

Bedankt voor het downloaden van dit artikel. De artikelen uit de (online)tijdschriften van Uitgeverij Boom zijn auteursrechtelijk beschermd. U kunt er natuurlijk uit citeren (voorzien van een bronvermelding) maar voor reproductie in welke vorm dan ook moet toestemming aan de uitgever worden gevraagd.

Boom

Behoudens de in of krachtens de Auteurswet van 1912 gestelde uitzonderingen mag niets uit deze uitgave worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën, opnamen of enig andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voor zover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikelen 16h t/m 16m Auteurswet 1912 jo. Besluit van 27 november 2002, Stb 575, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoeding te voldoen aan de Stichting Reprorecht te Hoofddorp (postbus 3060, 2130 KB, www.reprorecht.nl) of contact op te nemen met de uitgever voor het treffen van een rechtstreekse regeling in de zin van art. 16l, vijfde lid, Auteurswet 1912.

Voor het overnemen van gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16, Auteurswet 1912) kan men zich wenden tot de Stichting PRO (Stichting Publicatie- en Reproductierechten, postbus 3060, 2130 KB Hoofddorp, www.cedar.nl/pro).

No part of this book may be reproduced in any way whatsoever without the written permission of the publisher.

info@boomamsterdam.nl
www.boomuitgeversamsterdam.nl

Cognitieve gedragstherapie (CGT) en Myalgische Encephalomyelitis (ME)/Chronisch Vermoeidheidssyndroom (CVS): géén gelukkig huwelijk

Frank Twisk¹ en Michael Maes²

CONTEXT

In een artikel (Tummers, Knoop & Bleijenberg, 2011a) stelt het NKCv dat getrapte zorg, zelfbehandeling eventueel gevolgd door cognitieve gedragstherapie (CGT), voor CVS even effectief is als CGT. In een vervolgartikel (Tummers et al., 2011b) benadrukken de auteurs de noodzaak van landelijke invoering van dit 'getrapte zorg'-model.

Via deze forumbijdrage willen wij de lezer wijzen op een andere zienswijze ten aanzien van Myalgische Encephalomyelitis (ME)/Chronisch Vermoeidheidssyndroom (CVS) en de in genoemde artikelen de geponeerde stellingen ter discussie stellen.

Ten aanzien van ME/CVS bestaan er twee verklarende modellen, die vrijwel haaks op elkaar staan: het biomedische en het (bio)psychosociale verklarende model (Working group on CVS/ME, 2002). In het (bio)medische verklarende model, is ME/CVS een ziekte gelijk elke andere: het gevolg van pathologische afwijkingen in het fysiologisch functioneren op orgaan-, weefsel-, cel- en/of moleculair niveau. In die zienswijze zijn de biologische, psychologische en sociologische aspecten een gevolg van de ziekte. Het (bio)psychosociale verklarende model veronderstelt dat fysiologische en psychologische factoren die voortvloeien uit disfunctionele overtuigingen, gedachten en gedrag, bijvoorbeeld fysieke deconditionering, de aandoening in stand houden (Tummers et al., 2011a).

In de (bio)psychosociale optiek van het Nijmeegs Kenniscentrum Chronische Vermoeidheid (NKCv) worden veronderstelde instandhoudende factoren, zoals somatische attributies (Tummers et al., 2011a), aandacht voor lichamelijke symptomen (Tummers et al., 2011b) en 'herstelbelemmerende cognities' (Bleijenberg, Van der Gulden & Knoop, 2011), aangepakt met CGT, terwijl staps-

1. Frank N.M. Twisk MBA BEd BEc, literatuuronderzoeker en auteur. Zonnedauw 15, 1906 HB Limmen. frank.twisk@hetnet.nl.

2. Prof. dr. Michael Maes, M.D., Ph.D., neuropsychiater, onderzoeker en auteur, werkzaam als behandelend arts in Maes Clinics@TRIA. Piyavate Hospital, 998 Rimklongsamsen Road, Bangkok 10310, Thailand. dr.michaelmaes@hotmail.com

gewijze uitbreiding van activiteiten (graded exercise therapy, GET) zich richt op fysieke ‘deconditionering’. CGT en GET (revalidatie) zijn in de visie van het NKCv onlosmakelijk met elkaar verbonden (Tummers et al., 2011a; 2011b). Kortom, de psychotherapeut treedt op als revalidatiearts.

ME/CVS IS GÉÉN INVALIDERENDE (CHRONISCHE) VERMOEIDHEID

Het NKCv hanteert in haar onderzoek en stellingname een geheel eigen invulling van het begrip cvs, die men beter zou kunnen aanduiden als invaliderende ‘chronische vermoeidheid’. cvs is, in de optiek van het NKCv (Tummers et al., 2011a), equivalent aan specifieke scores op vragenlijsten voor vermoeidheid, bijvoorbeeld de Checklist Individuele Spankracht (cis), en beperkingen, bijvoorbeeld de Sickness Impact Profile (sIP)

Volgens de internationaal gangbare cvs-criteria (Fukuda et al., 1994), voor de Wereldgezondheidsorganisatie ‘synoniem’ aan ME (WHO, 1992), móet er naast ‘onverklaarde’ vermoeidheid sprake zijn van minstens 4 van 8 ‘nevensymptomen’: neurocognitieve problemen, spierpijn, gewrichtspijn, hoofdpijn, niet-verkwikkende slaap, keelpijn, gevoelige lymfeklieren en post-exertional malaise (verergering van klachten na inspanning die meer dan lang aanhoudt).

ME wordt sinds 1934 in de medische literatuur beschreven als een polio-achtige ziekte (Hyde, 1992) die vooral in epidemische vorm optrad (Crowley, Nelson & Stovin, 1957; Gilliam, 1938;). Dé kenmerkende symptomen (Ramsay, 1988) zijn: spierzwakte, ‘uitputting’, cognitieve klachten én post-exertional malaise (langdurige toename van de klachten, bijvoorbeeld pijn en cognitieve klachten, na een minieme inspanning). Andere typische symptomen zijn: slaapstoornissen, circulatieproblemen: orthostatische intolerantie en pijn (spier-/gewrichtspijn, etc.).

In 1988 (Holmes et al., 1988) werden cvs en een vermoeidheid-plus-definitie in de medische wereld geïntroduceerd en in 1994 (Fukuda et al., 1994) werden de diagnosecriteria nog verder verruimd. Hét criterium voor cvs is het abstracte begrip ‘chronische vermoeidheid’, kenmerkende fysieke ME-symptomen zijn niet verplicht (vermoeidheid-plus-definitie). Zo zijn post-exertional malaise, de verergering van klachten na inspanning, en cognitieve klachten, karakteristiek voor ME, niet vereist voor de diagnose cvs.

Waar proponenten van het (bio)psychosociale verklingsmodel de definitie van ‘cvs’ verder willen verruimen tot onverklaarde chronische vermoeidheid (Bleijenbergh et al., 2011), pleitten voorstanders van de (bio)medische verklaring voor aanscherping van de criteria (Carruthers, et al., 2003; 2011) en het onderkennen van subgroepen op basis van objectiveerbare afwijkingen, omdat ‘lumping’ (het op één hoop vegen van alle medische en psychische aandoeningen waarbij chronische vermoeidheid een rol speelt) het onderzoek naar en de behandeling van ME/cvs ernstig belemmert. In de recent gepubliceerde criteria van Carruthers et al. (2011) is post-exertional malaise een verplicht criterium en

het chronische vermoeidheids-criterium geheel verdwenen. De auteurs stellen voor het label *CVS* definitief achter ons te laten, omdat het niet voldoet.

Het *NKCV* doet uitspraken over chronische vermoeidheid. Chronische vermoeidheid is nochtans niet hetzelfde als *CVS* (Fukuda et al., 1994), en zeker niet als *ME/CVS* (Carruthers et al., 2003) of *ME* (Ramsay, 1988; Carruthers et al., 2011). *CVS*, *ME/CVS* en *ME* zijn klinische entiteiten, die gedefinieerd zijn met duidelijke diagnostische criteria. Chronische vermoeidheid daarentegen is geen klinische entiteit, maar een 'vergaarbakdiagnose'. Het onderzoek en de stellingname van het *NKCV* hebben derhalve geen betrekking op *CVS*, *ME/CVS* en *ME*, maar op chronische vermoeidheid.

ME/CVS IS GÉÉN MEDISCH/LICHAMELIJK ONVERKLAARDE 'AANDOE- NING'

Volgens het *NKCV* (Tummers et al., 2011a; 2011b) is *CVS* een onverklaarde aandoening. Onderzoekers hebben echter de afgelopen decennia uiteenlopende biologische afwijkingen in *ME/CVS* aangetoond (Maes & Twisk, 2010; Twisk & Maes, 2009; Twisk, Arnoldus & Maes, 2011). Centrale elementen in de pathofysiologie zijn: immunologische afwijkingen o.a. inflammatie, immuunsuppressie en immuundysfunctie; persistenten en/of reacterende infecties; darmdysbiose, verhoogde darmpermeabiliteit ('leaky gut'); oxidatieve en nitrosatieve stress; cardiologische dysfunctie, laag bloedvolume/sterk verminderde doorbloeding en orthostatische intolerantie; stofwisselingsproblemen (mitochondriale dysfunctie/schade); hypothalamus-hypofyse-bijnier-as hypoactiviteit en een verminderde stressresponse; neurologische en neurocognitieve afwijkingen; en een abnormale response op inspanning, zoals een sterke toename van de pijn en afname van de inspanningscapaciteit bij een tweede fietstest 24 uur.

De hoofdlijnen van een samenhangend (bio)logisch verklaringmodel zijn beschreven in Maes & Twisk (2010). Fysieke en mentale inspanning doet de pathofysiologische afwijkingen verder toenemen, met name inflammatie, immuundysfunctie, verhoogde doorlaatbaarheid van de darmen, oxidatieve en nitrosatieve stress en verstoorde stressresponse/endocriene ontregeling. Intensivering van die biologische abnormaliteiten door inspanning verklaart ook (mede) het kenmerkende symptoom van *ME*: post-exertional malaise.

De constateringen dat 'cognities en gedrag de vermoeidheid in stand houden' (Tummers et al., 2011a) en dat 'cvs-patiënten hun klachten veelal als somatisch attribuëren' (Tummers et al., 2011b), doen geen recht aan alle organische afwijkingen die de uiteenlopende klachten plausibel kunnen verklaren.

HET NIJMEEGSE VERKLARINGSMODEL VOOR 'CVS' IS ONHOUDBAAR

Het verklaringmodel van het NKCv (Vercoulen et al., 1998) veronderstelt dat uitlokkende factoren, zoals infecties, of biologische afwijkingen, geen enkele rol spelen in de instandhouding van 'aandoening'. Alleen al het feit dat bij grote subgroepen (chronische) infecties zijn vastgesteld (Hilgers & Frank, 1996), toont de grote tekortkomingen van het model aan. De onjuistheid van het verklaringmodel van het NKCv is meermalen aangetoond (Kempke et al., 2010; Song & Jason, 2005; Twisk & Maes, 2009). Ook is herhaaldelijk vastgesteld dat de centrale uitgangspunten van het model, zoals de relatie tussen bewegingsangst en 'cvs' en die tussen inactiviteit en 'cvs', onjuist zijn (Twisk & Maes, 2009). De onderzoekers van het NKCv hebben zelf aangetoond dat er geen enkele relatie is tussen 'cvs' en het activiteitsniveau (Wiborg, Knoop, Stulemeijer, Prins & Bleijenberg, 2010). Ook andere (bio)psychosociale verklaringmodellen voor ME/cvs zijn aantoonbaar onjuist gebleken (Maes & Twisk, 2010).

DE EVIDENTIE VOOR DE (70%) HERSTEL-CLAIM MET CGT/GET ONTBREEKT.

Volgens (Tummers et al., 2011a) is 'herstel' het doel van de behandeling met CGT: 'het functioneren als een gezond persoon zonder extreme vermoeidheid en beperkingen'. Op basis van die definitie van herstel, stelt men dat CGT een behandeling is 'waarvan de effectiviteit is aangetoond' (Tummers et al., 2011a) en dat CGT 'evidence based' is (Tummers et al., 2011b). Het NKCv claimt dat 69% van de cvs-patiënten kan herstellen (Knoop, Bleijenberg, Gielissen, van der Meer & White, 2007).

Uit systematische reviews tot 2008 (Bagnall, Hempel, Chambers, Orton & Forbes, 2007) blijkt dat slechts één (kleine) randomized controlled trial (RCT) voor CGT/GET gebaseerd was op cvs-diagnosecriteria (Fukuda et al., 1994) en slechts twee voor GET. De meeste RCT's betroffen derhalve 'chronische vermoeidheid', géén cvs.

De klinische respons van CGT, in termen van vermoeidheid, is slechts 40%, tegenover 26% bij standaard-medische zorg, volgens een Cochrane-review uit 2008 (Price, Mitchell, Tidy & Hunot, 2008). De enige RCT die het lange termijn-effect van CGT onderzocht, toonde aan dat het positieve effect na vijf jaar geheel verdwenen was (Bagnall et al., 2007).

Ook de RCT's na 2008 (Núñez et al., 2011, White et al., 2011) laten zien dat er geen sprake is van herstel met behulp van CGT en/of GET, zeker niet bij een grote groep patiënten.

In een grootschalig onderzoek onder chronisch vermoeiden in Engeland (White et al., 2011) kwam slechts 28% respectievelijk 30% tot 'herstel' met CGT/GET of CGT (Bleijenberg & Knoop, 2011) op basis van een ruime bovengrens voor vermoeidheid ('herstel' met behulp van standaardzorg: 15%). In objectieve ter-

men (meters gelopen in 6 minuten) was er sprake van een minimale verbetering, volstrekt ontoereikend om te spreken van herstel of een substantiële respons.

Ook de studies van het NKCv bieden geen grond voor de (50-70%) herstel-claim (Knoop et al., 2007; Stulemeijer, de Jong, Fiselier, Hoogveld & Bleijenberg, 2005), die in het Gezondheidsraad-advies uit 2005 doorklinkt (Gezondheidsraad, 2005). De NKCv-studies betreffen mensen met chronische vermoeidheid (géén ME/CVS) en men spreekt van herstel zelfs als er sprake is van extreme vermoeidheid en invaliditeit ná behandeling met CGT/GET, zoals ook in (Tummers et al., 2011a). Als men de eigen 'stringente' eisen voor 'CVS' toepast, blijkt slechts 20% 'hersteld' te zijn (Knoop et al., 2007).

Kortom, de evidentie voor effectiviteit CGT en GET (Fukuda et al., 1994) is bijkans non-existent, CGT/GET leidt tot een, vaak geringe, afname van vermoeidheid bij ca. 20-35% van de 'chronisch vermoeiden', die niet weerspiegeld wordt in een toename van de activiteiten (Wiborg et al., 2010) en er is vaak geen sprake is van herstel, laat staan bij 70% van de CVS-patiënten.

CGT/GET IS POTENTIEEL SCHADELIJK VOOR EEN GROTE GROEP PATIËNTEN

Uit een evaluatie van de Belgische CVS-referentiecentra (Twisk & Maes, 2009), wier werkwijze sterk overeenkomt met de behandeling van het NKCv, blijkt dat de sterk verminderde fysiologische inspanningscapaciteit niet verbetert en dat de arbeidsparticipatie van de CVS-patiënten zelfs daalt na CGT/GET. In subjectieve termen gaan veel patiënten erop achteruit (2% tot 48% krijgt meer last van concentratiestoornissen, 31% tot 33% heeft na afloop meer pijn, 33% tot 56% heeft meer lichamelijke klachten, etc.)

In een recente RCT (Núñez et al., 2011) bleek 12 maanden na CGT/GET dat de pijn toegenomen was, het fysieke functioneren verslechterd was en de levenskwaliteit ongewijzigd was.

Zoals onderbouwd in (Twisk & Maes, 2009) en in (Maes & Twisk, 2010) zijn immunologische afwijkingen (o.a. inflammatie), verhoogde oxidatieve en nitrosatieve stress etc., hoofdspelers in de pathofysiologische verklaring voor ME/CVS. Omdat inspanning en stress die abnormaliteiten doet intensiveren, is het niet verwonderlijk dat (grootschalig) onderzoek onder patiënten in diverse landen (Twisk et al., 2011) laat zien dat dat CGT/GET nadelig uitpakt bij ca. 30-50% en CGT bij ca. 20-30% van de patiënten.

De constatering dat CGT en GET bij een kleine groep 'chronisch vermoeide mensen', in subjectieve termen, een positief effect heeft, en een negatief effect heeft op een grote groep CVS-patiënten is niet vreemd, als men bedenkt dat het (bio)psychosociale verklaringsmodel van Vercoulen et al. (1998), dé rechtvaardiging voor CGT/GET, onjuist is (Twisk & Maes, 2009).

WERKHERVATTING M.B.V. CGT/GET IS EEN UTOPIE

Volgens het NKCv is werkhervatting een mogelijk doel van CGT/GET (Tummers et al., 2011a; Knoop, Bleijenberg & van der Gulden, 2011). Uit de evaluatie van de Belgische referentiecentra bleek dat de arbeidsparticipatie na CGT/GET afnam (Twisk & Maes, 2009).

Een onderzoek onder Nederlandse patiënten laat zien dat slechts 2% van de respondenten zichzelf na CGT/GET als volledig hersteld beschouwde, 30% zich 'verbeterd' voelde, 30% geen verandering ondervond en dat 38% door de therapie achteruitgegaan was; voor het merendeel zelfs in sterke mate. CGT/GET had een negatief effect op de mogelijkheden tot het verrichten van arbeid of studie. Voor werk was dit effect statistisch significant. Een van tevoren geformuleerde doelstelling van CGT/GET, zoals herstel of werkhervatting, bleek ook niet tot betere resultaten te leiden.

CONCLUSIE

ME/CVS is niet equivalent aan invaliderende chronische vermoeidheid zoals wel gesuggereerd wordt door onder andere Tummers et al. (2011a; 2011b; zie ook Bleijenberg et al., 2011; Knoop et al., 2011), maar een neuro-immunologische ziekte, met welomschreven, klinische diagnostische criteria. Biologische markers kunnen worden gebruikt om die diagnose objectief medisch te valideren (Maes & Twisk, 2010).

Het (bio)psychosociale verklaringsmodel voor 'cvs' van het NKCv is onhoudbaar, terwijl een biologisch verklaringsmodel (Maes & Twisk, 2010) een onderbouwde, samenhangende verklaring verschaft voor talloze 'medische onverklaarde' symptomen. Omdat CGT (lees: CGT/GET) gericht is op stapsgewijze uitbreiding van activiteiten en inspanning de biologische afwijkingen (inflammatie, lage zuurstofopname, pijn etc.) doet versterken, is CGT/GET potentieel schadelijk voor een grote groep patiënten.

Derhalve moeten we constateren dat de door het NKCv uitgedragen aanpak voor diagnose, behandeling en werkhervatting niet effectief is.

Het NKCv benadrukt de noodzaak van landelijke invoering van een getrapte zorg-model (zelfbehandeling, eventueel aangevuld met CGT) binnen GGZ-instellingen (Tummers et al., 2011). Echter, gelet op de geringe (subjectieve) effectiviteit van CGT in de verkeerde doelgroep (20%: Knoop et al., 2007, 30%/28%: White et al., 2011; 27%: Knoop, Van der Meer & Bleijenberg, 2008), die niet weerspiegeld wordt in objectieve verbeteringen (Wiborg et al., 2010, Twisk et al., 2011), en de grote investering van 'getrapte zorg' voor cvs, is het, vanuit maatschappelijke kosten-perspectief en het perspectief van de patiënt, veel effectiever om het schaarse overheidsgeld te besteden aan het verder ontrafelen van de organische abnormaliteiten (in subgroepen) en het ontwikkelen van effectieve behandelingen hiervoor.

LITERATUUR

- Bagnall, A., Hempel, S., Chambers, D., Orton, V., & Forbes, C. (2007). The treatment and management of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis in adults and children. *Centre for Reviews and Dissemination (CRD), University of York, CRD Report* 35. 161.
- Bleijenberg, G., & Knoop, H. (2011). Chronic fatigue syndrome: where to PACE from here? *The Lancet*, 377(9768), 786-788. doi:10.1016/S0140-6736(11)60172-4.
- Bleijenberg, G., Gulden, J. W. van der, & Knoop, H. (2011). Het chronischevermoeidheidsyndroom: diagnostiek en behandelingsmogelijkheden. *Tijdschrift voor Bedrijfs- en Verzekeringsgeneeskunde*, 2011(3), 112-115. doi: 10.1007/s12498-011-0060-5.
- Carruthers, B. M., Jain, A. K., de Meirleir, K.L., Peterson, D. L., Klimas, N. G., Lerner, A. M., et al. (2003). Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, 11(1), 7-115.
- Carruthers, B. M., Sande, M. I. van de, Meirleir, K. L. de, Klimas, N. G., Broderick, G., Mitchell, T., et al. (2011). Myalgic encephalomyelitis: international consensus criteria. *J Intern Med*, doi:10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x.
- Crowley, N., Nelson, M., & Stovin, S. (1957). Epidemiological aspects of an outbreak of encephalomyelitis at the Royal Free Hospital, London, in the summer of 1955. *J Hyg (Lond)*, 55(1), 102-122.
- Fukuda, K., Straus, S. E., Hickie, I., Sharpe, M., Dobbins, J. G., & Komaroff, A. L. (1994). The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med*, 121(12), 953-959.
- Gezondheidsraad. (2005). *Het chronische-vermoeidheidssyndroom*. Publicatie nr. 2005/02, Gezondheidsraad, Den Haag.
- Gilliam, A. G. (1938). Epidemiological study on an epidemic, diagnosed as poliomyelitis, occurring among the personnel of Los Angeles County General Hospital during the summer of 1934. *United States Treasury Department Public Health Service Public Health Bulletin*, 240, 1-90.
- Hilgers, A., & Frank, J. (1996). Chronic fatigue syndrome: evaluation of a 30-criteria score and correlation with immune activation. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, 2(4), 35-47.
- Holmes, G. P., Kaplan, J. E., Gantz, N. M., Komaroff, A. L., Schonberger, L. B., Straus, S. E., et al. (1988). Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med*, 108(3), 387-389.
- Hyde, B. (Red.). (1992). *The clinical and scientific basis of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome*. Ottawa, Canada: Nightingale Research Foundation.
- Kempke, S., Goossens, L., Luyten, P., Bekaert, P., Houdenrove, B. van, & Wambeke, P. van (2010). Predictors of outcome in a multi-component treatment program for chronic fatigue syndrome. *J Affect Disord*, 126(1/2), 174-9. doi:10.1016/j.jad.2010.01.073.
- Knoop, H., Bleijenberg, G., & Gulden, J. W. van der (2011). Het chronischevermoeidheidsyndroom: aandacht voor werk en werkhervatting. *Tijdschrift voor Bedrijfs- en Verzekeringsgeneeskunde*, 2011(3), 116-119. doi:10.1007/s12498-011-0061-4.
- Knoop, H., Bleijenberg, G., Gielissen, M. F., Meer, J. W. van der, & White, P. D. (2007). Is a full recovery possible after cognitive behavioural therapy for chronic fatigue syndrome? *Psychother Psychosom*, 76(3), 171-6.
- Knoop, H., Bleijenberg, G., Gielissen, M. F., Meer, J. W. van der, & White, P. D. (2007). Is a full recovery possible after cognitive behavioural therapy for chronic fatigue syndrome? *Psychother Psychosom*, 76(3), 171-176. doi:10.1159/000099844.
- Knoop, H., Meer, J. W. van der, & Bleijenberg, G. (2008). Guided self-instructions for people with chronic fatigue syndrome: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, 193(4), 340-341. doi:10.1192/bjp.bp.108.051292.
- Maes, M., & Twisk, F. (2010). Chronic fatigue syndrome: Harvey and Wessely's (bio)psychosocial model versus a bio(psychosocial) model based on inflammatory and oxidative and nitrosative stress pathways. *BMC Med*, 8(1), 35. doi:10.1186/1741-7015-8-35.

- Núñez, M., Fernández-Solà, J., Nuñez, E., Fernández-Huerta, J. M., Godás-Sieso, T., & Gomez-Gil, E. (2011). Health-related quality of life in patients with chronic fatigue syndrome: group cognitive behavioural therapy and graded exercise versus usual treatment. A randomised controlled trial with 1 year of follow-up. *Clin Rheumatol*, 30(3), 381-389. doi:10.1007/s10067-010-1677-y.
- Price, J. R., Mitchell, E., Tidy, E., & Hunot, V. (2008). Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3 (CD001027).
- Ramsay, A. (1988). *Myalgic Encephalomyelitis and postviral fatigue states: the saga of Royal Free disease* (2 ed.). Londen: Gower Medical Publications for the Myalgic Encephalomyelitis Association.
- Song, S., & Jason, L. A. (2005). A population-based study of chronic fatigue syndrome (CFS) experienced in differing patient groups: an effort to replicate Vercoulen et al.'s model of CFS. *Journal of Mental Health*, 14(3), 277-289.
- Stulemeijer, M., de Jong, L. W., Fiselier, T. J., Hoogveld, S. W., & Bleijenberg, G. (2005). Cognitive behaviour therapy for adolescents with chronic fatigue syndrome: randomised controlled trial. *BMJ*, 330(7481), 14.
- Tummers, M., Knoop, H., & Bleijenberg, G. (2011a). Getrapte zorg voor het chronisch vermoeidheidssyndroom. *Gedragstherapie*, 44(2), 69-81.
- Tummers, M., Knoop, H., Dam, A. van, Wiborg, J. F., Wensing, M., & Bleijenberg, G. (2011b). Noodzaak van landelijke implementatie van getrapte zorg voor het chronisch vermoeidheidssyndroom. *Gedragstherapie*, 44(2), 83-93.
- Twisk, F. N., & Maes, M. (2009). A review on cognitive behavioral therapy (CBT) and graded exercise therapy (GET) in myalgic encephalomyelitis (ME) / chronic fatigue syndrome (CFS): CBT/GET is not only ineffective and not evidence-based, but also potentially harmful for many patients with ME / CFS. *Neuro Endocrinol Lett*, 30(3), 284-299.
- Twisk, F. N., Arnoldus, R. J., & Maes, M. (2011). ME/CVS, de psychotherapeut en de (on)macht van het evidence-beest. *Tijdschr Psychother*, 37(4), 233-258.
- Vercoulen, J. H., Swanink, C. M., Galama, J. M., Fennis, J. F., Jongen, P. J., Hommes, O. R., et al. (1998). The persistence of fatigue in chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis: development of a model. *J Psychosom Res*, 45(6), 507-517.
- White, P. D., Goldsmith, K. A., Johnson, A. L., Potts, L., Walwyn, R., DeCesare, J. C., et al. (2011). Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *The Lancet*, 377(9768), 823-836. doi:10.1016/S0140-6736(11)60096-2.
- WHO. (1992). International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10). G93.3.
- Wiborg, J. F., Knoop, H., Stulemeijer, M., Prins, J. B., & Bleijenberg, G. (2010). How does cognitive behaviour therapy reduce fatigue in patients with chronic fatigue syndrome? The role of physical activity. *Psychol Med*, 1-7. doi:10.1017/S0033291709992212.
- Working group on CFS/ME (Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis). (2002). *A report of the CFS/ME working group*.