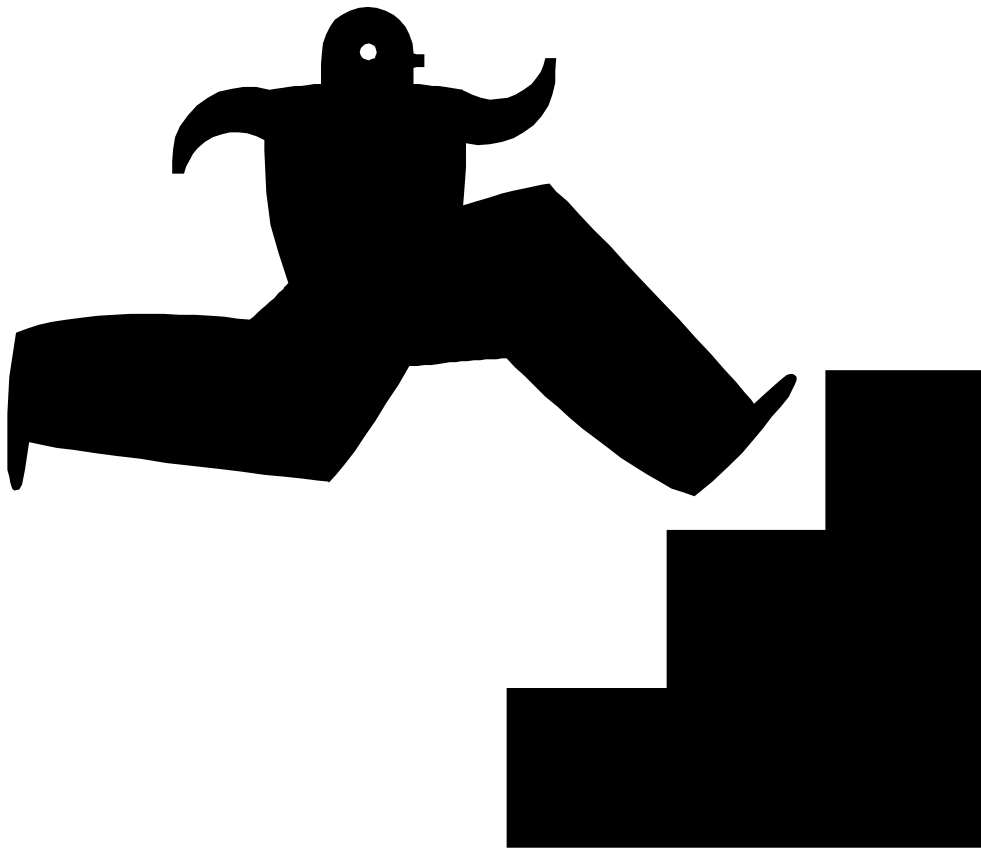


To pace or not to pace

Een systematic review naar de effectiviteit van cognitieve
gedragstherapie mét en zonder pacing



Anne-Margreeth Zuidema

S0100838

Januari 2009

Abstract

Cognitive behavioural therapy is used on chronic fatigue syndrome patients in combination with pacing and in combination with a structured activity programme. This systematic review investigates which combination is more effective on the variables fatigue, depression, anxiety, functional impairment and self-efficacy. Eighteen studies were reviewed. A meta-analysis was conducted on four studies with controlegroup and effect-sizes were calculated on six studies without controlegroup. Cognitive behavioural therapy was effective in improving fatigue, depression and functional impairment. Anxiety was improved in studies without controlegroup. Self-efficacy showed no significant improvement. The comparison pacing versus structured activity programme was not significant, but favored cognitive behavioural therapy in combination with a structured activity programme.

Samenvatting

Cognitieve gedragstherapie wordt gebruikt bij patiënten met het chronisch vermoeidheidssyndroom in combinatie met pacing en in combinatie met een gestructureerd activiteitenprogramma. In deze systematische review is onderzocht welke combinatie effectiever is bij de uitkomstvariabelen vermoeidheid, depressie, angst, functionele beperkingen en zelfeffectiviteit. Achttien onderzoeken zijn onderzocht. Een meta-analyse is gedaan bij vier onderzoeken met controlegroep en effect-sizes zijn berekend bij zes onderzoeken zonder controlegroep. Cognitieve gedragstherapie was effectief in het verbeteren van vermoeidheid, depressie en functionele beperkingen. In onderzoeken zonder controlegroep was angst verbeterd. Zelfeffectiviteit liet geen significante verbetering zien. In de vergelijking tussen pacing en een gestructureerd activiteitenprogramma waren de resultaten niet significant, maar in het voordeel van cognitieve gedragstherapie met een gestructureerd activiteitenprogramma.

Inhoudsopgave

ABSTRACT	I
SAMENVATTING	II
INHOUDSOPGAVE	III
INLEIDING	1
<i>Geschiedenis</i>	<i>1</i>
<i>Oorzaak.....</i>	<i>3</i>
<i>Prevalentie</i>	<i>4</i>
<i>Prognose.....</i>	<i>5</i>
<i>Gevolgen ziekte</i>	<i>5</i>
<i>Behandelmethode.....</i>	<i>6</i>
<i>Doel van het onderzoek.....</i>	<i>8</i>
METHODE	9
<i>Onderzoeksoort</i>	<i>9</i>
<i>Deelnemers</i>	<i>10</i>
<i>Interventies.....</i>	<i>10</i>
PROCEDURE.....	11
<i>Zoekstrategie.....</i>	<i>11</i>
<i>Review methode</i>	<i>12</i>
<i>Jadad criteria.....</i>	<i>13</i>
<i>Statistische analyse onderzoeken met controlegroep.....</i>	<i>13</i>
<i>Statistische analyse onderzoeken zonder controlegroep.....</i>	<i>14</i>
RESULTATEN	16
<i>Overzicht onderzoeken</i>	<i>16</i>
<i>Onderzoeken met missende data</i>	<i>20</i>
<i>Methodologische kwaliteit van de onderzoeken met een controlegroep</i>	<i>22</i>
<i>Resultaten onderzoeken met een controlegroep.....</i>	<i>23</i>
<i>Pacing versus activiteitenprogramma.....</i>	<i>28</i>
<i>Resultaten onderzoeken zonder controlegroep</i>	<i>28</i>
DISCUSSIE.....	30
REFERENTIES.....	33
<i>Onderzoeken met controlegroep:.....</i>	<i>36</i>
<i>Onderzoeken zonder controlegroep:.....</i>	<i>37</i>
<i>Dankwoord.....</i>	<i>39</i>

Inleiding

Geschiedenis

In deze systematic review wordt het effect van cognitieve gedragstherapie (c.g.t.) met en zonder pacing onderzocht bij patiënten met het chronisch vermoeidheidssyndroom. Chronisch vermoeidheidssyndroom (c.v.s.) is een syndroom dat gekenmerkt wordt door aanhoudende vermoeidheid. Daarnaast kunnen zich nog andere klachten voordoen, zoals onverfrissende slaap, problemen met concentratie, keelpijn, hoofdpijnen van een nieuw type, spierpijn en/of gewrichtspijn en fysieke malaise na inspanning (Fukuda, et al.1994). De term chronisch vermoeidheidssyndroom wordt evenals *myalgic encephalomyelitis* en *post-viraal (vermoeidheids-) syndroom* gebruikt om dit syndroom aan te duiden.

C.v.s heeft een relatief korte geschiedenis. In 1869 maakte de psychiater George Beard de term *neurasthenia*, wat uitputting van het zenuwstelsel betekent, populair. Neurasthenia omvat echter zoveel symptomen dat het in onbruik raakte (White, 1989). In 1956 is de term *epidemische myalgic encephalomyelitis* voorgesteld. Uit onderzoek van blijkt echter dat er geen objectief bewijs was dat epidemieën zich voordeden en de naam *myalgia nervosa* werd voorgesteld (McEvedy & Beard, 1970). Andere benamingen uit het verleden zijn: *epidemische neuromyasthenia*, *Akureyri ziekte*, *IJsland ziekte*, *Royal Free ziekte* (Archer, 1987). Al deze benamingen zijn gebruikt om een syndroom te beschrijven die als belangrijkste kenmerk chronische vermoeidheid kent. Deze namen worden tegenwoordig niet langer gebruikt in wetenschappelijke artikelen.

In 1994 is er door een internationaal panel van c.v.s. deskundigen consensus bereikt bij de International Center for Disease Control (C.D.C.) over de definitie van c.v.s. Deze definitie wordt als standaard gezien (Prins, Van der Meer & Bleijenberg, 2006). In tabel 1 staat een overzicht met de criteria die bij deze definitie horen.

Tabel 1: C.D.C.-criteria c.v.s.

Definitie c.v.s. International Center for Disease Control (Prins, Van der Meer & Bleijenberg, 2006):

- De vermoeidheid duurt ten minste 6 maanden
- De vermoeidheid is nieuw en heeft een duidelijk begin
- De vermoeidheid wordt niet verlicht door rust
- De vermoeidheid resulteert in een substantiële reductie in voormalige beroepsmatige, opleidings-, sociale en persoonlijke activiteiten
- Vier of meer van de volgende symptomen zijn langer dan 6 maanden voortdurend aanwezig: verzwakt geheugen of concentratie, pijnlijke keel, gevoelige lymfklieren in nek en oksels, spierpijn, pijn in verscheidene gewrichten, nieuwe hoofdpijnen, niet verfrissende slaap, of malaise na inspanning.

Exclusie criteria:

- Medische conditie die de vermoeidheid verklaart
 - Ernstige depressieve stoornis (psychotische kenmerken)
 - Bipolaire stoornis
 - Schizofrenie
 - Dementie
 - Stoornis met waanideeën
 - Anorexia nervosa of boulimia nervosa
 - Alcohol of middelen misbruik
 - Ernstig overgewicht
-

Andere definities die gebruikt worden zijn de Oxford definitie, de Australische definitie en de Canadese definitie. De Oxford definitie is niet zo specifiek als de C.D.C.-criteria: de vermoeidheid moet langer dan zes maanden aanhouden, zowel fysiek als mentaal functioneren aantasten en meer dan 50% van de tijd aanwezig zijn. Symptomen die mogelijk ook voorkomen zijn spierpijnen, slaapproornis en stemmingsstoornissen.

De Australische definitie noemt specifiek de volgende neuropsychologische symptomen: verminderd korte termijn geheugen, afname libido en neerslachtig humeur.

De Canadese definitie is specifiekere dan de Oxford criteria: vermoeidheid, malaise na inspanning, slaapproornis, pijn en neurologische en cognitieve manifestaties zijn duidelijk

omschreven. Ook bijkomende symptomen en overlappende condities worden genoemd. Voor een vergelijking tussen de definities is het artikel van Wyller (2007) geschikt.

Een rapportage van de Royal Colleges of physicians, psychiatrists and general practitioners geeft aan dat de diagnostische criteria van c.v.s. voor volwassenen ook van toepassing is op kinderen (Anon, geciteerd in Chalder, 2002).

Het is duidelijk dat de definities nogal verschillen van elkaar. Om een gedegen onderzoek te doen kunnen niet alle definities onvoorwaardelijk met elkaar worden vergeleken.

Oorzaak

De oorzaak van c.v.s. is tot op heden onbekend (Bagnall, Whiting, Richardson & Sowden, 2002). Op diverse gebieden is de oorzaak van c.v.s. gezocht: immuunsysteem, viraal, infecties, psychologisch of psychiatrisch, neuro-endocrinologie en zenuwstelsel. Neuro-endocrinologie is de leer van de relatie tussen hersenen en hormonen en andere klieren.

Uit onderzoek komt naar voren dat een virus een mogelijke veroorzaker van c.v.s. is. Het Epstein Barr Virus, de ziekteverwekker van Infectious mononucleosis, en Borrelia burgdorferi, de veroorzaker van de ziekte van Lyme, worden het meest genoemd (Mihirshahi & Beirman, 2005).

Onderzoek naar de rol van neuro-endocrinologie heeft zich gericht op hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA-axis). Onderzoek wijst op een verminderde activiteit van de HPA-axis en dit veroorzaakt een verlaagd cortisolspiegel (Mihirshahi, 2005). Er is bewijs uit onderzoeken met replacement therapy, dat het toedienen van cortisol inhoudt, dat de verstoring van de HPA-axis een veroorzaker is van klachten of bijdraagt bij de instandhouding van de c.v.s. Het is mogelijk dat de cortisolspiegel de effecten op vermoeidheid en andere symptomen mediëert. Verder onderzoek zal hier duidelijkheid in moeten verschaffen (Cleare, 2003).

Het autonoom zenuwstelsel lijkt een afwijking te vertonen bij c.v.s.-patiënten. *Orthostatische intolerantie*, een intolerantie voor rechtop staan, leidt tot *neurally mediated hypotension*, dat een verhoogde hartslag en verlaagde bloeddruk inhoudt door miscommunicatie tussen hart en hersenen, is bijvoorbeeld bij sommige c.v.s.-patiënten gevonden (Mihirshahi, 2005). *Hyperalgesia* is een toegenomen perceptie van pijn en is bij sommige c.v.s.-patiënten waargenomen. Een mogelijke oorzaak is *centrale sensitisatie*, een overdreven reactie van het centraal zenuwstelsel op perifere ongezonde (noxious) prikkels, of een reductie in het niveau van opioïden in het lichaam.

De rol van psychiatrische aandoeningen blijft onduidelijk. Zo wordt depressie vaak gekoppeld aan c.v.s. Echter de depressie die gepaard gaat met c.v.s. lijkt significant te verschillen van de depressie die met psychiatrische aandoeningen geassocieerd wordt. Ook is bij een onderzoek van Deale en Wessely (2000) over psychiatrische aandoeningen bij c.v.s.-patiënten naar voren gekomen dat veel c.v.s.-patiënten in het verleden ten onrechte zijn gediagnosticeerd met psychiatrische aandoeningen.

De rol van angst is ook onderzocht in onderzoeken naar de oorzaak van c.v.s. Er is een hoge frequentie van angststoornissen gerapporteerd in psychodiagnostische onderzoeken naar c.v.s. (Jason et al., 2007). In het onderzoek van Nijs (2004) komt naar voren dat de meeste c.v.s.-patiënten geen *kinesiofobie* hebben, wat angst voor beweging betekent. Er lijkt geen verband te zijn tussen kinesiofobie en invaliditeit bij c.v.s.-patiënten die pijn ervaren (Nijs, Vanherberghen, Duquet, De Meirleir, 2004). Stemming speelt een belangrijke rol bij een chronische ziekte. Angstgevoelens en depressieve gevoelens zijn te verwachten bij een chronische ziekte. Het is onduidelijk of er bij c.v.s. sprake is van comorbiditeit met psychiatrische aandoeningen of dat er verkeerde diagnoses worden gesteld. Tot op heden is er geen eenduidige immunologische oorzaak gevonden voor c.v.s. (Mihirshahi, 2005).

Een oorzaak voor c.v.s. is nog niet gevonden. Voor uitgebreide informatie over mogelijke oorzaken van c.v.s. is de review van Mihirshahi en Beirman (2005) geschikt.

Prevalentie

Het is moeilijk vast te stellen hoe vaak c.v.s. voorkomt. Dit omdat er verschillende definities in omloop zijn en patiënten vaak niet grondig onderzocht zijn op alternatieve diagnoses, zowel medisch als psychiatrisch (Bagnall, Whiting, Richardson, Sowden, 2002).

In een onderzoek van Lawrie (geciteerd in Bagnall, 2002) in Groot-Brittannië is op basis van de Oxford criteria een prevalentie van 0,6% gevonden. In een onderzoek van Prins, Van der Meer en Bleijenberg (2006) is op basis van de C.D.C.-criteria een prevalentie van 0,23-0,42% bij Amerikaanse volwassenen gevonden. En in een onderzoek in Groot-Brittannië van Wessely (geciteerd in Bagnall, 2002) is onderscheid gemaakt tussen het wel of niet toestaan van comorbide psychologische stoornissen. Indien comorbide psychologische stoornissen worden toegestaan wordt er een prevalentie van 2,6% gevonden. Indien dit niet wordt toegestaan wordt een prevalentie van 0,5% gevonden. C.v.s. komt vaker voor bij vrouwen dan bij mannen, in de meeste onderzoeken naar c.v.s. is 75% of meer vrouw (Prins, 2006)

De prevalentie is bij kinderen en adolescenten lager dan bij volwassenen (Prins, 2006). Bij bestudering van de bronnen blijkt dat de prevalentie van c.v.s. bij kinderen en adolescenten nog niet goed onderzocht is.

Het blijkt dat verder onderzoek nodig is om de exacte prevalentie van c.v.s. vast te stellen.

Prognose

De prognose voor volwassenen is in verschillende longitudinale onderzoeken onderzocht. In onderzoeken die c.v.s.-patiënten onderzocht hebben die zijn doorverwezen, derdelijns hulpverlening, komt naar voren dat 17% - 64% verbeterd, dat minder dan 10% volledig hersteld en dat 10% - 20% verslechterd gedurende follow-up. Bij c.v.s.-patiënten in de eerstelijns hulpverlening wordt een substantiële betere prognose gevonden. (Afari & Buchwald, 2003). Belangrijk hierbij zijn de leeftijd, de lengte van de ziekte, de ernst van de vermoeidheidsklachten, comorbide psychiatrische aandoeningen en een fysieke attributie voor de c.v.s. als variabelen die de prognose beïnvloeden (Afari, 2003). De duur van de ziekte ligt tussen de 3 tot 9 jaar volgens een systematische review van Cairns en Hotopf (Cairns & Hotopf, geciteerd in Prins, 2006). Aangezien er nog veel onduidelijkheid is over de criteria waaraan c.v.s.-patiënten moeten voldoen en onderzoeken niet allemaal dezelfde criteria hanteren, zal verder onderzoek nodig zijn om de prognose bij een “pure” c.v.s.-populatie vast te stellen.

Gevolgen ziekte

De gevolgen van c.v.s. zijn aanzienlijk. Werk kan vaak niet meer op voormalig niveau worden uitgevoerd. Dit kan financiële gevolgen hebben. In een systematische review van Ross, et al. (2004) werd onderzocht welke gevolgen c.v.s. heeft op het uitvoeren van werk. Uit 16 onderzoeken kwam naar voren dat 19% van 967 patiënten een volledige baan had, bij de controle groep uit 2 onderzoeken van 53 mensen was dat 75%. In de ziektewet zat 55% van de c.v.s.-patiënten (10 onderzoeken en 511 patiënten) tegenover 1 % van de controlegroep (2 onderzoeken en 89 mensen). En 64% van de c.v.s.-patiënten had beperkingen op het gebied van werk (10 onderzoeken en 1919 patiënten) tegenover niemand van de controlegroep (1 onderzoek en 38 patiënten).

Het Centraal Bureau van Statistiek (C.B.S.) informeert dat in 2004 bij verzuim in de categorie 15 tot 65 jaar 18% zich 's ochtends moe voelde, 10% gaf aan dat ze 'op zijn' en 13% gaf aan een minder goede gezondheid te hebben (Centraal Bureau voor de Statistiek, z.d.). Specifieke cijfers over chronische vermoeidheidsklachten waren niet beschikbaar bij het C.B.S.

Op sociaal gebied worden contacten verminderd door gebrek aan energie en neerslachtige stemming. De onbekendheid van de ziekte en oorzaak in de maatschappij zorgen voor extra lijden. Het stigma van een mogelijke psychologische ziekte kunnen gevoelens van schaamte veroorzaken (Ware, 1992).

Behandelmethode

Ondanks de onbekende oorzaak van c.v.s. zijn er diverse behandelmethoden. Gradual exercise therapy (g.e.t.) is een “gestructureerd activiteitenmanagement programma” dat als doel heeft het niveau van fysieke activiteit op te voeren (Rimes & Chalder, 2005).

De hypothese achter deze therapie is dat patiënten vaak een aversie tegen activiteit ontwikkelen door ervaringen van lichamelijke uitputting en perceptie van toegenomen moeite om een activiteit te voltooien. Door inactiviteit gaat de lichamelijke conditie achteruit en blijven de klachten bestaan (Afari & Buchwald, 2003).

Bij g.e.t. krijgen patiënten activiteiten voorgeschreven die aansluiten bij hun huidige lichamelijke conditie. Patiënten worden geadviseerd niet meer activiteiten te doen dan voorgeschreven (Rimes, 2005). Op een gestructureerde wijze en onder gespecialiseerde begeleiding wordt het niveau van de activiteiten opgevoerd, waarbij patiënten niet meer, maar ook niet minder mogen doen. De snelheid waarmee activiteiten worden opgevoerd wordt samen met de patiënt overlegd (National Health Service Centre for reviews and dissemination, 2002).

Een andere therapie is cognitieve gedragstherapie. Cognitieve gedragstherapie (c.g.t.) is een “algemene vorm van psychotherapie die zich richt op het veranderen van ziekte-gerelateerde cognities en gedragingen” (Prins, 2006, p. 350). Psychotherapie komt voort uit de psychoanalyse van Freud, waarbij patiënten “door middel van gesprekken inzicht krijgen in de diepergelegen oorzaken van problemen” (Vandereycken & van Deth, 1997, p. 58) en vormt de basis van c.g.t.

Cognitieve gedragstherapie voor c.v.s. “is gebaseerd op de hypothese dat onjuiste en nutteloze gedachten, ineffectieve coping, negatieve gemoedstoestanden, sociale problemen en pathofysiologische processen allemaal bijdragen aan het in stand houden van de ziekte” (Sharpe, et al., 1996). Onderdelen van c.g.t. bij c.v.s. zijn uitleg van het etiologisch model (model van de leer van de oorzaken der ziekten betreffende), motivatie voor c.g.t., bereiken

en behouden van een basisniveau van fysieke activiteit, toenemen fysieke activiteit, het plannen van rehabilitatie in werk of andere persoonlijke activiteiten (Prins, 2006).

Adaptive pacing therapy (a.p.t.) is een vorm van therapie die zich richt op “lifestyle management”, het aanpassen van de levensstijl aan de beperking. Collinge (geciteerd in Harley, 2001) legt uit dat de therapie is gebaseerd op de zogenaamde envelope theory, die zegt dat c.v.s.-patiënten een ‘envelop met energie’ hebben. Als ze meer energie gebruiken dan in de envelop zit krijgen patiënten een terugval.

Tijdens deze therapie wordt mensen geleerd optimaal gebruik te maken van hun energie op een dag, waarbij de nadruk ligt op een balans vinden tussen rust en activiteit. Patiënten wordt geleerd naar hun lichaam te luisteren. Zodra er tekenen zijn van een te hoog niveau van activiteit dienen patiënten uit te rusten. De envelope theory stelt dat door het in balans zijn, de tolerantie voor activiteit toeneemt en de patiënt langzaam weer meer energie krijgt en meer activiteiten kan doen (Harley, 2001).

Gradual exercise therapy en cognitieve gedragstherapie worden als veelbelovende behandelingen gezien (White, 2007). Echter in het artikel van White wordt gezegd dat uit vragenlijsten afgenomen bij patiënten door patiëntenorganisaties naar voren komt dat c.g.t. en g.e.t. ongunstige effecten kan hebben. Patiëntenorganisaties adviseren adaptive pacing therapy hoewel er geen empirisch bewijs voor is (White, 2007). White geeft geen bron weer waar dit geverifieerd kan worden.

Andere behandelmethoden zijn gericht op voedingssupplementen, medicijnen en alternatieve geneeswijzen. Voor een compleet overzicht van behandelmethoden zie Whiting et al (2001).

De behandelmethoden worden vaak samengevoegd. Cognitieve gedragstherapie wordt in diverse vormen gegeven. Zo wordt soms een activiteitenprogramma opgesteld, en soms mogen patiënten zelf hun activiteitsniveau bepalen. Dit maakt dat er soms een overlap is tussen c.g.t. en g.e.t. en soms een overlap tussen c.g.t. en a.p.t. afhankelijk welke activiteiten in de c.g.t. worden vastgelegd. Zowel c.g.t. als g.e.t. worden soms in combinatie met ontspanningsoefeningen of medicatie als behandelmethode gebruikt.

Doel van het onderzoek

Cognitieve gedragstherapie wordt als behandelmethode van c.v.s. genoemd. Echter de inhoud van de c.g.t. kan verschillen. Zo worden patiënten die c.g.t. krijgen soms vrijgelaten om zelf het inspanningsniveau op een dag te plannen. Echter in andere c.g.t. moeten patiënten een strikt schema van toenemende activiteiten volgen. Soms is het zo dat eerst de patiënt zelf zijn inspanningsniveau mag inplannen maar later een schema wordt opgesteld. Het zelf mogen aangeven en bepalen van je inspanningsniveau wordt *pacing* genoemd: je past je activiteiten aan het energieniveau van dat moment. Hier is de adaptive pacing therapy op gebaseerd. Het doel van dit onderzoek is in de literatuur te onderzoeken of cognitieve gedragstherapie mét pacing verschilt in effectiviteit met cognitieve gedragstherapie zonder pacing.

Effectiviteit wordt bekeken aan de hand van de volgende uitkomstvariabelen: vermoeidheid, depressie, angst, functionele beperkingen en zelfeffectiviteit. Zelfeffectiviteit geeft het gevoel van controle over de ziekte weer. Vragenlijsten ingevuld door patiënten zijn voor en na de behandeling geëvalueerd. Er is alleen gebruik gemaakt van de data van voor- en nameting, eventuele follow-up metingen zijn niet meegenomen in de analyses.

Methode

Onderzoeksoort

In dit onderzoek werd gebruik gemaakt van diverse soorten onderzoeken: onderzoeken met een controlegroep en onderzoeken zonder controlegroep, die een voor- en een nameting bevatten. De taal van de geselecteerde publicaties is Nederlands of Engels.

De vragenlijsten die de uitkomstvariabelen vermoeidheid, depressie, angst, functionele beperkingen en zelfeffectiviteit hebben gemeten zijn allemaal zelfreport vragenlijsten. Er is voor deze uitkomstvariabelen gekozen omdat deze uitkomstvariabelen de effectiviteit van c.g.t. bij c.v.s.-patiënten kunnen waarnemen.

Vermoeidheid is de centrale klacht bij c.v.s. De uitkomstvariabelen depressie en angst meten de stemming van de deelnemers. C.g.t. is een manier om depressie en angst te verminderen.

Functionele beperkingen meet de beperkingen in het dagelijks leven. Het meet welke activiteiten nog gedaan kunnen worden en welke activiteiten kosten teveel energie.

Zelfeffectiviteit is de waargenomen controle over de ziekte en hier wordt tijdens de c.g.t. speciaal aandacht aan geschonken. De c.v.s.-patiënten leren tijdens c.g.t. weer controle over hun leven te krijgen en de gevoelens van hulpeloosheid te bestrijden.

In wetenschappelijke onderzoeken worden interventies niet altijd specifiek omschreven (Hardeman et al., 2005). In deze systematic review vormde dit ook een probleem. Om onderzoek mogelijk te maken werden onderzoeken toegelaten indien zij de interventies als cognitieve gedragstherapie beschrijven.

Inclusiecriteria:

- Onderzoek bij c.v.s.-patiënten die cognitieve gedragstherapie als behandeling krijgen.
- Onderzoek met of zonder een controlegroep die een voor- en nameting bevatten.
- Meet één of meer van de volgende uitkomstvariabelen d.m.v. zelfreport vragenlijsten: vermoeidheid, depressie, angst, functionele beperkingen en zelfeffectiviteit.
- Publicaties zijn in het Nederlands of Engels.
- C.v.s. vastgesteld op basis van de C.D.C-criteria of Oxford-criteria.
- Deelnemers zijn 10 jaar of ouder.
- Het onderzoek is geen case-studie.

Deelnemers

Onderzoek naar c.v.s. en cognitieve gedragstherapie is pas de laatste twintig jaar op gang gekomen. Het aantal onderzoeken is hierdoor beperkt. Om genoeg data te verzamelen werd gekozen voor een toegestane leeftijd van 10 jaar of ouder van de deelnemers. Dit houdt in dat onderzoek naar c.v.s. bij adolescenten ook meegenomen is in het onderzoek.

Interventies

De interventies onderzocht in deze systematic review zijn cognitieve gedragstherapie en pacing. Daarnaast kon het voorkomen dat andere interventies onderzocht werden naast c.g.t. in de onderzoeken. Ik noem als voorbeeld ontspanningsoefeningen die zijn geïntegreerd in de c.g.t. Deze andere behandelmethoden die naast c.g.t. zijn toegepast zijn niet meegenomen in dit onderzoek, maar zijn vermeld bij de beschrijving van de onderzoeken. De controlegroepen hoeven niet aan eisen te voldoen. Bij ieder onderzoek wordt de controlegroep beschreven.

Procedure

Zoekstrategie

De zoektermen die uit de pilot in Pubmed naar voren kwam was:

Chronic fatigue syndrome AND cognitive behavior therapy

Deze term leverde de relevante artikelen op in Pubmed. Het gebruiken van de optie “limits” in Pubmed en het gebruik van haakjes om de woorden is onbetrouwbaar gebleken en is om deze reden niet gebruikt.

Auteurs van relevante artikelen zijn apart in de databases ingevoerd, met één voorletter. (In Pubmed is het gebruik van meerdere voorletters niet mogelijk.) Het zoeken naar artikelen via de auteurs is overbodig gebleken tijdens de pilot in Pubmed.

In de pilot is ook gezocht bij gerelateerde artikelen van gevonden relevante artikelen. Het bleek dat dit geen nieuwe relevante artikelen opleverde.

In de gevonden relevante artikelen zijn de referenties bestudeerd en er is zo gekeken of er nog relevante artikelen gemist zijn.

Er was een beperking met betrekking tot het jaar van publicatie, die samenhang met de inclusiecriteria Oxford en C.D.C.-definitie van c.v.s. De C.D.C.-criteria is in 1994 opgesteld. De Oxford-criteria is in 1990 opgesteld. Onderzoeken die voor 1990 zijn uitgevoerd vielen hierdoor af.

Databases die voor dit onderzoek zijn doorzocht:

- Bibliografie Nederlandse sociale wetenschappen (BNSW)
- IOS press
- Jstor
- Oxford journals
- Picarta
- Psycarticles
- Psycinfo
- Psychology & behavioral sciences collection
- Pubmed
- SAGE journals online
- Science direct
- SCOPUS
- Springerlink
- Web of science

De artikelen zijn beoordeeld op titel en/of samenvatting en/of artikel.

Exclusiecriteria voor de titel waren:

- Een ander onderwerp dan c.v.s., bijvoorbeeld m.s.
- Review
- Author reply

Indien de titel niet leidde tot verwerping werd de samenvatting bekeken. Exclusiecriteria voor de samenvatting waren:

- Een andere taal dan Nederlands of Engels.
- Het voorkomen van de term review.
- Het voorkomen van de term correspondence.
- Het voorkomen van de term author reply.
- Het onderzoek bevat geen c.g.t.
- Het onderzoek bevat geen voormeting en nameting.
- Het is een case-studie.

Indien er geen samenvatting beschikbaar was of deze was onvolledig, is het artikel opgezocht en beoordeeld op bovenstaande inclusie-criteria.

Review methode

De Cochrane methode werd gebruikt bij het schrijven van dit verslag. De Cochrane methode is ontwikkeld om schrijvers van een review te helpen bij het systematisch en expliciet onderzoeken van hun onderzoeksvragen (Higgins & Green, 2006). Door middel van de Cochrane methode is ervoor gezorgd dat alle relevante informatie van deze review in het verslag wordt vermeld. Het standaardiseren van reviews maakt dat ze beter met elkaar te vergelijken zijn.

Jadad criteria

De onderzoeken met een controlegroep zijn op hun kwaliteit beoordeeld door middel van de Jadad criteria (Jadad et al., 1996). De criteria bestaat uit een aantal vragen waarmee punten worden gegeven en het onderzoek wordt beoordeeld.

1. Wordt het onderzoek beschreven als gerandomiseerd?
2. Is het onderzoek beschreven als dubbelblind?
3. Is er een beschrijving van ‘terugtrekkingen’ en ‘uitvallers’?
4. Is de methode van randomisatie correct?
5. Is de dubbelblind methode correct?

Voor de vragen een tot en met drie kan een punt gegeven worden. Bij de vragen vier en vijf wordt ofwel een punt gegeven als de methode correct is, of een punt afgetrokken van het totaal, als de methode niet correct is.

In de onderzochte onderzoeken kon er geen sprake zijn van een dubbelblind design, omdat het hier c.g.t. betreft. De vragen twee en vijf zijn dan ook niet meegenomen in de beoordeling van de artikelen. De methode van randomisatie is correct, als alle deelnemers evenveel kans hebben in een bepaalde groep te worden ingedeeld en de onderzoekers niet kunnen voorzien in welke groep een deelnemer wordt ingedeeld. De beschrijving van terugtrekkingen en uitvallers wordt gewaardeerd met een punt als het aantal en de reden wordt beschreven in het onderzoek.

Statistische analyse onderzoeken met controlegroep

In dit onderzoek wordt gewerkt met effect-sizes. Onderzoeken met een controlegroep werden per uitkomstvariabele met elkaar vergeleken door middel van de effect-size die *standardized difference in means* (gestandaardiseerde verschil tussen gemiddelden) genoemd wordt. De *standardized difference in means* is een waarde waarmee het verschil tussen voor- en nameting, gecontroleerd door de controlegroepen, wordt uitgedrukt per onderzoek.

Uit deze effect-sizes is een gepoolde *standardized difference in means* berekend. Cohen (geciteerd in Lipsey & Wilson, 2001) geeft aan dat een effect-size $< 0,19$ wordt gezien als klein, $0,50$ als matig en $>0,79$ als groot.

De uitkomstvariabelen zijn zowel voor c.g.t. in het algemeen als voor c.g.t. met en zonder pacing apart onderzocht. De meta-analyse is met het programma Comprehensive Meta-

analysis uitgevoerd. Door middel van een moderatoranalyse in het programma is onderzocht of er een significant verschil was tussen de resultaten behaald bij c.g.t. met pacing en c.g.t. met een gestructureerd activiteitenprogramma.

Voor- en nameting met bijbehorende standaard deviaties zijn in het programma ingevoerd. In het programma moest een correlatie tussen de voor- en nameting ingevoerd worden. De correlatie tussen voor- en nameting werd in de onderzoeken niet vermeld. Volgens het artikel van Grossman, Niemann, Schmidt en Walach (2004) kan een schatting van 0,7 voor de correlatie gebruikt worden om de berekeningen uit te voeren. In het programma moest worden aangegeven waar de scores op gestandaardiseerd dienden te worden. De scores zijn gestandaardiseerd op basis van de “change score standard deviation” (standaard deviatie van de veranderingsscore). Het random effecten model is gebruikt, omdat de onderzoeken niet homogeen zijn. Een random effecten model gaat uit van een “subject level sampling error” (aselecte steekproeffout op deelnemersniveau) plus een andere bron van variantie in de effect-size die willekeurig is.

Statistische analyse onderzoeken zonder controlegroep

Bij de onderzoeken die geen controlegroep bevatten konden niet met de effect-size standardized difference in means berekend worden omdat data van de controlegroep in deze effect-size is meegenomen. De onderzoeken zonder controlegroep zijn door middel van een analyse in het programma SPSS onderzocht. De onderzoeken zonder controlegroep zijn met elkaar vergeleken door middel van de effect-size die *standardized mean gain* (gestandaardiseerde gemiddelde winst) genoemd wordt. De standardized mean gain is een waarde die het verschil tussen voor- en nameting weergeeft.

Van deze onderzoeken is een gepoolde standardized mean gain berekend. De effect-size neemt alleen de data mee van de behandelde groepen en de effect-size wordt hierdoor niet gecontroleerd door de controlegroepen. De effect-sizes van beide groepen konden hierdoor niet direct met elkaar vergeleken worden. De effect-size in onderzoeken zonder controlegroep hebben de neiging om groter te zijn dan de effect-size in onderzoeken met een controlegroep (Whittal, Agras, Gould, 1999). De indeling van Cohen (geciteerd in Lipsey & Wilson, 2001) voor beoordeling van effect-sizes is niet van toepassing op de standardized mean gain.

Het doel van deze analyse was om te kijken of onderzoeken zonder controlegroep de bevindingen van de meta-analyse ondersteunen. De berekening voor de standardized mean

gain (ESsg) voor en na de interventie is gedaan met de volgende formule: $(M_{pre} - M_{post}) / SD_{pooled}$, waarbij $SD_{pooled} = \sqrt{SD_{pre}^2 + SD_{post}^2 / 2}$. M_{pre} is de gemiddelde score voor de interventie, M_{post} is de gemiddelde score na de interventie, SD_{pre} is de standaard deviatie van M_{pre} en SD_{post} is de standaard deviatie van M_{post} .

De standardized mean gain (ESsg) is door middel van windsorizing onderzocht op uitschieters. Dit houdt in dat de effect-sizes van de onderzoeken in verhouding tot de gemiddelde ESsg niet meer dan twee standaard deviaties van de gemiddelde ESsg (SD_{essg}) mocht liggen. In het programma SPSS zijn de gemiddelden en de standaard deviaties van de gemiddelde ESsg berekend.

De standaard error van een onderzoek geeft weer hoe precies de effect-size van het onderzoek is. Een grote standaard error geeft aan dat de effect-size veel spreiding heeft en dus niet heel precies is. Om de onderzoeken goed met elkaar te kunnen vergelijken worden ze gewogen aan de hand van deze standaard error. De weging van de standardized mean gain werd berekend door middel van de formule: $W_{sg} = 1 / SE_{sg}^2$, waarbij $SE_{sg} = \sqrt{[(2(1 - r)) / (n + ES_{sg}^2 / 2n)]}$. De correlatie r in deze formule was 0,7 en is gelijk aan de correlatie in de meta-analyse met het programma Comprehensive meta-analysis. De gewogen effect-size WES is berekend met de formule: $WES = W_{sg} \cdot ES_{sg}$.

Op basis van deze gewogen effect-sizes is een gemiddelde standardized mean gain berekend: $ES_{gem} = \sum WES / \sum W_{sg}$, waarbij ES_{gem} de gewogen gemiddelde effect-size is van ES_{sg} , WES de gewogen effect-size en W_{sg} de weging.

Om te kijken of ES_{gem} een significant gemiddeld verschil tussen de voor- en nameting weergaf, is de z-score en de 95% betrouwbaarheidsintervan uitgerekend. Eerst is de standaard error van ES_{sg} uitgerekend: $SE_{esgem} = \sqrt{1 / \sum w_i}$.

De z-waarde werd uitgerekend met de formule: $z = ES_{gem} / SE_{esgem}$. De confidence interval werd uitgerekend met deze formule: $ES_{gem} \pm (1.96 (SE_{esgem}))$.

Resultaten

Overzicht onderzoeken

Het doorzoeken van de databases heeft in totaal 5174 hits opgeleverd. De meeste hits vielen af doordat het geen onderzoeken waren, maar author reply's, reviews of correspondentie. De onderzoeken die c.v.s. en c.g.t. onderzochten zijn verder uitgezocht op basis van het artikel. Veel onderzoeken worden meerdere keren gepubliceerd, en een tweede publicatie viel hierdoor af. De criteria van c.v.s. – Oxford of C.D.C.- liet de laatste artikelen afvallen. In totaal heeft het achttien onderzoeken opgeleverd die aan de inclusiecriteria voldoen. De referenties van deze achttien onderzoeken zijn gecontroleerd en hebben geen nieuwe onderzoeken opgeleverd.

De onderzoeken zijn in te delen in twee groepen. De onderzoeken met een controlegroep en de onderzoeken zonder controlegroep. Deze twee groepen zijn apart weergegeven in respectievelijk tabel 2 en tabel 3. Voor iedere uitkomstvariabele is weergegeven welke vragenlijst toegepast is. De c.g.t. wordt niet altijd in dezelfde vorm toegepast als behandeling. In de tabellen wordt de vorm van de c.g.t. genoemd en verder uitgelegd als dit nodig is. De inclusiecriteria bevatten geen voorwaarden voor de controlegroepen en deze kunnen dus verschillend van aard zijn. De controlegroepen worden in tabel 2 weergegeven en hieronder verder uitgelegd.

In tabel 2 is het onderzoek van Al-Haggag et al. (2006) weergegeven. De conditie voor de behandelgroep bevat biofeedback. Biofeedback is een behandeltechniek waarin mensen getraind worden hun gezondheid te verbeteren op basis van lichamelijke signalen. Door middel van pijnmanagement, apparatuur dat fysiologische signalen weergeeft en ontspanningsoefeningen worden patiënten bewust gemaakt van hun lichamelijke signalen en leren hier mee om te gaan. Het onderzoek van Thomas et al. (2006) maakt gebruik van de multiconvergent therapy als behandeling. Dit is een behandeling die c.g.t. en g.e.t. bevat. Daarnaast worden technieken als ontspanningsoefeningen, massages en psychodynamische hulpverlening toegepast indien gewenst. Soms wordt medicatie voorgeschreven.

Tabel 3 geeft een overzicht van alle onderzoeken zonder controlegroep. In het onderzoek van Pardaens et al. (2004) bestaat de behandeling uit een multidisciplinaire behandeling die naast c.g.t. en g.e.t. ook psycho-educatie, ondersteunende groepsdiscussies, ontspannings- en ademhalingsoefeningen en indien gewenst consultaties van een psychiater of arts bevat. De multidisciplinaire behandeling in het onderzoek van Masuda et al. (2002) bevat naast c.g.t.

ook een therapie met medicatie, massage, hotpac en thermotherapie, biofeedback en autonomic training, familie therapie en beweging. In de tabellen worden alleen gegevens verstrekt die van toepassing zijn op dit onderzoek. Een aantal onderzoeken heeft naast de behandel en controlegroep die hier van toepassing zijn ook nog andere groepen onderzocht, echter deze worden in dit tabel niet vermeld.

Tabel 2: Overzicht onderzoeken met een controlegroep

Onderzoek	N	Conditie	Duur interventie	Diagnostische criteria	Vermoeidheid	Depressie	Angst	Functionele beperkingen	Zelf-effectiviteit
Deale et al., 1997	30	c.g.t. met activiteitenprogramma	4-6 maanden	C.D.C. / Oxford	Chalder fatigue questionnaire	Beck depression inventory	-	SF-36	-
Stulemeijer et al., 2005	10 + 23 34	c.g.t. met pacing of activiteitenprogramma wachtlijst	5 maanden	C.D.C.	Checklist individual strength	-	-	SF-36	-
Al-Haggag et al., 2006	50 42	c.g.t. i.c.m. biofeedback met pacing of activiteitenprogramma symptoombehandeling	18 maanden	C.D.C.	Checklist individual strength	-	-	-	-
Jason et al., 2007	28 + 28 29	c.g.t. met pacing of activiteitenprogramma ontspanningsoefeningen	6 maanden	C.D.C.	Fatigue severity scale	Beck depression inventory	Beck anxiety inventory	SF-36	-
Prins et al., 2001	59 79	c.g.t. met activiteitenprogramma geen behandeling	8 maanden	C.D.C.	Checklist individual strength	-	-	Sickness impact profile	Self-efficacy scale
Sharpe et al., 1996	30 30	c.g.t. met activiteitenprogramma en medische zorg medische zorg	4 maanden	C.D.C.	Fatigue severity	Hospital depression scale	Hospital anxiety scale	-	-
Stubhaug et al., 2008	11 24	c.g.t. groepstherapie met activiteitenprogramma placebo *	3 maanden	C.D.C. / Oxford	Chalder fatigue questionnaire	Hamilton rating scale for depression	-	SF-36	-
Thomas et al., 2006	12 9	Multi convergent therapy Geen behandeling	10 weken	C.D.C.	Chalder fatigue questionnaire	Beck depression inventory, Hospital depression scale	Hospital anxiety scale	SF-36	-

* In het onderzoek wordt c.g.t. in combinatie met mirtazapine onderzocht, de controlegroep krijgt geen c.g.t., alleen een placebo.

Tabel 3: Overzicht Onderzoeken zonder controlegroep

Onderzoek	N	Conditie	Duur interventie	Diagnostische criteria	Vermoeidheid	Depressie	Angst	Functionele beperkingen	Zelf-effectiviteit
Scheeres et al., 2008	112	c.g.t. met activiteitenprogramma	6-8 maanden	C.D.C. / Oxford	Checklist individual strength	-	-	SF-36	-
Pardeans et al., 2006	116	multidisciplinaire groepstherapie met c.g.t. en activiteitenprogramma	6 maanden	C.D.C.	-	-	-	SF-36	Self-efficacy scale
Burgess et al., 2001	9	telefonische c.g.t. met activiteitenprogramma	Gemiddeld 30 weken	C.D.C./ Oxford	Chalder fatigue questionnaire	Hospital depression scale	Hospital anxiety scale	Work and social adjustment scale	-
Knoop et al., 2007	96	c.g.t. met activiteitenprogramma	Niet vermeld	C.D.C.	Checklist individual strength	-	-	SF-36	-
Torenbeek et al., 2006	74	c.g.t. met activiteitenprogramma	21 weken	C.D.C.	Checklist individual strength	-	-	SF-36	-
Masuda et al., 2002	18	multi disciplinaire behandeling die c.g.t. en activiteiten-programma	9 weken	C.D.C.	Cornell medical index	Cornell medical index	Cornell medical index	-	-
Chalder et al., 2002	23	familie c.g.t. met activiteitenprogramma	30 weken	C.D.C.	Chalder fatigue questionnaire	Hospital depression scale	Hospital anxiety scale	-	-
Witkowski, 2004	6	groep c.g.t. met activiteitenprogramma	8 weken	C.D.C.	Chalder fatigue questionnaire	Hospital depression scale	Hospital anxiety scale	-	-
Saxty et al., 2005	6	groep c.g.t. met activiteitenprogramma	18 weken	C.D.C.	Chalder fatigue questionnaire	-	-	Work and social adjustment scale	-
Quamby et al., 2007	384	c.g.t. met activiteitenprogramma	22 weken	C.D.C.	Chalder fatigue questionnaire	-	-	Work and social adjustment scale	-

Onderzoeken met missende data

In tabel 4 is een overzicht gegeven van de resultaten van onderzoeken die aan de inclusiecriteria voldoen, maar niet de juiste data verstrekken voor een analyse. Het tabel bevat zowel onderzoeken met controlegroep, als onderzoeken zonder controlegroep. De onderzoeken hebben allen als interventie c.g.t. met een gestructureerd activiteitenprogramma. Geen enkel onderzoek laat een verslechtering van de variabelen zien.

Het onderzoek van Prins et al. (2001) wordt omschreven als verkennend. De resultaten zijn berekend door middel van mixed linear models. Het onderzoek laat zien dat c.g.t. een significant beter resultaat laat zien bij vermoeidheidsklachten en klachten van functionele beperkingen in vergelijking met de supportgroep en de groep natuurlijk verloop.

Sharpe et al. (1996) komt tot de conclusie dat vermoeidheid en depressie verbeteren met c.g.t. Angst laat geen verbetering zien in vergelijking tot de controlegroep met standaard medische zorg. Stubhaug et al. (2008) laat in hun mixed model een significante verbetering zien op vermoeidheid na twaalf weken c.g.t. in vergelijking tot de controlegroep die een placebo behandeling krijgt. In dit onderzoek wordt naast een behandeling met c.g.t. ook het middel mirtazapine onderzocht en heeft als controlegroep alleen een groep die een placebo-behandeling krijgt. Depressie laat geen significante verbetering zien. Het verkennende onderzoek van Thomas et al. (2006) laat in zijn geheel geen significante verbeteringen zien.

De familie c.g.t. bij adolescenten in het onderzoek van Chalder et al. (2002) heeft door middel van de Wilcoxon signed ranks test op basis van medianen het effect van de interventie onderzocht. Er is een significante verbetering bij vermoeidheid, angst en depressie gevonden. Dit is gebaseerd op drie meetpunten, voor- en nameting en 6 maanden na de interventie. De data zes maanden na de interventie laat zien dat alle 18 patiënten een globale verbetering aangeven (very much en much better) in een zelfbeoordeling van globale verbetering. Wittkowski et al. (2004) heeft c.g.t. in groepsvorm onderzocht bij vijf c.v.s.-patiënten. Op basis van medianen wordt er een verbetering waargenomen bij vermoeidheid, echter door de kleine groep deelnemers is er over de statistische significantie geen uitspraak gedaan. Saxty et al. (2005) laat met c.g.t. in groepsvorm een significante verbetering bij de zes c.v.s.-patiënten van vermoeidheidsklachten en klachten van functionele beperkingen zien. De berekeningen waarop de significantie is gebaseerd komt van medianen. Het onderzoek van Quarmby et al. (2006) laat een significante verbetering zien van vermoeidheidsklachten en klachten van functionele beperkingen.

Bij zes van de acht onderzoeken die vermoeidheid hebben onderzocht verbeteren de vermoeidheidsklachten. Bij depressie is dit twee onderzoeken met een significant effect tegenover drie onderzoeken die geen significant effect hebben gevonden. Angst is slechts in één van de vier onderzoeken significant. Drie onderzoeken hebben bij functionele beperkingen een significant effect gevonden tegenover twee onderzoeken die dit niet hebben gevonden. Zelfeffectiviteit is in één onderzoek onderzocht en geeft geen significant effect.

Tabel 4: Overzicht resultaten onderzoeken niet meegenomen in analyse, wegens missende data

Onderzoek	Vermoeidheid	Depressie	Angst	Functionele beperkingen	Zelf-effectiviteit	c.g.t. met pacing
Prins et al., 2001	+	-	-	+	0	Nee
Sharpe et al., 1996	+	+	0	-	-	Nee
Stubhaug et al., 2008	+	0	-	0	-	Nee
Thomas et al., 2006	0	0	0	0	-	Nee
Chalder et al., 2002	+	+	+	-	-	Nee
Wittkowski et al., 2004	0	0	0	-	-	Nee
Saxty et al., 2005	+	-	-	+	-	Nee
Quarmby et al., 2006	+	-	-	+	-	Nee

+ significant positief resultaat bij $p = 0,05$ 0 geen significant resultaat - geen data

Methodologische kwaliteit van de onderzoeken met een controlegroep

Alle onderzoeken met een controlegroep zijn op kwaliteit beoordeeld door middel van de Jadad-criteria. De Jadad-criteria zijn opgesteld om onderzoeken te beoordelen op de kans dat het design van het onderzoek vertekeningen bevat. In tabel 5 is een overzicht gegeven van deze beoordeling. Alleen het onderzoek van Thomas et al. (2006) wordt niet beschreven als gerandomiseerd. In het tabel is te zien dat vijf van de acht onderzoeken geen gepaste manier van randomisatie hebben toegepast. Indien er geen correcte manier van randomisatie is toegepast zijn vooroordelen niet uit te sluiten. Een voorbeeld van een vooroordeel is dat de onderzoeker invloed kan uitoefenen in welke groep een deelnemer wordt geselecteerd en zo de resultaten beïnvloed. De kwaliteit van een onderzoek wordt ook bepaald door de beschrijving van terugtrekkingen en uitvallers. Alle deelnemers van het onderzoek moeten worden verantwoord. Op deze wijze kan worden nagegaan of er een samenhang is tussen de terugtrekkingen en uitvallers in vergelijking met de deelnemers van het onderzoek. In het tabel is te zien dat vier van de acht onderzoeken geen correcte beschrijving van terugtrekkingen en uitvallers hebben gerapporteerd.

Tabel 5: Kwaliteitscriteria onderzoeken met controlegroep

Onderzoeken	Onderzoek aangeduid als gerandomiseerd	Gepaste manier van randomisatie?	Beschrijving van terugtrekkingen en uitvallers?
Deale et al., 1997	Ja	Ja	Ja
Stulemeijer et al., 2005	Ja	Nee	Nee
Al-Haggag et al., 2006	Ja	Ja	Nee
Jason et al., 2007	Ja	Ja	Nee
Prins et al., 2001	Ja	Nee	Nee
Sharpe et al., 1996	Ja	Nee	Ja
Stubhaug et al., 2008	Ja	Nee	Ja
Thomas et al., 2006	Nee	Nee	Ja

Resultaten onderzoeken met een controlegroep

In de meta-analyse met het programma Comprehensive meta-analysis zijn de vier onderzoeken geanalyseerd die de juiste data verschaften voor analyse. Voor alle uitkomstvariabelen moet een gemiddelde en standaard deviatie worden gegeven van voor- en nameting om een analyse in het programma Comprehensive meta-analysis mogelijk te maken. Net als bij de onderzoeken met missende data komt ook hier variatie in de behandeling en controlegroep voor. Het percentage uitvallers die meegenomen zijn in de analyse van het onderzoek worden genoemd.

Het onderzoek van Al-Haggar, Al-Naggar en Abdel-Salam (2006) heeft als controlegroep symptoombehandeling. In het onderzoek wordt dit beschreven als terughoudende behandeling van symptomen. Het onderzoek maakt het onderscheid tussen actieve en passieve patiënten. De actieve patiënten krijgen c.g.t. met pacing en de passieve patiënten krijgen c.g.t. met een gestructureerd activiteitenprogramma. Voor deze twee groepen zijn echter niet apart gegevens beschikbaar. De auteur is gemaild met de vraag deze gegevens te verstrekken, echter hier is niet op gereageerd. Het onderzoek is bij de analyse voor de effecten van c.g.t. gebruikt, echter bij de vergelijking tussen pacing en activiteitenprogramma is dit onderzoek niet gebruikt.

Het onderzoek Jason et al. (2007) heeft twee interventies onderzocht. De eerste interventie is c.g.t. met een activiteitenprogramma, de tweede interventie is cognitieve therapie met pacing. De auteurs maken onderscheid tussen c.g.t. en cognitieve therapie op basis van het activiteitenprogramma. De inhoud van de cognitieve therapie en de c.g.t. komt overeen op de punten cognitieve strategieën en copingstrategieën. Hoewel cognitieve therapie niet binnen de inclusiecriteria valt, is er door de overlap tussen de twee therapieën voor gekozen om in dit geval de therapie toe te staan in de analyse met pacing.

De algemene analyse bevat alle resultaten van de vier onderzoeken. In tabel 6 is een overzicht te zien van de effect-sizes per uitkomstvariabele voor c.g.t. bij c.v.s. Ook is de gepoolde effect-size gegeven.

Vermoeidheid geeft voor drie van de vier onderzoeken een significant resultaat. De gepoolde effect-size is volgens de indeling van Cohen (geciteerd in Lipsey & Wilson, 2001) groot en significant. Depressie is in twee onderzoeken onderzocht. De gepoolde effect-size is klein tot matig en niet significant. Angst is in het onderzoek van Jason et al. (2007) onderzocht, het geeft een klein tot matige effect-size die niet significant is. Functionele beperkingen laat een grote en significante gepoolde effect-size zien. Functionele beperkingen is niet significant

voor het onderzoek van Jason et al. (2007). Het laat een kleine effect-size zien waar de effect-sizes in het onderzoek van Stulemeijer et al. (2005) en Deale et al. (1997) groot zijn.

Zelfeffectiviteit is alleen in het onderzoek van Jason et al. (2007) gemeten. De effect-size is klein en niet significant.

Tabel 6: Effect-sizes c.g.t. in onderzoeken met een controlegroep

Onderzoek	N	Duur behandeling (weken)	Duur vermoedings- klachten (maanden)	% Uitvallers	Controlegroep	Effect-sizes #					
						Vermoeid- heid	Depressie	Angst	Functionele beperkingen	Zelf- effectiviteit	
Deale et al., 1997	60	16-24	48	12%	Ontspannings- oefeningen	0,324	0,626*	-	1,186**	-	
Stulemeijer et al., 2005	69	20	17	10%	Wachtljst	1,153**	-	-	0,964**	-	
Al-Haggag et al., 2006	92	onbekend	7	0%	Symptoom- behandeling	2,120**	-	-	-	-	
Jason et al., 2007	114	24	> 15	0%	Ontspannings- oefeningen	0,584*	0,106	0,394	0,222	0,067	
Totaal (ESsm pooled)	335					1,046*	0,367	0,394	0,788*	0,067	

Effect sizes standardized mean difference berekend op basis van gemiddelden en standaard deviatie

*Significant bij $p = 0,05$, **Significant bij $p = 0,01$

In tabel 7 staat een overzicht van de resultaten van onderzoeken die c.g.t. met pacing toepassen. Vermoeidheid laat een grote en significante effect-size zien in het onderzoek van Stulemeijer et al. (2005). De gepoolde effect-size bij functionele beperkingen is matig en significant. De andere effect-sizes zijn niet significant.

Tabel 7: Effect-sizes c.g.t. met pacing in onderzoeken met een controlegroep

Onderzoek	Effect-sizes #				
	Vermoeidheid	Depressie	Angst	Functionele beperkingen	Zelf-effectiviteit
Stulemeijer et al., 2005	0,804*	-	-	0,658	-
Jason et al., 2007	0,242	0,466	0,263	0,405	0,086
Totaal (ESsm pooled)	0,465	0,466	0,263	0,494*	0,086

Effect-size gebaseerd op gemiddelden en standaard deviatie

*Significant bij $p = 0,05$

Tabel 8 laat een overzicht zien van de onderzoeken met een controlegroep die c.g.t. met een gestructureerd activiteitenprogramma hebben onderzocht. Hier is te zien dat de gepoolde effect-size van vermoeidheid niet significant is. De gepoolde effect-size van depressie is matig tot groot en significant. De effect-sizes van functionele beperkingen zijn allen groot en significant.

Wat opvalt is dat de effect-size bij vermoeidheid in het onderzoek van Deale et al. (1997) vijf keer zo klein is als de effect-size van Stulemeijer et al. (2005). De effect-size van functionele beperkingen is juist groter in het onderzoek van Deale et al. (1997) in vergelijking met Stulemeijer et al. (2005).

Tabel 8: Effect-sizes c.g.t. met activiteiten programma in onderzoeken met een controlegroep

Onderzoek	Effect-sizes #		
	Vermoeidheid	Depressie	Functionele beperkingen
Deale et al., 1997	0,324	0,626*	1,186**
Stulemeijer et al., 2005	1,633**	-	1,391**
Totaal (ESsm pooled)	0,967	0,626*	1,282**

Effect-size gebaseerd op gemiddelden en standaard deviatie

*Significant bij $p = 0,05$

**Significant bij $p = 0,01$

Pacing versus activiteitenprogramma

Om het effect van c.g.t. met pacing te vergelijken met c.g.t. met een gestructureerd activiteitenprogramma is een moderatoranalyse toegepast. Voor de uitkomstvariabelen vermoeidheid en functionele beperkingen was dit mogelijk. De uitkomstvariabelen depressie, angst en zelfeffectiviteit werden niet konden niet geanalyseerd worden, doordat ze niet bij zowel c.g.t. met pacing, als c.g.t. met een gestructureerd activiteitenprogramma gemeten zijn.

Uit de analyse kwam naar voren dat bij vermoeidheid een verschil tussen de effect-sizes waar te nemen is, echter deze is niet significant. Het betrouwbaarheidsinterval van de effect-size van c.g.t. met pacing is (-0,073 – 1,004). De betrouwbaarheidsinterval van de effect-size van c.g.t. met een gestructureerd activiteitenprogramma is (-0,315 – 2,250). De overlap tussen beide betrouwbaarheidsintervallen maakt dat het resultaat niet significant is.

Functionele beperkingen geeft bij c.g.t. met pacing een betrouwbaarheidsinterval van (0,068 – 0,920) en bij c.g.t. met een gestructureerd activiteitenprogramma (0,881 – 1,683). Ook hier is een overlap tussen beide betrouwbaarheidsintervallen te zien, al is die klein.

De gepoolde effect-sizes zijn bij c.g.t. met een gestructureerd activiteitenprogramma (zie tabel 8) groter dan bij c.g.t. met pacing (zie tabel 7) bij vermoeidheid en functionele beperkingen. De moderatoranalyse geeft geen significant resultaat. De conclusie van deze analyse is dat er aanwijzingen zijn dat c.g.t. met een gestructureerd activiteitenprogramma effectiever is voor de uitkomstvariabelen vermoeidheid en functionele beperkingen dan c.g.t. met pacing.

Resultaten onderzoeken zonder controlegroep

Het doel van deze analyse is om te kijken of onderzoeken zonder controlegroep de bevindingen van de meta-analyse ondersteunen. Er zijn vijf onderzoeken zonder controlegroep gevonden, die allen een gestructureerd activiteitenprogramma evalueren.

In tabel 9 is een overzicht gegeven van de ongewogen effect-sizes per onderzoek en per uitkomstvariabele. De gemiddelde effect-sizes zijn berekend op basis van gewogen effect-sizes.

De gemiddelde effect-sizes voor de uitkomstvariabelen zijn allen significant bij $p = 0,01$, de z-score is namelijk groter dan 2,58. Opvallend is dat er verschil zit tussen de grootte van de effect-sizes per uitkomstvariabele. Het onderzoek van Masuda et al. (2002) laat een verslechtering van de vermoeidheidsklachten zien bij de non-infectiousgroep, al is die klein.

Tabel 9: Ongewogen effect-sizes, met gewogen gemiddelde effect-sizes

Onderzoek	N	Vermoeidheid	Depressie	Angst	Functionele beperkingen	Zelf-effectiviteit
Scheeres et al., 2008	112	1,12			0,64	
Pardaens et al., 2006	116				0,21	0,31
Burgess et al., 2001	9	1,60	0,45	0,54	0,48	
Knoop et al., 2007	96	1,87			1,16	
Torenbeek et al., 2006	74	2,11			0,61	
Masuda et al., 2002 ^a	9 / 9	0,70 / -0,07	0,30 / 0,55	1,05 / 0,73		
ESgem	425	1,29**	0,43**	0,73**	0,54**	
SEesgem		0,07	0,16	0,18	0,04	
Z-score		18,42	2,69	4,06	13,50	
95% C.I.		1,15 / 1,43	0,12 / 0,74	0,38 / 1,08	0,46 / 0,62	

^aMasuda et al. (2002) heeft de resultaten opgesplitst in twee groepen, een post-infectious c.v.s. groep en een non-infectious c.v.s. groep, ** significant bij p = 0,01

Discussie

Op basis van dit onderzoek kan gezegd worden dat c.g.t. effectief is bij het verminderen van vermoeidheidsklachten. Dit komt overeen met de literatuur (Prins, 2006). Er zijn aanwijzingen dat c.g.t. met een gestructureerd activiteitenprogramma effectiever is dan c.g.t. met pacing voor vermoeidheidsklachten. Gradual exercise therapy wordt ook gezien als een therapie die klachten bij c.v.s.-patiënten verbeterd en verklaard mogelijk waarom c.g.t. met een gestructureerd activiteitenprogramma succesvoller is dan c.g.t. met pacing. De effectiviteit van pacing bij c.v.s. is tot op heden nog niet aangetoond (Prins, 2006). Het gebrek aan onderzoeken die pacing als behandeling geven is hier een groot struikelblok. In dit onderzoek komt dit ook naar voren, er waren twee onderzoeken c.g.t. met pacing toepassen. Op basis van twee onderzoeken kan alleen een indicatie gegeven worden met betrekking tot de effectiviteit van c.g.t. met pacing.

Bij depressie lijkt het erop dat c.g.t. met een gestructureerd activiteitenprogramma effectiever is om symptomen van depressie te verminderen. Depressie laat bij c.g.t. met pacing geen significante verbetering zien, terwijl dit bij c.g.t. met een gestructureerd activiteitenprogramma wel het geval is. In de onderzoeken die niet meegenomen zijn in de analyses wegens missende data en die c.g.t. met activiteitenprogramma toepassen, geven twee onderzoeken een significant effect op depressie, terwijl drie onderzoeken dit niet doen.

In dit onderzoek komt naar voren dat angst binnen de onderzoeken met een controlegroep geen significante verbetering laat zien en in onderzoeken zonder een controlegroep wel. Een verklaring hiervoor is dat er maar één onderzoek met controlegroep is die angst meet. Mogelijk zorgt de aandacht van de onderzoekers voor een verbetering van angstklachten bij alle deelnemers, en is dit de reden dat bij een onderzoek met een controlegroep de resultaten niet significant zijn. Erkenning van c.v.s. zorgt voor minder lijden bij c.v.s.-patiënten (Lehman, Lehman, Hemphill, Mandel & Cooper, 2002) en is dus mogelijk van invloed op klachten van angst. Op basis van één onderzoek kan hierover geen uitspraak worden gedaan. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of c.g.t. angst kan verminderen bij c.v.s.-patiënten.

Functionele beperkingen laat significante verbeteringen zien. In de vergelijking c.g.t. met pacing tegenover c.g.t. met een gestructureerd activiteitenprogramma heeft c.g.t. met een gestructureerd activiteitenprogramma een duidelijk groter effect dan c.g.t. met pacing, gebaseerd op de gepoolde effect-size. Het verschil tussen de gepoolde effect-sizes is niet significant tussen de beide vormen van c.g.t. De onderzoeken die niet meegenomen zijn in de

analyses wegens missende data laten bij drie van de vijf onderzoeken een significant resultaat zien.

In twee onderzoeken is de uitkomstvariabele zelfeffectiviteit onderzocht. Er is geen significant effect gevonden en de effect-sizes zijn klein. Het lijkt er dus op dat c.g.t. geen bijdrage levert aan het versterken van zelfeffectiviteit bij c.v.s.-patiënten. Dit is opvallend, omdat een doel van c.g.t. is om zelfeffectiviteit te vergroten. Op basis van twee onderzoeken kunnen hier verder geen uitspraken over gedaan worden, verder onderzoek zal moeten uitwijzen of c.g.t. daadwerkelijk niet effectief is om zelfeffectiviteit te verbeteren.

Een belangrijke voorwaarde voor c.v.s.-patiënten om mee te kunnen doen in de onderzoeken is dat ze in staat moeten zijn om de zelf-reportvragenlijsten in te vullen en aanwezig te zijn bij de c.g.t. Dit kost energie. Patiënten die hier niet toe in staat zijn vallen af. Een deel van de c.v.s.-patiënten wordt daarom niet meegenomen in de onderzoeken. De resultaten van dit onderzoek zijn dan ook gebaseerd op een deelpopulatie.

De kwaliteit van de onderzoeken met controlegroep is niet gegarandeerd. De onderzoeken scoorden niet volledig op de Jadad-criteria. Er is mogelijk sprake van vertekeningen die de kwaliteit van de onderzoeken hebben beïnvloed. Een beperking van dit onderzoek is het gebrek aan onderzoeken met een controlegroep die bruikbare data verschaft. Veel onderzoeken hebben populaties die niet voldoen aan de C.D.C.-criteria of de Oxford criteria of ze verzorgen niet de juiste data voor de analyse.

Een aantal aandachtspunten binnen wetenschappelijk onderzoek zijn niet meegenomen in dit onderzoek, wegens de beperkingen die een gebrek aan onderzoeken binnen de analyses met zich meebracht. Een sensitiviteitsanalyse binnen de onderzoeken met een controlegroep was niet wenselijk. Het programma Comprehensive Meta-analysis verzorgt alleen een sensitiviteitsanalyse op basis van de one-study removed methode. Doordat er maar vier onderzoeken waren, had dit geen toegevoegde waarde.

Er is niet gecontroleerd op de inhoud van de c.g.t. wegens gebrek aan informatie in de onderzoeken. En in de inclusiecriteria werd geen eisen gesteld wie de c.g.t. uitvoerde. Dit maakte dat zowel psychologen als gespecialiseerde verpleegkundigen en artsen de c.g.t. verzorgden. Onderzoek heeft in twee studies aangetoond dat c.g.t. verzorgd door artsen niet effectief is (Jason et al., 2007). Ook werden er geen eisen gesteld aan de vorm van c.g.t. Dit kan in groepsvorm gegeven worden, of in combinatie met bijvoorbeeld ontspanningsoefeningen.

De homogeniteit van de populatie is niet gegarandeerd, wegens het verschil in de definities tussen de C.D.C.-criteria en de Oxford-criteria van c.v.s. In dit onderzoek is speciaal gekozen voor de random effects methode om hiervoor te controleren. Het toestaan van comorbiditeit van psychiatrische aandoeningen was niet te controleren en is een beperking in het onderzoek.

Er is niet gecontroleerd voor de tijd tussen pre- en postmeting of het aantal therapie-uren. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers binnen de onderzoeken kan sterk verschillen, omdat kinderen vanaf tien jaar, adolescenten en volwassenen als deelnemers zijn toegestaan.

De inclusie-criteria stelde geen eisen aan de controlegroepen bij de onderzoeken. Dit is mogelijk van invloed op de resultaten. Een controlegroep met ontspanningsoefeningen ontvangt een behandeling, terwijl een controlegroep op de wachtlijst geen aandacht ontvangt.

Niet alle onderzoeken deden onderzoek op basis van “intention to treat”. Dit houdt in dat in sommige onderzoeken missende data is vervangen door de laatste score (intention to treat), en in sommige onderzoeken missende data ervoor zorgde dat alle data van betreffende deelnemer afvielen in de analyse.

In de inclusiecriteria wordt niet aangegeven wie de diagnose moet stellen bij c.v.s.-patiënten. Dit zorgde ervoor dat er een kans is dat er onjuiste diagnoses gesteld zijn in de onderzoeken. Ook werden er geen eisen gesteld aan de aanvullende onderzoeken die gedaan moesten worden om andere oorzaken van de vermoeidheid uit te sluiten. In de C.D.C.-criteria wordt aangegeven dat andere oorzaken van de vermoeidheid moeten worden uitgesloten, echter hier zijn geen specifieke testen bij voorgeschreven. De Oxford-criteria stelt deze eis helemaal niet.

De resultaten in dit onderzoek wijzen erop dat c.g.t. met een gestructureerd activiteitenprogramma effectiever is in het verbeteren van de uitkomstvariabelen vermoeidheid, depressie en functionele beperkingen dan c.g.t. met pacing. In de behandeling van c.v.s.-patiënten is de aanbeveling dan ook om c.g.t. met een gestructureerd activiteitenprogramma toe te passen.

Verder onderzoek is nodig om vast te stellen hoe effectief c.g.t. met pacing precies is, op basis van de twee onderzoeken in deze review is alleen een indicatie te geven.

Referenties

- Afari, N. & Buchwald, D. (2003). Chronic fatigue syndrome: a review. *American Journal of Psychiatry*, 160, 221-236.
- Archer, M. I. (1987). The post-viral syndrome: a review. *Journal of the Royal College of General Practitioners*, 37, 212-214.
- Bagnall, A. M., Whiting, P., Richardson, R. & Sowden, A. J. (2002). Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome / myalgic encephalomyelitis. *Quality and Safety in Health Care*, 11, 284-288.
- Centraal Bureau voor de Statistiek. (z.d.) Arbeidsomstandigheden: werk en gezondheidsaspecten. Retrieved 30 august, 2008, from <http://statline.cbs.nl/StatWeb/publication/?VW=T&DM=SLNL&PA=37633&D1=a&D2=a&D3=4-7&HD=080617-1431&HDR=T&STB=G1,G2>.
- Cleare, A. J., (2003). The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome. *Endocrine Reviews*, 24 (2), 236-252.
- Fukuda, K., Straus, S. E., Hickie, I., Sharpe, M. C., Dobbins, J. G., Komaroff, A., et al. (1994). The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Annals of Internal Medicine*, 121 (12), 953-959.
- Grossman, P., Niemann, L., Schmidt, S. & Walach, H., (2004). Mindfulness-based stress reduction and health benefits a meta-analysis. *Journal of Psychomatic Research*, 57, 35-43.
- Hardeman, W., Sutton, S., Griffin, S., Johnston, M., White, A., Wareham, N.J., et al. (2005). A causal modeling approach to the development of theory-based behaviour change programmes for trial evaluation. *Health Educational Research*, 20, 676-687.
- Harley, D. A., (2001). Recognizing and understanding chronic fatigue syndrome: implications for rehabilitation counsellors. *Journal of Rehabilitation*, 67, 22-28.
- Higgins, J. P. T. & Green, S., editors. Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions 4.2.6 [updated September 2006]. In: The Cochrane Library, Issue 4, 2006. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- Jadad, A. R., Moore, R. A., Carroll, D., Jenkinson, C., Reynolds, D. J. M., Gavaghan, D. J., et al., (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials*, 17, 1-12.

- Lehman, A. M., Lehman, D. R., Hemphill, K. J., Mandel, D. R. & Cooper, L. M., (2002). Illness experience, depression, and anxiety in chronic fatigue syndrome. *Journal of psychosomatic research*, 52, 461-465.
- Lipsey, M. W. & Wilson, D. B., (2001). *Practical meta-analysis*. Londen / New Delhi: SAGE publications.
- McEvedy, C. P. & Beard, A. W. (1970). Concept of benign myalgic encephalomyelitis. *British Medical Journal*, 1, 11-15.
- Mihrshahi, R. & Beirman, R. (2005). Aetiology and pathogenesis of chronic fatigue syndrome: a review. *The New Zealand Medical Journal*, 118.
- N.H.S. centre for reviews and dissemination (2002). Interventions for the management of C.F.S./M.E. *Effective Health Care*, 7 (4), 1-12.
- Nijs, J., Vanherberghen, K., Duquet, W. & De Meirleir, K. (2004). Chronic fatigue syndrome: lack of association between pain-related fear of movement and exercise capacity and disability. *Physical Therapy*, 84, 696-705.
- Prins, J. B., Van der Meer, J. W. M. & Bleijenberg, G. (2006). Chronic fatigue syndrome. *The Lancet*, 367, 346-55.
- Rimes, K. A. & Chalder, T. (2005). Treatments for chronic fatigue syndrome. *Occupational Medicine*, 55, 32-39.
- Ross, S. D., Estok, R. P., Frame, D., Stone, L. R., Ludensky, V. & Levine, C. B. (2004). Disability and chronic fatigue syndrome. *Archives of Internal Medicine*, 164, 1098-1107.
- Vandereycken, W. & van Deth, R. (1997). *Psychiatrie: van diagnose tot behandeling*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum.
- Ware, N. C. (1992). Suffering and the social construction of illness: the delegitimation of illness experience in chronic fatigue syndrome. *Medical Anthropology Quarterly*, 6(4), 347-361.
- White, P. (1989). Fatigue syndrome: neurasthenia revived: psychiatric illnesses are worth considering. *British Medical Journal*, 298, 1199-1200.
- White, P. D., Sharpe, M. C., Chalder, T., DeCesare, J. C., Walwyn, R. & The PACE trial group (2007). Protocol for the PACE trial: a onderzoek met een controlegroep of adaptive pacing, cognitive behaviour therapy, and graded exercise as supplements to standardized specialist medical care versus standardized specialist medical care alone for patients with the chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis or encephalopathy. *BioMed Central Neurology*, 7:6.

- Whiting, P., Bagnall, A., Sowden, A. J., Cornell, J. E., Mulrow, C. D. & Ramírez, G. (2001). Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome: a systematic review. *Journal of the American Medical Association*, 286, 11.
- Whittal, M. L., Agras, W. S., Gould, R. A. (1999). Bulimia nervosa: a meta-analysis of psychosocial and pharmacological treatments. *Behavior therapy*, 30, 117-135.
- Wyller, V. B. (2007). The chronic fatigue syndrome: an update. *Acta Neurological Scandinavica*, 115, 7-14.

Onderzoeken met controlegroep:

- Al-Haggar, M. S., Al-Naggar, Z. A. & Abdel-Salam, M. A., (2006). biofeedback and cognitive behavioral therapy for Egyptian adolescents suffering from chronic fatigue syndrome. *Journal of Pediatric Neurology*, 4, 161-169.
- Deale, A., Chalder, T., Marks, I. & Wessely, S., (1997). Cognitive behavior therapy for chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 154, 3, 408-414.
- Jason, L. A., Torres-Harding, S., Friedberg, F., Corradi, K., Njoku, M. G., Donalek, J., et al., (2007). Non pharmacologic interventions for cfs: a randomized trial. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*, 14, 275-296.
- Prins, J. B., Bleijenberg, G., Bazelmans, E., Elving, L. D., de Boo, T. M., Severens, J. L., et al., (2001). Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*, 357, 841-847.
- Sharpe, M., Hawton, K., Simkin, S., Surawy, C., Hackmann, A., Klimes, I., et al. (1996). Cognitive behaviour therapy for the chronic fatigue syndrome: a onderzoek met een controlegroep. *British Medical Journal*, 312, 22-26.
- Stubhaug, B., Atle Lie, S., Ursin, H. & Eriksen, H. R., (2008). Cognitive-behavioural therapy versus mirtazapine for chronic fatigue and neurasthenia: randomized placebo-controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 192, 217-223.
- Stulemeijer, M., De Jong, W. A. M., Fiselier, J. W., Hoogveld, W. B. & Bleijenberg, G., (2005). Cognitive behaviour therapy for adolescents with chronic fatigue syndrome: onderzoek met een controlegroep. *British Medical Journal*, 330,14-19.
- Thomas, M., Sadlier, M. & Smith, A., (2006). The effect of multi convergent therapy on the psychopathology, mood and performance of chronic fatigue syndrome patients: a preliminary study. *Counselling and Psychotherapy Research*, 6 (2), 91-99.

Onderzoeken zonder controlegroep:

- Burgess, M. & Chalder, T., (2001). Telephone cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in secondary care: a case series. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 29, 447-455.
- Chalder, T., Tong, J. & Deary, V., (2002). Family cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: an uncontrolled study. *Archive of Disease in Childhood*, 86, 95-97.
- Knoop, H., Bleijenberg, G., Gielissen, F. M., Van der Meer, W. M. & White, D., (2007). Is full recovery possible after cognitive behavioural therapy for chronic fatigue syndrome? *Psychotherapy and Psychosomatics*, 76, 171-176.
- Masuda, A., Nakayama, T., Yamanaka, T., Koga, Y. & Tei, C., (2002). The prognosis after multidisciplinary treatment for patients with postinfectious chronic fatigue syndrome and noninfectious chronic fatigue syndrome. *Journal of Behavioural Medicine*, 25, 5, 487-497.
- Pardeans, K., Haagdorens, L., Van Wambeke, P., Van den broeck, A. & Van Houdenhove, B., (2006). How relevant are exercise capacity measures for evaluating treatment effects in chronic fatigue syndrome? Results from a prospective, multidisciplinary outcome study. *Clinical Rehabilitation*, 20, 56-66.
- Quarmby, L., Rimes, K. A., Deale, A., Wessely, S. & Chalder, T., (2007). Cognitive-behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: comparison of outcomes within and outside the confines of a randomised controlled trial. *Behaviour Research and Therapy*, 45, 1085-1094.
- Saxty, M. & Hansen, Z., (2005). Group cognitive behavioural therapy for chronic fatigue syndrome: a pilot study. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 33, 311-318.
- Scheeres, K., Wensing, M., Knoop, H. & Bleijenberg, G., (2008). Implementing cognitive behavioral therapy for chronic fatigue syndrome in a mental health center: a benchmarking evaluation. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 76, 1, 163-171.
- Torenbeek, M., Mes, C. A. J., Van Liere, M. J., Schreurs, K. M. G., Ter Meer, R., Kortleven, G. C., et al., (2006). Gunstige resultaten van een revalidatieprogramma met cognitieve gedragstherapie en gedoseerde fysieke activiteit bij patiënten met het chronische vermoeidheidssyndroom. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 150, 2088-94.

Wittkowski, A., Toye, K. & Richards, H. L., (2004). A cognitive behaviour therapy group for patients with chronic fatigue syndrome: a preliminary investigation. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 32, 107-112.

Dankwoord

Het doen van dit onderzoek had voor mij een speciale betekenis. Ik wilde vorm geven aan mijn eigen ervaringen en ze op deze wijze verwerken. In een terugblik op deze ervaring kan ik zeggen dat ik er goed aan heb gedaan dit onderzoek te doen en een mooie vorm heb gevonden om het af te sluiten.

Ik wil graag mijn begeleiders, Erik Taal en Christina Bode, bedanken voor hun steun en advies tijdens mijn onderzoek.

Joost bedankt voor je steun, hulp en geduld tijdens mijn afstuderen.

Een speciaal bedankje voor mijn ouders die mijn door mijn studie begeleid hebben en er altijd voor me zijn.