. Torenbeek M, Mes CA, van Liere MJ, Schreurs KM, ter Meer R, Kortleven GC, et al. [Favourable results of a rehabilitation programme with cognitive behavioural therapy and graded physical activity in patients with the chronic-fatigue syndrome]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2006;150(38):2088-94.
124. Tummers M, Knoop H, van Dam A, Bleijenberg G. Implementing a minimal intervention for chronic fatigue syndrome in a mental health centre: a randomized controlled trial. *Psychol Med.* 2012;42(10):2205-15.
125. van Campen CLM, Riepma K, Visser FC. Open Trial of Vitamin B12 Nasal Drops in Adults With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Comparison of Responders and Non-Responders. *Front Pharmacol.* 2019;10:1102.
126. Van Damme S, Crombez G, Van Houdenhove B, Mariman A, Michiels W. Well-being in patients with chronic fatigue syndrome: the role of acceptance. *J Psychosom Res.* 2006;61(5):595-9.
127. van der Schaaf ME, De Lange FP, Schmits IC, Geurts DEM, Roelofs K, van der Meer JWM, et al. Prefrontal Structure Varies as a Function of Pain Symptoms in Chronic Fatigue Syndrome. *Biol Psychiatry.* 2017;81(4):358-65.
128. van der Werf SP, de Vree B, Alberts M, van der Meer JW, Bleijenberg G. Natural course and predicting self-reported improvement in patients with chronic fatigue syndrome with a relatively short illness duration. *J Psychosom Res.* 2002;53(3):749-53.
129. van Heukelom RO, Prins JB, Smits MG, Bleijenberg G. Influence of melatonin on fatigue severity in patients with chronic fatigue syndrome and late melatonin secretion. *Eur J Neurol.* 2006;13(1):55-60.
130. Van Houdenhove B, Van Hoof E, Becq K, Kempke S, Luyten P, De Meirleir K. A comparison of patients with chronic fatigue syndrome in two "ideologically" contrasting clinics. *J Nerv Ment Dis.* 2009;197(5):348-53.
131. Verspaandonk J, Coenders M, Bleijenberg G, Lobbstaal J, Knoop H. The role of the partner and relationship satisfaction on treatment outcome in patients with chronic fatigue syndrome. *Psychol Med.* 2015;45(11):2345-52.
132. Vos-Vromans DC, Huijnen IP, Rijnders LJ, Winkens B, Knottnerus JA, Smeets RJ. Treatment expectations influence the outcome of multidisciplinary rehabilitation treatment in patients with CFS. *J Psychosom Res.* 2016;83:40-5.
133. Wiborg JF, van Bussel J, van Dijk A, Bleijenberg G, Knoop H. Randomised controlled trial of cognitive behaviour therapy delivered in groups of patients with chronic fatigue syndrome. *Psychother Psychosom.* 2015;84(6):368-76.

134. Van Hoof E, Coomans D, Cluydts R, De Meirleir K. The Fennell phase inventory in a Belgian sample. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*. 2004;12(1):53-69.
135. Wiborg JF, Knoop H, Wensing M, Bleijenberg G. Therapist effects and the dissemination of cognitive behavior therapy for chronic fatigue syndrome in community-based mental health care. *Behav Res Ther*. 2012;50(6):393-6.
136. Keijmel SP, Delsing CE, Bleijenberg G, van der Meer JWM, Donders RT, Leclercq M, et al. Effectiveness of Long-term Doxycycline Treatment and Cognitive-Behavioral Therapy on Fatigue Severity in Patients with Q Fever Fatigue Syndrome (Qure Study): A Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2017;64(8):998-1005.
137. Van Herck M, Spruit MA, Burtin C, Djamin R, Antons J, Goertz YMJ, et al. Fatigue is Highly Prevalent in Patients with Asthma and Contributes to the Burden of Disease. *J Clin Med*. 2018;7(12).
138. Peters JB, Rijssenbeek-Nouwens LH, Bron AO, Fieten KB, Weersink EJ, Bel EH, et al. Health status measurement in patients with severe asthma. *Respir Med*. 2014;108(2):278-86.
139. Goertz YMJ, Spruit MA, Van 't Hul AJ, Peters JB, Van Herck M, Nakken N, et al. Fatigue is highly prevalent in patients with COPD and correlates poorly with the degree of airflow limitation. *Ther Adv Respir Dis*. 2019;13:1753466619878128.
140. Koolen EH, van Hees HW, van Lummel RC, Dekhuijzen R, Djamin RS, Spruit MA, et al. "Can do" versus "do do": A Novel Concept to Better Understand Physical Functioning in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Clin Med*. 2019;8(3).
141. Peters JB, Boer LM, Molema J, Heijdra YF, Prins JB, Vercoulen JH. Integral Health Status-Based Cluster Analysis in Moderate-Severe COPD Patients Identifies Three Clinical Phenotypes: Relevant for Treatment As Usual and Pulmonary Rehabilitation. *Int J Behav Med*. 2017;24(4):571-83.
142. Bloem AEM, Mostard RLM, Stoot N, Vercoulen JH, Peters JB, Janssen DJA, et al. Severe Fatigue is Highly Prevalent in Patients with IPF or Sarcoidosis. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(4).
143. Korenromp IHE, Heijnen CJ, Vogels OJM, van den Bosch JMM, Grutters JC. Characterization of chronic fatigue in patients with sarcoidosis in clinical remission. *Chest*. 2011;140(2):441-7.
144. van Rijswijk H, Vorselaars ADM, Ruven HJT, Keijsers RGM, Zanen P, Korenromp IHE, et al. Changes in disease activity, lung function and quality of life in patients with refractory sarcoidosis after anti-TNF treatment. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2013;1(6):437-43.
145. Kroese ME, Severens JL, Schulpden GJ, Bessems MC, Nijhuis FJ, Landewé RB. Specialized rheumatology nurse substitutes for rheumatologists in the diagnostic process of fibromyalgia: a cost-consequence analysis and a randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 2011;38(7):1413-22.
146. van Koulil S, van Lankveld W, Kraaimaat FW, van Helmond T, Vedder A, van Hoorn H, et al. Tailored cognitive-behavioral therapy and exercise training for high-risk patients with fibromyalgia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(10):1377-85.
147. Zijlstra TR, van de Laar MA, Bernelot Moens HJ, Taal E, Zakraoui L, Rasker JJ. Spa treatment for primary fibromyalgia syndrome: a combination of thalassotherapy, exercise and patient education improves symptoms and quality of life. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(4):539-46.
148. Cuperus N, Hoogeboom TJ, Kersten CC, den Broeder AA, Vlieland TP, van den Ende CH. Randomized trial of the effectiveness of a non-pharmacological multidisciplinary face-to-face treatment program on daily function compared to a telephone-based treatment program in patients with generalized osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(8):1267-75.
149. Hoogeboom TJ, de Bie RA, den Broeder AA, van den Ende CH. The Dutch Lower Extremity Functional Scale was highly reliable, valid and responsive in individuals with hip/knee osteoarthritis: a validation study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:117.
150. Mahler E, Cuperus N, Bijlsma J, Vliet Vlieland T, van den Hoogen F, den Broeder AA, et al. Responsiveness of four patient-reported outcome measures to assess physical function in patients with knee osteoarthritis. *Scand J Rheumatol*. 2016;45(6):518-27.
151. Snijders GF, van den Ende CH, Fransen J, van Riel PL, Stukstette MJ, Defoort KC, et al. Fatigue in knee and hip osteoarthritis: the role of pain and physical function. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(10):1894-900.

152. Ferwerda M, van Beugen S, van Middendorp H, Spillekom-van Koulil S, Donders ART, Visser H, et al. A tailored-guided internet-based cognitive-behavioral intervention for patients with rheumatoid arthritis as an adjunct to standard rheumatological care: results of a randomized controlled trial. *Pain*. 2017;158(5):868-78.
153. Repping-Wuts H, Fransen J, van Achterberg T, Bleijenberg G, van Riel P. Persistent severe fatigue in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Nurs*. 2007;16(11c):377-83.
154. van Hoogmoed D, Fransen J, Bleijenberg G, van Riel P. Physical and psychosocial correlates of severe fatigue in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2010;49(7):1294-302.
155. Voermans NC, Knoop H, van de Kamp N, Hamel BC, Bleijenberg G, van Engelen BG. Fatigue is a frequent and clinically relevant problem in Ehlers-Danlos Syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;40(3):267-74.
156. Berende A, ter Hofstede HJ, Vos FJ, van Middendorp H, Vogelaar ML, Tromp M, et al. Randomized Trial of Longer-Term Therapy for Symptoms Attributed to Lyme Disease. *N Engl J Med*. 2016;374(13):1209-20.
157. Panitz S, Kornhuber M, Hanisch F. The checklist individual strength (CIS20-R) in patients with amyotrophic lateral sclerosis - a longitudinal study. *Acta Neurol Scand*. 2015;131(6):372-80.
158. Sandstedt P, Johansson S, Ytterberg C, Ingre C, Holmqvist LW, Kierkegaard M. Predictors of health-related quality of life in people with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 2016;370:269-73.
159. Van Groenestijn AC, Schröder CD, Kruitwagen-Van Reenen ET, Van Den Berg LH, Visser-Meily JMA. Participation restrictions in ambulatory amyotrophic lateral sclerosis patients: Physical and psychological factors. *Muscle Nerve*. 2017;56(5):912-8.
160. Slaman J, van den Berg-Emons HJ, van Meeteren J, Twisk J, van Markus F, Stam HJ, et al. A lifestyle intervention improves fatigue, mental health and social support among adolescents and young adults with cerebral palsy: focus on mediating effects. *Clin Rehabil*. 2015;29(7):717-27.
161. Smits BW, Fermont J, Delnooz CC, Kalkman JS, Bleijenberg G, van Engelen BG. Disease impact in chronic progressive external ophthalmoplegia: more than meets the eye. *Neuromuscul Disord*. 2011;21(4):272-8.
162. English C, Healy GN, Olds T, Parfitt G, Borkoles E, Coates A, et al. Reducing Sitting Time After Stroke: A Phase II Safety and Feasibility Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016;97(2):273-80.
163. Snaaphan L, van der Werf S, de Leeuw FE. Time course and risk factors of post-stroke fatigue: a prospective cohort study. *Eur J Neurol*. 2011;18(4):611-7.
164. van Diemen T, van Lankveld W, van Leeuwen C, Post M, van Nes I. Multidimensional fatigue during rehabilitation in persons with recently acquired spinal cord injury. *J Rehabil Med*. 2016;48(1):27-32.
165. Gelauff JM, Kingma EM, Kalkman JS, Bezemer R, van Engelen BGM, Stone J, et al. Fatigue, not self-rated motor symptom severity, affects quality of life in functional motor disorders. *Journal of neurology*. 2018;265(8):1803-9.
166. Kalkman JS, Schillings ML, van der Werf SP, Padberg GW, Zwarts MJ, van Engelen BG, et al. Experienced fatigue in facioscapulohumeral dystrophy, myotonic dystrophy, and HMSN-I. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2005;76(10):1406-9.
167. van der Linden MH, Kalkman JS, Hendricks HT, Schillings ML, Zwarts MJ, Bleijenberg G, et al. Ambulatory disabilities and the use of walking aids in patients with hereditary motor and sensory neuropathy type I (HMSN I). *Disabil Rehabil Assist Technol*. 2007;2(1):35-41.
168. Heskamp L, van Nimwegen M, Ploegmakers MJ, Bassez G, Deux JF, Cumming SA, et al. Lower extremity muscle pathology in myotonic dystrophy type 1 assessed by quantitative MRI. *Neurology*. 2019;92(24):e2803-e14.
169. Tieleman AA, Jenks KM, Kalkman JS, Borm G, van Engelen BG. High disease impact of myotonic dystrophy type 2 on physical and mental functioning. *J Neurol*. 2011;258(10):1820-6.

170. van der Kooi EL, Kalkman JS, Lindeman E, Hendriks JC, van Engelen BG, Bleijenberg G, et al. Effects of training and albuterol on pain and fatigue in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *J Neurol*. 2007;254(7):931-40.
171. van der Sluijs BM, Knoop H, Bleijenberg G, van Engelen BG, Voermans NC. The Dutch patients' perspective on oculopharyngeal muscular dystrophy: A questionnaire study on fatigue, pain and impairments. *Neuromuscul Disord*. 2016;26(3):221-6.
172. Verhaak C, de Laat P, Koene S, Tibosch M, Rodenburg R, de Groot I, et al. Quality of life, fatigue and mental health in patients with the m.3243A >G mutation and its correlates with genetic characteristics and disease manifestation. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11:25.
173. Blankespoor RJ, Schellekens MPJ, Vos SH, Speckens AEM, de Jong BA. The Effectiveness of Mindfulness-Based Stress Reduction on Psychological Distress and Cognitive Functioning in Patients with Multiple Sclerosis: a Pilot Study. *Mindfulness (N Y)*. 2017;8(5):1251-8.
174. Kierkegaard M, Lundberg IE, Olsson T, Johansson S, Ygberg S, Opava C, et al. High-intensity resistance training in multiple sclerosis - An exploratory study of effects on immune markers in blood and cerebrospinal fluid, and on mood, fatigue, health-related quality of life, muscle strength, walking and cognition. *J Neurol Sci*. 2016;362:251-7.
175. Rietberg MB, Van Wegen EE, Kwakkel G. Measuring fatigue in patients with multiple sclerosis: reproducibility, responsiveness and concurrent validity of three Dutch self-report questionnaires. *Disabil Rehabil*. 2010;32(22):1870-6.
176. Van Heugten C, Köhler S, Francke M, Bol Y. The association between executive functioning, coping styles and depressive symptoms in patients with Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;36:101392.
177. van Ruitenbeek E, Custers JAE, Verhaak C, Snoeck M, Erasmus CE, Kamsteeg EJ, et al. Functional impairments, fatigue and quality of life in RYR1-related myopathies: A questionnaire study. *Neuromuscul Disord*. 2019;29(1):30-8.
178. van Alfen N, van der Werf SP, van Engelen BG. Long-term pain, fatigue, and impairment in neuralgic amyotrophy. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009;90(3):435-9.
179. Droogleever Fortuyn HA, Fronczek R, Smitshoek M, Overeem S, Lappenschaar M, Kalkman J, et al. Severe fatigue in narcolepsy with cataplexy. *J Sleep Res*. 2012;21(2):163-9.
180. Koopman FS, Brehm MA, Heerkens YF, Nollet F, Beelen A. Measuring fatigue in polio survivors: content comparison and reliability of the Fatigue Severity Scale and the Checklist Individual Strength. *J Rehabil Med*. 2014;46(8):761-7.
181. Schnieders J, Willemsen D, de Boer H. Factors contributing to chronic fatigue after traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil*. 2012;27(6):404-12.
182. van Markus-Doornbosch F, Peeters E, van der Pas S, Vlieland TV, Meesters J. Physical activity after mild traumatic brain injury: What are the relationships with fatigue and sleep quality? *Eur J Paediatr Neurol*. 2019;23(1):53-60.
183. van Markus-Doornbosch F, Meesters J, Kraaij L, Wolterbeek R, Vliet Vlieland T. Fatigue and its relationship with physical activity in adolescents and young adults with traumatic brain injury: a cross-sectional study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2017;53(6):900-9.
184. Stulemeijer M, van der Werf S, Bleijenberg G, Biert J, Brauer J, Vos PE. Recovery from mild traumatic brain injury: a focus on fatigue. *J Neurol*. 2006;253(8):1041-7.
185. van Beugen S, Ferwerda M, Spillekom-van Koullil S, Smit JV, Zeeuwen-Franssen ME, Kroft EB, et al. Tailored Therapist-Guided Internet-Based Cognitive Behavioral Treatment for Psoriasis: A Randomized Controlled Trial. *Psychother Psychosom*. 2016;85(5):297-307.
186. Kwakkenbos L, van Lankveld WG, Vonk MC, Becker ES, van den Hoogen FH, van den Ende CH. Disease-related and psychosocial factors associated with depressive symptoms in patients with systemic sclerosis, including fear of progression and appearance self-esteem. *J Psychosom Res*. 2012;72(3):199-204.
187. van Exel E, Jacobs J, Korswagen LA, Voskuyl AE, Stek M, Dekker J, et al. Depression in systemic lupus erythematosus, dependent on or independent of severity of disease. *Lupus*. 2013;22(14):1462-9.

188. Bohlmeijer ET, Fledderus M, Rokx TA, Pieterse ME. Efficacy of an early intervention based on acceptance and commitment therapy for adults with depressive symptomatology: Evaluation in a randomized controlled trial. *Behav Res Ther.* 2011;49(1):62-7.
189. Fledderus M, Bohlmeijer ET, Pieterse ME, Schreurs KM. Acceptance and commitment therapy as guided self-help for psychological distress and positive mental health: a randomized controlled trial. *Psychol Med.* 2012;42(3):485-95.
190. Bazelmans E, Bleijenberg G, Vercoulen JH, van der Meer JW, Folgering H. The chronic fatigue syndrome and hyperventilation. *J Psychosom Res.* 1997;43(4):371-7.
191. Nieuwenhuijsen K, Noordik E, van Dijk FJ, van der Klink JJ. Return to work perceptions and actual return to work in workers with common mental disorders. *J Occup Rehabil.* 2013;23(2):290-9.
192. Giebels V, Repping-Wuts H, Bleijenberg G, Kroese JM, Stikkelbroeck N, Hermus A. Severe fatigue in patients with adrenal insufficiency: physical, psychosocial and endocrine determinants. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(3):293-301.
193. Poppe E, Polinder-Bos HA, Huberts M, Vogels S, Ipema KJR, Gansevoort RT, et al. Creatinine synthesis rate and muscle strength and self-reported physical health in dialysis patients. *Clin Nutr.* 2020;39(5):1600-7.
194. van der Mei SF, Kuiper D, Groothoff JW, van den Heuvel WJ, van Son WJ, Brouwer S. Long-term health and work outcomes of renal transplantation and patterns of work status during the end-stage renal disease trajectory. *J Occup Rehabil.* 2011;21(3):325-34.
195. Goedendorp MM, Hoitsma AJ, Bloot L, Bleijenberg G, Knoop H. Severe fatigue after kidney transplantation: a highly prevalent, disabling and multifactorial symptom. *Transpl Int.* 2013;26(10):1007-15.
196. Goedendorp MM, Tack CJ, Steggink E, Bloot L, Bazelmans E, Knoop H. Chronic fatigue in type 1 diabetes: highly prevalent but not explained by hyperglycemia or glucose variability. *Diabetes care.* 2014;37(1):73-80.
197. Alghadir AH, Gabr SA, Anwer S, Al-Eisa E. Fatigue and oxidative stress response to physical activity in type 2 diabetic patients. *International Journal of Diabetes in Developing Countries.* 2016;36(1):59-64.
198. Berk KA, Buijks HIM, Verhoeven AJM, Mulder MT, Özcan B, van 't Spijker A, et al. Group cognitive behavioural therapy and weight regain after diet in type 2 diabetes: results from the randomised controlled POWER trial. *Diabetologia.* 2018;61(4):790-9.
199. de Neve-Enthoven NG, Callens N, van Kuyk M, van Kuppenveld JH, Drop SL, Cohen-Kettenis PT, et al. Psychosocial well-being in Dutch adults with disorders of sex development. *J Psychosom Res.* 2016;83:57-64.
200. de Roos C, Veenstra AC, de Jongh A, den Hollander-Gijsman M, van der Wee NJ, Zitman FG, et al. Treatment of chronic phantom limb pain using a trauma-focused psychological approach. *Pain Res Manag.* 2010;15(2):65-71.
201. Soetekouw PM, De Vries M, Preijers FW, Van Crevel R, Bleijenberg G, Van Der Meer JW. Persistent symptoms in former UNTAC soldiers are not associated with shifted cytokine balance. *Eur J Clin Invest.* 1999;29(11):960-3.
202. van de Laar M, Leufkens T, Bakker B, Pevernagie D, Overeem S. Phenotypes of sleeplessness: stressing the need for psychodiagnostics in the assessment of insomnia. *Psychol Health Med.* 2017;22(8):902-10.
203. van de Laar M, Pevernagie D, van Mierlo P, Overeem S. Psychiatric comorbidity and aspects of cognitive coping negatively predict outcome in cognitive behavioral treatment of psychophysiological insomnia. *Behav Sleep Med.* 2015;13(2):140-56.
204. Van Houdenhove L, Buyse B, Gabriels L, Van Diest I, Van den Bergh O. [Cognitive-behavioural therapy for primary insomnia: effectiveness in a clinical setting]. *Tijdschr Psychiatr.* 2010;52(2):79-88.
205. Persoon A, Huisman-de Waal G, Naber TA, Schoonhoven L, Tas T, Sauerwein H, et al. Impact of long-term HPN on daily life in adults. *Clin Nutr.* 2005;24(2):304-13.

206. Huisman-de Waal G, Versleijen M, van Achterberg T, Jansen JB, Sauerwein H, Schoonhoven L, et al. Psychosocial complaints are associated with venous access-device related complications in patients on home parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35(5):588-95.
207. Jaime-Lara RB, Koons BC, Matura LA, Hodgson NA, Riegel B. A Qualitative Metasynthesis of the Experience of Fatigue Across Five Chronic Conditions. *Journal of pain and symptom management.* 2019.
208. Menting J, Tack CJ, Bleijenberg G, Donders R, Droogleever Fortuyn HA, Fransen J, et al. Is fatigue a disease-specific or generic symptom in chronic medical conditions? *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association.* 2018;37(6):530-43.
209. Scholtens S, Smidt N, Swertz MA, Bakker SJ, Dotinga A, Vonk JM, et al. Cohort Profile: LifeLines, a three-generation cohort study and biobank. *International journal of epidemiology.* 2015;44(4):1172-80.
210. Stolk RP, Rosmalen JG, Postma DS, de Boer RA, Navis G, Slaets JP, et al. Universal risk factors for multifactorial diseases: LifeLines: a three-generation population-based study. *European journal of epidemiology.* 2008;23(1):67-74.
211. Klijs B, Scholtens S, Mandemakers JJ, Snieder H, Stolk RP, Smidt N. Representativeness of the LifeLines Cohort Study. *PloS one.* 2015;10(9):e0137203.
212. Costa P, McCrae R. Revised NEO Personality Inventory (NEO PI-R) and the Five Factor Inventory (NEO-FFI): professional manual. FL: Odessa; 1992.
213. Netherlands S. International definition of unemployment [Available from: <https://www.cbs.nl/en-gb/news/2007/29/dutch-unemployment-rate-lowest-in-eu/international-definition-of-unemployment>].
214. Wendel-Vos GC, Schuit AJ, Saris WH, Kromhout D. Reproducibility and relative validity of the short questionnaire to assess health-enhancing physical activity. *Journal of clinical epidemiology.* 2003;56(12):1163-9.
215. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of clinical psychiatry.* 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 4-57.
216. Conley S, Feder S, Redeker NS. The relationship between pain, fatigue, depression and functional performance in stable heart failure. *Heart Lung.* 2015;44(2):107-12.
217. Fini A, de Almeida Lopes Monteiro da Cruz D. Characteristics of fatigue in heart failure patients: a literature review. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2009;17(4):557-65.
218. Herr JK, Salyer J, Lyon DE, Goodloe L, Schubert C, Clement DG. Heart failure symptom relationships: a systematic review. *J Cardiovasc Nurs.* 2014;29(5):416-22.
219. Kessing D, Denollet J, Widdershoven J, Kupper N. Fatigue and self-care in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2016;15(5):337-44.
220. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Sedrakyan A, Curtis JP, Krumholz HM. Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA.* 2002;288(3):351-7.
221. Matura LA, Malone S, Jaime-Lara R, Riegel B. A Systematic Review of Biological Mechanisms of Fatigue in Chronic Illness. *Biological research for nursing.* 2018;20(4):410-21.
222. Perez-Moreno AC, Jhund PS, Macdonald MR, Petrie MC, Cleland JG, Bohm M, et al. Fatigue as a predictor of outcome in patients with heart failure: analysis of CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *JACC Heart Fail.* 2014;2(2):187-97.
223. Williams BA. The clinical epidemiology of fatigue in newly diagnosed heart failure. *BMC cardiovascular disorders.* 2017;17(1):122.
224. Eckhardt AL, Devon HA, Piano MR, Ryan CJ, Zerwic JJ. Fatigue in the presence of coronary heart disease. *Nurs Res.* 2014;63(2):83-93.
225. Fredriksson-Larsson U, Alsen P, Karlson BW, Brink E. Fatigue two months after myocardial infarction and its relationships with other concurrent symptoms, sleep quality and coping strategies. *J Clin Nurs.* 2015;24(15-16):2192-200.

226. Frestad D, Prescott E. Vital Exhaustion and Coronary Heart Disease Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychosom Med.* 2017;79(3):260-72.
227. Johnston S, Eckhardt AL. Fatigue and acute coronary syndrome: a systematic review of contributing factors. *Heart Lung.* 2018;47(3):192-204.
228. Nagy A, Szabados E, Simon A, Mezey B, Sandor B, Tiringier I, et al. Association of Exercise Capacity with Physical Functionality and Various Aspects of Fatigue in Patients with Coronary Artery Disease. *Behav Med.* 2018;44(1):28-35.
229. Rozanski A, Cohen R. From Vitality to Vital Exhaustion and Other States of "Tense Tiredness": A New Biopsychosocial Risk Domain. *Psychosom Med.* 2017;79(3):256-9.
230. Staniute M, Bunevicius A, Brozaitiene J, Bunevicius R. Relationship of health-related quality of life with fatigue and exercise capacity in patients with coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2014;13(4):338-44.
231. Fritschi C, Quinn L. Fatigue in patients with diabetes: a review. *J Psychosom Res.* 2010;69(1):33-41.
232. Griggs S, Morris NS. Fatigue Among Adults With Type 1 Diabetes Mellitus and Implications for Self-Management: An Integrative Review. *Diabetes Educ.* 2018;44(4):325-39.
233. Jensen O, Bernklev T, Gibbs C, Moe RB, Hofso D, Jelsness-Jorgensen LP. Fatigue in type 1 diabetes, prevalence, predictors and comparison with the background population. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;143:71-8.
234. Jensen O, Bernklev T, Jelsness-Jorgensen LP. Fatigue in type 1 diabetes: A systematic review of Observational studies. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;123:63-74.
235. Aylaz R, Karadag E, Isik K, Yildirim M. Relationship between social support and fatigue in patients with type 2 diabetes mellitus in the east of Turkey. *Jpn J Nurs Sci.* 2015;12(4):367-76.
236. Park H, Park C, Quinn L, Fritschi C. Glucose control and fatigue in type 2 diabetes: the mediating roles of diabetes symptoms and distress. *J Adv Nurs.* 2015;71(7):1650-60.
237. Seo YM, Hahm JR, Kim TK, Choi WH. Factors affecting fatigue in patients with type II diabetes mellitus in Korea. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci).* 2015;9(1):60-4.
238. Singh R, Teel C, Sabus C, McGinnis P, Kluding P. Fatigue in Type 2 Diabetes: Impact on Quality of Life and Predictors. *PLoS One.* 2016;11(11):e0165652.
239. Antoniu SA, Petrescu E, Stanescu R, Anisie E, Boiculese L. Impact of fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from an exploratory study. *Ther Adv Respir Dis.* 2016;10(1):26-33.
240. Antoniu SA, Ungureanu D. Measuring fatigue as a symptom in COPD: From descriptors and questionnaires to the importance of the problem. *Chron Respir Dis.* 2015;12(3):179-88.
241. Chen YW, Camp PG, Coxson HO, Road JD, Guenette JA, Hunt MA, et al. A Comparison of Pain, Fatigue, Dyspnea and their Impact on Quality of Life in Pulmonary Rehabilitation Participants with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *COPD.* 2018;15(1):65-72.
242. Kentson M, Todt K, Skargren E, Jakobsson P, Ernerudh J, Unosson M, et al. Factors associated with experience of fatigue, and functional limitations due to fatigue in patients with stable COPD. *Ther Adv Respir Dis.* 2016;10(5):410-24.
243. Medina-Mirapeix F, Bernabeu-Mora R, Gimenez-Gimenez LM, Montilla-Herrador J, Garcia-Vidal JA, Benitez-Martinez J. Patterns and predictors of exhaustion episodes in patients with stable COPD: A longitudinal study. *Int J Clin Pract.* 2018;72(5):e13068.
244. Meek PM, Lareau SC. Critical outcomes in pulmonary rehabilitation: assessment and evaluation of dyspnea and fatigue. *J Rehabil Res Dev.* 2003;40(5 Suppl 2):13-24.
245. Stridsman C, Skar L, Hedman L, Ronmark E, Lindberg A. Fatigue Affects Health Status and Predicts Mortality Among Subjects with COPD: Report from the Population-Based OLIN COPD Study. *Copd.* 2015;12(2):199-206.
246. Todt K, Skargren E, Kentson M, Theander K, Jakobsson P, Unosson M. Experience of fatigue, and its relationship to physical capacity and disease severity in men and women with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:17-25.

247. Small S, Lamb M. Fatigue in chronic illness: the experience of individuals with chronic obstructive pulmonary disease and with asthma. *Journal of advanced nursing*. 1999;30(2):469-78.
248. Hester KL, Macfarlane JG, Tedd H, Jary H, McAlinden P, Rostron L, et al. Fatigue in bronchiectasis. *QJM*. 2012;105(3):235-40.
249. O'Leary CJ, Wilson CB, Hansell DM, Cole PJ, Wilson R, Jones PW. Relationship between psychological well-being and lung health status in patients with bronchiectasis. *Respir Med*. 2002;96(9):686-92.
250. Ozalp O, Inal-Ince D, Calik E, Vardar-Yagli N, Saglam M, Savci S, et al. Extrapulmonary features of bronchiectasis: muscle function, exercise capacity, fatigue, and health status. *Multidiscip Respir Med*. 2012;7(1):3.
251. Katz P. Fatigue in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(5):25.
252. Katz P. Causes and consequences of fatigue in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(3):269-76.
253. Madsen SG, Danneskiold-Samsøe B, Stockmarr A, Bartels EM. Correlations between fatigue and disease duration, disease activity, and pain in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Scand J Rheumatol*. 2016;45(4):255-61.
254. Matcham F, Ali S, Hotopf M, Chalder T. Psychological correlates of fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Clin Psychol Rev*. 2015;39:16-29.
255. Nicassio PM, Ormseth SR, Custodio MK, Irwin MR, Olmstead R, Weisman MH. A multidimensional model of fatigue in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2012;39(9):1807-13.
256. Nikolaus S, Bode C, Taal E, van de Laar MA. Fatigue and factors related to fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(7):1128-46.
257. Norheim KB, Jonsson G, Omdal R. Biological mechanisms of chronic fatigue. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(6):1009-18.
258. Pollard LC, Choy EH, Gonzalez J, Khoshaba B, Scott DL. Fatigue in rheumatoid arthritis reflects pain, not disease activity. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(7):885-9.
259. Ramsey-Goldman R, Rothrock N. Fatigue in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *PM R*. 2010;2(5):384-92.
260. Rohleder N, Aringer M, Boentert M. Role of interleukin-6 in stress, sleep, and fatigue. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1261:88-96.
261. Sturgeon JA, Finan PH, Zautra AJ. Affective disturbance in rheumatoid arthritis: psychological and disease-related pathways. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(9):532-42.
262. Uhlig T, Provan SA. Treating Fatigue in Rheumatoid Arthritis: Does Patient Age Matter? *Drugs Aging*. 2018;35(10):871-6.
263. Doerr JM, Fischer S, Nater UM, Strahler J. Influence of stress systems and physical activity on different dimensions of fatigue in female fibromyalgia patients. *J Psychosom Res*. 2017;93:55-61.
264. Ericsson A, Mannerkorpi K. How to manage fatigue in fibromyalgia: nonpharmacological options. *Pain Manag*. 2016;6(4):331-8.
265. Finan PH, Zautra AJ. Fibromyalgia and fatigue: central processing, widespread dysfunction. *PM R*. 2010;2(5):431-7.
266. Lukkahatai N, Walitt B, Espina A, Gelio A, Saligan LN. Understanding the Association of Fatigue With Other Symptoms of Fibromyalgia: Development of a Cluster Model. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(1):99-107.
267. Merriwether EN, Frey-Law LA, Rakel BA, Zimmerman MB, Dailey DL, Vance CGT, et al. Physical activity is related to function and fatigue but not pain in women with fibromyalgia: baseline analyses from the Fibromyalgia Activity Study with TENS (FAST). *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):199.
268. Segura-Jimenez V, Borges-Cosic M, Soriano-Maldonado A, Estevez-Lopez F, Alvarez-Gallardo IC, Herrador-Colmenero M, et al. Association of sedentary time and physical activity with pain, fatigue, and impact of fibromyalgia: the al-Andalus study. *Scand J Med Sci Sports*. 2017;27(1):83-92.

269. Segura-Jimenez V, Castro-Pinero J, Soriano-Maldonado A, Alvarez-Gallardo IC, Estevez-Lopez F, Delgado-Fernandez M, et al. The association of total and central body fat with pain, fatigue and the impact of fibromyalgia in women; role of physical fitness. *Eur J Pain*. 2016;20(5):811-21.
270. Vincent A, Benzo RP, Whipple MO, McAllister SJ, Erwin PJ, Saligan LN. Beyond pain in fibromyalgia: insights into the symptom of fatigue. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(6):221.
271. Bergman MJ, Shahouri SH, Shaver TS, Anderson JD, Weidensaul DN, Busch RE, et al. Is fatigue an inflammatory variable in rheumatoid arthritis (RA)? Analyses of fatigue in RA, osteoarthritis, and fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2009;36(12):2788-94.
272. Botterman J, Bode C, Siemons L, van de Laar MA, Dekker J. Exploring Fatigue Trajectories in Early Symptomatic Knee and Hip Osteoarthritis: 6-year Results from the CHECK Study. *J Rheumatol*. 2016;43(7):1413-20.
273. Hawker GA, French MR, Waugh EJ, Gignac MA, Cheung C, Murray BJ. The multidimensionality of sleep quality and its relationship to fatigue in older adults with painful osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(11):1365-71.
274. Hegarty RS, Treharne GJ, Stebbings S, Conner TS. Fatigue and mood among people with arthritis: Carry-over across the day. *Health Psychol*. 2016;35(5):492-9.
275. Murphy SL, Alexander NB, Levoska M, Smith DM. Relationship between fatigue and subsequent physical activity among older adults with symptomatic osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(10):1617-24.
276. Smith DM, Parmelee PA. Within-Day Variability of Fatigue and Pain Among African Americans and Non-Hispanic Whites With Osteoarthritis of the Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(1):115-22.
277. Stebbings S, Herbison P, Doyle TC, Treharne GJ, Highton J. A comparison of fatigue correlates in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: disparity in associations with disability, anxiety and sleep disturbance. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(2):361-7.
278. Zautra AJ, Fasman R, Parish BP, Davis MC. Daily fatigue in women with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and fibromyalgia. *Pain*. 2007;128(1-2):128-35.
279. Kalkman JS, Schillings ML, Zwarts MJ, van Engelen BG, Bleijenberg G. The development of a model of fatigue in neuromuscular disorders: a longitudinal study. *J Psychosom Res*. 2007;62(5):571-9.
280. Schipper K, Bakker M, Abma T. Fatigue in facioscapulohumeral muscular dystrophy: a qualitative study of people's experiences. *Disabil Rehabil*. 2017;39(18):1840-6.
281. Tieleman AA, Knoop H, van de Logt AE, Bleijenberg G, van Engelen BG, Overeem S. Poor sleep quality and fatigue but no excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy type 2. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(9):963-7.
282. Winblad S, Lindberg C. Perceived fatigue in myotonic dystrophy type 1: a case-control study. *BMC Neurol*. 2019;19(1):45.
283. Alekseeva TM, Gavrillov YV, Kreis OA, Valko PO, Weber KP, Valko Y. Fatigue in patients with myasthenia gravis. *J Neurol*. 2018;265(10):2312-21.
284. Hoffmann S, Ramm J, Grittner U, Kohler S, Siedler J, Meisel A. Fatigue in myasthenia gravis: risk factors and impact on quality of life. *Brain Behav*. 2016;6(10):e00538.
285. Jordan B, Schweden TLK, Mehl T, Menge U, Zierz S. Cognitive fatigue in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2017;56(3):449-57.
286. Kittiwatanapaisan W, Gauthier DK, Williams AM, Oh SJ. Fatigue in Myasthenia Gravis patients. *J Neurosci Nurs*. 2003;35(2):87-93, 106.
287. Tran C, Bril V, Katzberg HD, Barnett C. Fatigue is a relevant outcome in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2018;58(2):197-203.
288. Berlly MH, Strauser WW, Hall KM. Fatigue in postpolio syndrome. *Arch Phys Med Rehabil*. 1991;72(2):115-8.
289. Bruno RL, Galski T, DeLuca J. The neuropsychology of post-polio fatigue. *Arch Phys Med Rehabil*. 1993;74(10):1061-5.

290. Jensen MP, Alschuler KN, Smith AE, Verrall AM, Goetz MC, Molton IR. Pain and fatigue in persons with postpolio syndrome: independent effects on functioning. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011;92(11):1796-801.
291. Lygren H, Jones K, Grenstad T, Dreyer V, Farbu E, Rekand T. Perceived disability, fatigue, pain and measured isometric muscle strength in patients with post-polio symptoms. *Physiother Res Int.* 2007;12(1):39-49.
292. Ostlund G, Wahlin A, Sunnerhagen KS, Borg K. Post polio syndrome: fatigued patients a specific subgroup? *J Rehabil Med.* 2011;43(1):39-45.
293. Schanke AK, Stanghelle JK. Fatigue in polio survivors. *Spinal Cord.* 2001;39(5):243-51.
294. Tersteeg IM, Koopman FS, Stolwijk-Swuste JM, Beelen A, Nollet F, Group CS. A 5-year longitudinal study of fatigue in patients with late-onset sequelae of poliomyelitis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2011;92(6):899-904.
295. Trojan DA, Arnold DL, Shapiro S, Bar-Or A, Robinson A, Le Cruguel JP, et al. Fatigue in post-poliomyelitis syndrome: association with disease-related, behavioral, and psychosocial factors. *PM R.* 2009;1(5):442-9.
296. Lo Coco D, La Bella V. Fatigue, sleep, and nocturnal complaints in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol.* 2012;19(5):760-3.
297. Lou JS. Fatigue in amyotrophic lateral sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2008;19(3):533-43, ix.
298. McElhiney MC, Rabkin JG, Gordon PH, Goetz R, Mitsumoto H. Prevalence of fatigue and depression in ALS patients and change over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80(10):1146-9.
299. Ramirez C, Piemonte ME, Callegaro D, Da Silva HC. Fatigue in amyotrophic lateral sclerosis: frequency and associated factors. *Amyotroph Lateral Scler.* 2008;9(2):75-80.
300. Newton JL. Systemic symptoms in non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis.* 2010;28(1):214-9.
301. Newton JL, Jones DE, Henderson E, Kane L, Wilton K, Burt AD, et al. Fatigue in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is significant and associates with inactivity and excessive daytime sleepiness but not with liver disease severity or insulin resistance. *Gut.* 2008;57(6):807-13.
302. Newton JL, Pairman J, Wilton K, Jones DE, Day C. Fatigue and autonomic dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Auton Res.* 2009;19(6):319-26.
303. Artom M, Czuber-Dochan W, Sturt J, Norton C. Targets for Health Interventions for Inflammatory Bowel Disease-fatigue. *J Crohns Colitis.* 2016;10(7):860-9.
304. Bager P. Fatigue and acute/chronic anaemia. *Dan Med J.* 2014;61(4):B4824.
305. Borren NZ, van der Woude CJ, Ananthakrishnan AN. Fatigue in IBD: epidemiology, pathophysiology and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(4):247-59.
306. Czuber-Dochan W, Ream E, Norton C. Review article: Description and management of fatigue in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(5):505-16.
307. Grimstad T, Norheim KB. Fatigue in inflammatory bowel disease. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2016;136(20):1721-4.
308. Hindryckx P, Laukens D, D'Amico F, Danese S. Unmet Needs in IBD: the Case of Fatigue. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;55(3):368-78.
309. Van de Vijver E, Van Gils A, Beckers L, Van Driessche Y, Moes ND, van Rheenen PF. Fatigue in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2019;25(5):632-43.
310. van Langenberg DR, Gibson PR. Systematic review: fatigue in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(2):131-43.
311. Frandemark A, Jakobsson Ung E, Tornblom H, Simren M, Jakobsson S. Fatigue: a distressing symptom for patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(1).
312. Han CJ, Jarrett ME, Cain KC, Jun S, Heitkemper MM. Association of Fatigue With TPH2 Genetic Polymorphisms in Women With Irritable Bowel Syndrome. *Biol Res Nurs.* 2019;21(1):72-9.
313. Han CJ, Yang GS. Fatigue in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis of Pooled Frequency and Severity of Fatigue. *Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci).* 2016;10(1):1-10.
314. Jelsness-Jorgensen LP, Bernklev T, Lundin KEA. Fatigue as an Extra-Intestinal Manifestation of Celiac Disease: A Systematic Review. *Nutrients.* 2018;10(11).

315. Lackner JM, Gudleski GD, Dimuro J, Keefer L, Brenner DM. Psychosocial predictors of self-reported fatigue in patients with moderate to severe irritable bowel syndrome. *Behav Res Ther.* 2013;51(6):323-31.
316. Piche T, Huet PM, Gelsi E, Barjoan EM, Cherick F, Caroli-Bosc FX, et al. Fatigue in irritable bowel syndrome: characterization and putative role of leptin. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19(3):237-43.
317. Piche T, Saint-Paul MC, Dainese R, Marine-Barjoan E, Iannelli A, Montoya ML, et al. Mast cells and cellularity of the colonic mucosa correlated with fatigue and depression in irritable bowel syndrome. *Gut.* 2008;57(4):468-73.
318. Siniscalchi M, Iovino P, Tortora R, Forestiero S, Somma A, Capuano L, et al. Fatigue in adult coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(5):489-94.
319. Cantor JB, Gordon W, Gumber S. What is post TBI fatigue? *NeuroRehabilitation.* 2013;32(4):875-83.
320. Cronin H, O'Loughlin E. Sleep and fatigue after TBI. *NeuroRehabilitation.* 2018;43(3):307-17.
321. Masel BE, Zgaljardic DJ, Forman J. Post-traumatic hypopituitarism and fatigue. *Neuropsychol Rehabil.* 2017;27(7):1071-9.
322. Mollayeva T, Kendzerska T, Mollayeva S, Shapiro CM, Colantonio A, Cassidy JD. A systematic review of fatigue in patients with traumatic brain injury: the course, predictors and consequences. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;47:684-716.
323. Ponsford JL, Sinclair KL. Sleep and fatigue following traumatic brain injury. *Psychiatr Clin North Am.* 2014;37(1):77-89.
324. Ponsford JL, Ziino C, Parcell DL, Shekleton JA, Roper M, Redman JR, et al. Fatigue and sleep disturbance following traumatic brain injury--their nature, causes, and potential treatments. *J Head Trauma Rehabil.* 2012;27(3):224-33.
325. Zgaljardic DJ, Durham WJ, Mossberg KA, Foreman J, Joshipura K, Masel BE, et al. Neuropsychological and physiological correlates of fatigue following traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2014;28(4):389-97.
326. Acciarresi M, Bogouslavsky J, Paciaroni M. Post-stroke fatigue: epidemiology, clinical characteristics and treatment. *Eur Neurol.* 2014;72(5-6):255-61.
327. De Doncker W, Dantzer R, Ormstad H, Kuppuswamy A. Mechanisms of poststroke fatigue. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(3):287-93.
328. Duncan F, Kutlubaev MA, Dennis MS, Greig C, Mead GE. Fatigue after stroke: a systematic review of associations with impaired physical fitness. *Int J Stroke.* 2012;7(2):157-62.
329. Hinkle JL, Becker KJ, Kim JS, Choi-Kwon S, Saban KL, McNair N, et al. Poststroke Fatigue: Emerging Evidence and Approaches to Management: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Stroke.* 2017;48(7):e159-e70.
330. Kuppuswamy A, Rothwell J, Ward N. A model of poststroke fatigue based on sensorimotor deficits. *Curr Opin Neurol.* 2015;28(6):582-6.
331. Kutlubaev MA, Duncan FH, Mead GE. Biological correlates of post-stroke fatigue: a systematic review. *Acta Neurol Scand.* 2012;125(4):219-27.
332. Kutlubaev MA, Mead GE. One step closer to understanding poststroke fatigue. *Neurology.* 2012;79(14):1414-5.
333. Lagogianni C, Thomas S, Lincoln N. Examining the relationship between fatigue and cognition after stroke: A systematic review. *Neuropsychol Rehabil.* 2018;28(1):57-116.
334. Lerdal A, Bakken LN, Kouwenhoven SE, Pedersen G, Kirkevold M, Finset A, et al. Poststroke fatigue--a review. *J Pain Symptom Manage.* 2009;38(6):928-49.
335. Wu S, Barugh A, Macleod M, Mead G. Psychological associations of poststroke fatigue: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2014;45(6):1778-83.
336. Wu S, Mead G, Macleod M, Chalder T. Model of understanding fatigue after stroke. *Stroke.* 2015;46(3):893-8.
337. Berardelli A, Conte A, Fabbrini G, Bologna M, Latorre A, Rocchi L, et al. Pathophysiology of pain and fatigue in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18 Suppl 1:S226-8.

338. Fabbrini G, Latorre A, Suppa A, Bloise M, Frontoni M, Berardelli A. Fatigue in Parkinson's disease: motor or non-motor symptom? *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(2):148-52.
339. Friedman JH, Abrantes A, Sweet LH. Fatigue in Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(13):1999-2007.
340. Friedman JH, Brown RG, Comella C, Garber CE, Krupp LB, Lou JS, et al. Fatigue in Parkinson's disease: a review. *Mov Disord.* 2007;22(3):297-308.
341. Friedman JH, Chou KL. Sleep and fatigue in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2004;10 Suppl 1:S27-35.
342. Herlofson K, Kluger BM. Fatigue in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2017;374:38-41.
343. Kluger BM, Herlofson K, Chou KL, Lou JS, Goetz CG, Lang AE, et al. Parkinson's disease-related fatigue: A case definition and recommendations for clinical research. *Mov Disord.* 2016;31(5):625-31.
344. Nassif DV, Pereira JS. Fatigue in Parkinson's disease: concepts and clinical approach. *Psychogeriatrics.* 2018;18(2):143-50.
345. Siciliano M, Trojano L, Santangelo G, De Micco R, Tedeschi G, Tessitore A. Fatigue in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2018;33(11):1712-23.
346. Yoshii F, Takahashi H, Kumazawa R, Kobori S. Parkinson's disease and fatigue. *J Neurol.* 2006;253 Suppl 7:VII48-53.
347. Artom M, Moss-Morris R, Caskey F, Chilcot J. Fatigue in advanced kidney disease. *Kidney Int.* 2014;86(3):497-505.
348. Bossola M, Marzetti E, Di Stasio E, Monteburini T, Cenerelli S, Mazzoli K, et al. Prevalence and associated variables of post-dialysis fatigue: Results of a prospective multicentre study. *Nephrology (Carlton).* 2018;23(6):552-8.
349. Bossola M, Vulpio C, Tazza L. Fatigue in chronic dialysis patients. *Semin Dial.* 2011;24(5):550-5.
350. Chang WK, Hung KY, Huang JW, Wu KD, Tsai TJ. Chronic fatigue in long-term peritoneal dialysis patients. *Am J Nephrol.* 2001;21(6):479-85.
351. Horigan AE. Fatigue in hemodialysis patients: a review of current knowledge. *J Pain Symptom Manage.* 2012;44(5):715-24.
352. Jhamb M, Argyropoulos C, Steel JL, Plantinga L, Wu AW, Fink NE, et al. Correlates and outcomes of fatigue among incident dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(11):1779-86.
353. Jhamb M, Weisbord SD, Steel JL, Unruh M. Fatigue in patients receiving maintenance dialysis: a review of definitions, measures, and contributing factors. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(2):353-65.
354. Ossareh S, Roozbeh J, Krishnan M, Liakopoulos V, Bargman JM, Oreopoulos DG. Fatigue in chronic peritoneal dialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2003;35(4):535-41.
355. Picariello F, Moss-Morris R, Macdougall IC, Chilcot AJ. The role of psychological factors in fatigue among end-stage kidney disease patients: a critical review. *Clin Kidney J.* 2017;10(1):79-88.
356. Bossola M, Pepe G, Vulpio C. Fatigue in kidney transplant recipients. *Clin Transplant.* 2016;30(11):1387-93.
357. Chan W, Bosch JA, Jones D, Kaur O, Inston N, Moore S, et al. Predictors and consequences of fatigue in prevalent kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2013;96(11):987-94.
358. Akkerman M, Mouton LJ, Dijkstra F, Niemeijer AS, van Brussel M, van der Woude LHV, et al. Perceived fatigue following pediatric burns. *Burns.* 2017;43(8):1792-801.
359. Gabbe BJ, Cleland H, Watterson D, Schrale R, McRae S, Taggart S, et al. Predictors of moderate to severe fatigue 12 months following admission to hospital for burn: Results from the Burns Registry of Australia and New Zealand (BRANZ) Long Term Outcomes project. *Burns.* 2016;42(8):1652-61.
360. Simko LC, Espinoza LF, McMullen K, Herndon DN, Suman O, Fauerbach JA, et al. Fatigue Following Burn Injury: A Burn Model System National Database Study. *J Burn Care Res.* 2018;39(3):450-6.
361. Arnold LM. Understanding fatigue in major depressive disorder and other medical disorders. *Psychosomatics.* 2008;49(3):185-90.
362. Chung KF, Yu YM, Yeung WF. Correlates of residual fatigue in patients with major depressive disorder: The role of psychotropic medication. *J Affect Disord.* 2015;186:192-7.

363. Fava M, Ball S, Nelson JC, Sparks J, Konechnik T, Classi P, et al. Clinical relevance of fatigue as a residual symptom in major depressive disorder. *Depress Anxiety*. 2014;31(3):250-7.
364. Freeman MP, Fava M, Gommoll C, Chen C, Greenberg WM, Ruth A. Effects of levomilnacipran ER on fatigue symptoms associated with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2016;31(2):100-9.
365. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2020 Report). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2019.
366. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129-200.
367. Hulme K, Safari R, Thomas S, Mercer TH, White C, Van der Linden ML, et al. Fatigue interventions in long term, physical health conditions: a scoping review of systematic reviews. *PLoS ONE*. 2018;13(10):e0203367.
368. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. 2017.
369. Ghanean H, Ceniti AK, Kennedy SH. Fatigue in patients iwth major depressive disorder: prevalence, burden and pharmacological approaches to management. *CNS Drugs*. 2018;32:65-74.
370. Gibbons C, Pagnini F, Friede T, Young CA. Treatment of fatigue in amyotrophic lateral sclerosis / motor neuron disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;2018:CD011005.
371. Borghol A, Aucoin M, Onor I, Jamero D, Hawawini F. Modafinil for hte improvement of patient outcomes following traumatic brain injury. *Innovations in Clinical Neuroscience*. 2018;15(3-4):17-23.
372. Welsch P, Bernardy K, Derry S, Moore RA, Häuser W. Mirtazapine for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;2018(8):CD012708.
373. Welsch P, Üçeyler N, Klose P, Walitt B, Häuser W. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;2018(2):CD010292.
374. Li LSK, Butler S, Goldstein R, Brooks D. Comparing the impact of different exercise interventions on fatigue in individuals with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chronic Respiratory Disease*. 2019;16:1-12.
375. Poole JL, Siegel P. Effectiveness of occupational therapy interventions for adults with fibromyalgia: a systematic review. *American Journal of Occupational Therapy*. 2017;71:7101180040.
376. Bidonde J, Busch AJ, Schachter CL, Overend TJ, Kim SY, Góes SM, et al. Aerobic exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;2017(6):CD012700.
377. Thangarasa T, Imtiaz R, Hiremath S, Zimmerman D. Physical activity in patients treated with peritoneal dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*. 2018;5:1-13.
378. Xu G-Z, Li Y-F, Wang M-D, Cao D-Y. Complementary and alternative interventions for fatigue management after traumatic brain injury: a systematic review. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2017;10(5):229-39.
379. Cramp F. The role of non-pharmacological interventions in the management of rheumatoid arthritis-related fatigue. *Rheumatology*. 2019;58:v22-v8.
380. Abonie US, Sandercock GRH, Heesterbeek M, Hettinga FJ. Effects of activity pacing in patients with chronic conditions associated with fatigue complaints: a meta-analysis. *Disability and Rehabilitation*. 2020;42(5):613-22.
381. Siegel P, Tencza M, Apodaca B, Poole JL. Effectiveness of occupational therapy interventions for adults with rheumatoid arthritis: a systematic review. *American Journal of Occupational Therapy*. 2017;71:7101180050.
382. Davergne T, Pallot A, Dechartres A, Fautrel B, Gossec L. Use of wearable activity trackers to improve physical activity behavior in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care & Research*. 2019;71(6):758-67.

383. Lee SH, Shin HS, Park HY, Kim JL, Lee JJ, Lee H, et al. Depression as a Mediator of Chronic Fatigue and Post-Traumatic Stress Symptoms in Middle East Respiratory Syndrome Survivors. *Psychiatry Investig.* 2019;16(1):59-64.
384. Su Y, Yuki M, Otsuki M. Non-pharmacological interventions for post-stroke fatigue: systematic review and network meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine.* 2020;9:621.
385. Santos EJJ, Duarte C, Marques A, Cardoso D, Apóstolo J, Da Silva JAP, et al. Effectiveness of non-pharmacological and non-surgical interventions for rheumatoid arthritis: an umbrella review. *JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports.* 2019;17(7):1494-531.
386. Andrade A, De Azevedo Klumb Steffens R, Mendes Sieczkowska S, Peyré Tartaruga LA, Torres Vilarino G. A systematic review of the effects of strength training in patients with fibromyalgia: clinical outcomes and design considerations. *Advances in Rheumatology.* 2018;58:36.
387. Bidonde J, Busch AJ, Van der Spuy I, Tupper S, Kim SY, Boden C. Whole body vibration exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017;2017(9):CD011755.
388. Moretti E, Tenório A, Holanda L, Campos A, Lemos A. Efficacy of the whole-body vibration for pain, fatigue and quality of life in women with fibromyalgia: a systematic review. *Disability and Rehabilitation.* 2018;40(9):988-96.
389. Hill K, Cavalheri V, Mathur S, Roig M, Janaudis-Ferreira T, Robles P, et al. Neuromuscular electrostimulation for adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018;2018:CD010821.
390. Wu X, Hu X, Hu W, Xiang G, Li S. Effects of neuromuscular electrical stimulation on exercise capacity and quality of life in COPD patients: a systematic review and meta-analysis. *Bioscience Reports.* 2020;40:BSR20191912.
391. Da Silva Salazar AP, Stein C, Redivo Marchese R, Della Méa Plentz R, De Souza Pagnussat A. Electric stimulation for pain relief in patients with fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Physician.* 2017;20:15-25.
392. Johnson MI, Claydon LS, Herbison GP, Jones G, Paley CA. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017;2017(10):CD012172.
393. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* 2020.
394. Sullivan KA, Blaine H, Kaye S-A, Theadorn, Alice, Haden C, Smith SS. A systematic review of psychological interventions for sleep and fatigue after mild traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma.* 2018;35:195-209.
395. Ho LYW, Ng SSM. Non-pharmacological interventions for fatigue in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age and Ageing.* 2020;49:341-51.
396. Mehrabani S, Askari G, Miraghajani M, Tavakoly R, Arab A. Effect of coenzyme Q10 supplementation on fatigue: a systematic review of interventional studies. *Complementary Therapeis in Medicine.* 2019;43:181-7.
397. Kim J, Kim S-R, Lee H, Nam D-H. Comparing verum and sham acupuncture in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2019;2019:8757685.
398. Arring NM, Millstine D, Marks LA, Nail LM. Ginseng as a treatment for fatigue: a systematic review. *Journal of Alternative and Complementary Medicine.* 2018;24(7):624-33.
399. Xiang Y, Lu L, Chen X, Wen Z. Does tai chi relieve fatigue? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE.* 2017;12(4):e0174872.
400. Cheng C-A, Chiu Y-W, Wu D, Kuan Y-C, Chen S-N. Effectiveness of tai chi on fibromyalgia patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Complementary Therapeis in Medicine.* 2019;46:1-8.
401. Gok Metin Z, Ejem D, Dionne-Odom N, Turkman Y, Salvador C, Pamboukian S, et al. Mind-body interventions for individuals with heart failure: a systematic review of randomized trials. *Journal of Cardiac Failure.* 2018;24(3):186-201.

402. Zhao Q-G, Zhang H-R, Wen Z, Wang Y, Chen X-M, Chen N, et al. Exercise interventions on patients with end-stage renal disease: a systematic review. *Clinical Rehabilitation*. 2019;33(2):147-56.
403. Skjellerudsveen BM, Omdal R, Grimstad T. Fatigue in celiac disease: a review of the literature. *JGH Open*. 2019;3:242-8.
404. Lee AL, Burge AT, Holland AE. Positive expiratory pressure therapy versus other airway clearance techniques for bronchiectasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;2017(9):CD011699.
405. Chen X, Zou K, Abdullah N, Whiteside N, Sarmanova A, Doherty M, et al. The placebo effect and its determinants in fibromyalgia: meta-analysis of randomised controlled trials. *Clinical Rheumatology*. 2017;36:1623-30.
406. Lefaucheur J-P, Chalah MA, Mhalla A, Palm U, Ayache SS, Mylius V. The treatment of fatigue by non-invasive brain stimulation. *Neurophysiologie Clinique / Clinical Neurophysiology*. 2017;47:147-84.
407. Maes IH, Delespaul PA, Peters ML, White MP, van Horn Y, Schruers K, et al. Measuring health-related quality of life by experiences: the experience sampling method. *Value Health*. 2015;18(1):44-51.
408. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado FVC, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ open research*. 2020;6(4).
409. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *Jama*. 2020;324(6):603-5.
410. van den Borst B, Peters JB, Brink M, Schoon Y, Bleeker-Rovers CP, Schers H, et al. Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020.

Veel mensen hebben last van vermoeidheidsklachten. Maar hoeveel mensen precies met deze klachten kampen was voorheen niet duidelijk. Daarom hebben ZonMw en de Samenwerkende Gezondheidsfondsen de Universiteit Maastricht gevraagd om een kennissynthese over vermoeidheid op te stellen.

Uit de kennissynthese blijkt dat miljoenen mensen last hebben van (ernstige) vermoeidheid. Deze klachten komen veel voor bij mensen met een chronische ziekte (50-60%), maar ook gezonde mensen kunnen last hebben van vermoeidheidsklachten (10-15%). Zowel ziekte-gerelateerde oorzaken als ziekte-overstijgende oorzaken lijken een rol te spelen.

Er is nog weinig onderzoek gedaan naar de precieze oorzaken van vermoeidheid. Ook kwam uit de kennissynthese naar voren dat het onderwerp vermoeidheid weinig besproken wordt tussen zorgverleners en patiënten. Hierdoor worden mensen met vermoeidheidsklachten nog niet goed geholpen.

Vermoeidheid is niet alleen een persoonlijk probleem, maar ook een maatschappelijk probleem. Mensen met vermoeidheidsklachten kunnen namelijk minder goed deelnemen aan de samenleving en zijn bijvoorbeeld vaker afwezig van werk. Daarom pleiten wij voor meer wetenschappelijk onderzoek naar de oorzaken, diagnose en behandeling van (ernstige) vermoeidheidsklachten. Ook vinden we het belangrijk dat er meer bewustwording en handelingsperspectief rond dit thema komt. Ten slotte sporen we patiënten en zorgverleners aan om met elkaar in gesprek te gaan over het onderwerp vermoeidheid, zodat mensen met vermoeidheidsklachten al op korte termijn geholpen kunnen worden.

ZonMw stimuleert
gezondheidsonderzoek en
zorginnovatie

Laan van Nieuw Oost-Indië 334
2593 CE Den Haag
Postbus 93245
2509 AE Den Haag
Telefoon 070 349 51 11
gcz@zonmw.nl
www.zonmw.nl/vermoeidheid

Samenwerkende Gezondheidsfondsen
Langer gezond leven voor iedereen in Nederland

Stationsplein 139
3818 LE Amersfoort
secretariaat@gezondheidsfondsen.nl
www.gezondheidsfondsen.nl