



ME/CVS: vraag en antwoord

Wat is ME/CVS?

Myalgische encefalomyelitis/chronisch vermoeidheidssyndroom (ME/CVS) is een invaliderende en chronische aandoening die het dagelijks functioneren en de levenskwaliteit in ernstige mate aantast. [1]

Wat zijn de symptomen?

Personen met ME/CVS lijden aan extreme uitputting en cognitieve beperkingen zoals problemen met denken en concentratie. Patiënten voelen zich voortdurend ziek en hebben onvoldoende energie om de dag door te brengen.

Het karakteristiek symptoom is **postexertionele malaise** (PEM): een toename van de symptomen en daling van het functievermogen na het leveren van een inspanning. Tijdens de inspanning gaat het vaak nog enigszins, maar nadien ervaren ME/CVS-patiënten een terugslag. Proberen doorzetten werkt dan eerder contraproductief. Telkens ME/CVS-patiënten hun energielimiet overschrijven, worden ze nog zieker. ME/CVS wordt daarom gekenschetst als een 'inspanningsintolerantieziekte'. [2]

Andere vaak voorkomende symptomen bij ME/CVS [3, 4] zijn:

- Niet-herstellende slaap: na een goede nachtrust wakker worden alsof je helemaal niet geslapen hebt.
- Orthostatische intolerantie: een toename van klachten in rechtopzittende of rechtopstaande positie.
- Sensorische overprikkeling, met name een overgevoeligheid voor licht en geluid. Sommige patiënten moeten hierdoor een zonnebril en oordopjes dragen.
- Immuungerelateerde symptomen zoals terugkerende keelpijn of een voortdurend griepachtig gevoel.
- Hoofdpijn van een nieuw type of patroon, chronische pijn in de spieren en gewrichten.
- Slechte temperatuurregeling, koude- of warmte-intolerantie.

Hoe wordt de diagnose gesteld?

Er zijn tot op heden geen testbare biologische parameters of ‘merkers’ bekend waarop de diagnose ME/CVS gebaseerd kan worden. De diagnose wordt voornamelijk gesteld op basis van de ernst, duur en typering van de symptomen. Ze kan slechts worden gesteld na een grondig lichamelijk en psychologisch onderzoek dat alternatieve verklaringen voor de symptomen uitsluit. [3–5]

Er bestaan verscheidene diagnosecriteria die artsen en wetenschappers begeleiden bij het stellen van de diagnose ME/CVS. De Hoge Gezondheidsraad adviseert de diagnosecriteria die in 2015 door de National Academy of Medicine werden gepubliceerd. [2]

Tabel 1 National Academy of Medicine diagnosecriteria voor ME/CVS

De diagnose vereist dat bij de patiënt de volgende drie symptomen aanwezig zijn:

1. een substantiële vermindering of aantasting van het vermogen om als voorheen te participeren in beroepsmatige, educatieve, sociale of persoonlijke activiteiten, die voortduurt gedurende meer dan zes maanden en gepaard gaat met een vermoeidheid die vaak intens is, die nieuw is, of een duidelijk begin heeft (niet levenslang aanwezig is), die niet het gevolg is van voortdurende overmatige inspanning en niet substantieel vermindert door rust
2. postexertionele malaise (PEM)*
3. niet-verkwikkende slaap*

Daarnaast moet minstens een van de twee volgende verschijnselen aanwezig zijn:

1. verminderd cognitief functioneren*
2. orthostatische intolerantie

* Frequentie en ernst van de symptomen dienen te worden vastgesteld. De diagnose ME/CVS is twijfelachtig indien niet minstens de helft van de tijd sprake is van symptomen met tenminste een matige intensiteit.

Hoe vaak komt het voor?

Door een verscheidenheid aan diagnosecriteria en onderzoeksmethoden zijn er grote verschillen in de gerapporteerde ME/CVS-prevalentie. [6] Grootschalig

bevolkingsonderzoek in Chicago [7] en Kansas [5] schatte de prevalentie van ME/CVS op zo'n 200 tot 400 patiënten per 100.000 volwassen personen.

Twee Nederlandse enquêtes onder huisartsenpraktijken schatten in 1997 de ME/CVS-prevalentie op zo'n 100 per 100.000 personen [8, 9]. Aangezien dit onderzoek zich op zelfrapportage baseerde, moet dit als een ondergrens voor de werkelijke prevalentie worden beschouwd.

Volgens een conservatieve schatting telt België **20.000 tot 30.000** ME/CVS-patiënten. [10]

Wat is de prognose?

ME/CVS is een chronische aandoening waarvoor momenteel geen curatieve behandeling bestaat. [11] De recentste review over de prognose bij ME/CVS schat het mediaan **herstelpercentage op 5 procent**. [12] Zo'n 40 procent rapporteert enige beterschap doorheen de tijd. Bij adolescenten met ME/CVS is de prognose optimistischer en lijkt een meerderheid educatieve, beroepsmatige of sociale activiteiten te kunnen hervatten [13, 14], al blijven klachten aanwezig [15].

Is ME/CVS een ernstige ziekte?

Verschillende studies rapporteren dat ME/CVS-patiënten ernstiger geïnvalideerd zijn dan patiënten met andere chronische aandoeningen, waaronder multiple sclerose, congestief hartfalen, diabetes, depressie, kanker en reumatoïde artritis. [16–19]

ME/CVS-patiënten worden door de aandoening gedwongen hun activiteiten drastisch te beperken, worden volledig of gedeeltelijk arbeidsongeschikt, of blijven werken ten koste van andere sociale en familiale activiteiten. [20]

Naar schatting een kwart van de patiënten is grotendeels huisgebonden. [2, 21] In de ernstigste gradatie zijn ME/CVS-patiënten volledig bedlegerig en tot weinig anders in staat dan liggen in het donker en de stilte, om prikkels zoveel mogelijk te vermijden. [22, 23]

Wat is de maatschappelijke kost van ME/CVS?

ME/CVS heeft een grote socio-economische impact en een aanzienlijke maatschappelijke kost, voornamelijk in de vorm van informele zorg en een verlies in werkvermogen. [24] Niet enkel de patiënt maar ook diens omgeving wordt door de ziekte getroffen. De ouders, partner of vrienden van de patiënt moeten veelal extra

zorgtaken op zich nemen. Bij jongeren is ME/CVS één van de voornaamste oorzaken van langdurige schooluitval.

In de Verenigde Staten werden de directe en indirecte kosten van ME/CVS geschat op **24 miljard dollar per jaar**. [25]

Wat is de oorzaak van ME/CVS?

Over de oorzaak en voorbeschikkende factoren van ME/CVS is weinig bekend [26], al is er wel een duidelijke vrouwelijke predominantie. **Ongeveer drie kwart van de patiënten zijn van het vrouwelijke geslacht**. [7, 27, 28]

Daarnaast wijst onder meer tweelingenonderzoek op een genetische component. [29, 30] Patiënten geven vaak aan dat familieleden aan ME/CVS lijden. [31–33] In het Verenigd Koninkrijk werd in 2020 het startschot gegeven voor DecodeME, een Genome Wide-Association Study (GWAS) die mogelijk meer informatie oplevert over genetische aanleg voor het ontwikkelen van ME/CVS.

Er is tot slot een verhoogde incidentie van ME/CVS na bepaalde infecties. [34] Verschillende onderzoeksgroepen hebben bijvoorbeeld een toename van ME/CVS vastgesteld bij personen die een infectie van het Epstein-Barrvirus doormaakten. [34–38] Gelijkaardige bevindingen werden gerapporteerd na andere infecties zoals Q-koorts, Ross River-virus [34] en giardiasis [39].

Wat weet men over de onderliggende pathologie?

Hoewel de pathologie grotendeels onbekend blijft, zijn er reeds verschillende lichamelijke afwijkingen vastgesteld bij ME/CVS-patiënten, waaronder hypocortisolisme [40], een verminderde naturalkillercelcytotoxiciteit [41], toegenomen hersenactiviteit bij cognitieve taken [42, 43], chronotropische intolerantie [44] enzovoort. Deze lichamelijke afwijkingen zijn veelal weinig specifiek of staan niet in verhouding tot de ernst en invaliditeit van ME/CVS-symptomen.

Een bevinding die bijzondere vermelding verdient, is een verlaging in het werkvermogen bij de ventilatoire drempel tijdens een tweedaagse cardiopulmonale inspanningsproef. Deze bevinding werd door verschillende onderzoeksgroepen gerapporteerd [45–50], al gaat het telkens om kleine studies.

Geen van deze lichamelijke afwijkingen is voldoende sensitief en specifiek om als biomarker voor ME/CVS te kunnen dienen. [26] Het is nog steeds wachten op een grote doorbraak in het onderzoek naar de pathogenese bij ME/CVS.

Hoe wordt ME/CVS geclassificeerd?

Zowel 'ME' als 'CVS' worden door de Wereldgezondheidsorganisatie geclassificeerd onder 'Postviral fatigue syndrome' (codes G93.3 en 8E49 in respectievelijk de International Classification of Diseases 10th and 11th Revision); wat op zijn beurt valt onder de hoofdcategorie 'Other disorders of the nervous system'.

Ook in SNOMED-CT wordt ME/CVS geclassificeerd als een neurologische aandoening (SNOMED CT Identifier: 52702003).

Bestaat er een behandeling voor ME/CVS?

Er is voor ME/CVS tot op heden **geen therapie** die in wetenschappelijk onderzoek afdoende haar effectiviteit heeft bewezen. [11, 51] De behandeling van ME/CVS-patiënten bestaat voornamelijk uit symptoombestrijding en het verlichten van de impact van de aandoening. Patiënten proberen met de hulp van zorgverleners hun klachten en symptomen zo goed mogelijk te managen. [52]. Er bestaat nog geen medicatie die de achterliggende oorzaak van de ziekte aanpakt.

Verschillende gerandomiseerde studies wijzen op beterschap na gedragsmatige interventies zoals graduele oefentherapie (GET) en cognitieve gedragstherapie (CGT) [53, 54], maar de methodologie en conclusie van dit onderzoek werd door zowel wetenschappers als patiënten bekritiseerd. [26, 55, 56]. De langetermijneffecten [57] en veiligheid [58, 59] van GET en CGT zijn onzeker. Patiënten rapporteren in enquêtes dat zij zieker worden door behandelingen die stelselmatig het activiteitsniveau trachten op te hogen. [60, 61]

In enquêtes geven ME/CVS- patiënten vaak aan dat zij '**pacing**' een waardevolle methode vinden. Daarbij worden activiteiten gedoseerd zodat zij actief mogelijk kunnen blijven zonder postexertionele malaise te veroorzaken.

Referenties

1. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. ME/CVS - Advies - Gezondheidsraad. 2018. <https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2018/03/19/me-cvs>. Accessed 26 Nov 2019.
2. Institute of Medicine. Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. Washington (DC): National Academies Press (US); 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK274235/>.
3. Carruthers BM, Sande MI van de. Myalgic Encephalomyelitis International Consensus Primer. 2012. <http://www.investinme.org/Documents/Guidelines/Myalgic%20Encephalomyelitis%20International%20Consensus%20Primer%20-2012-11-26.pdf>. Accessed 10 Aug 2020.

4. Carruthers BM, Jain AK, Meirleir KLD, Peterson DL, Klimas NG, Lerner AM, et al. Myalgic Encephalomyelitis/ Chronic Fatigue Syndrome: Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols. *J Chronic Fatigue Syndr.* 2003;11:7–115.
5. Reeves WC, Lloyd A, Vernon SD, Klimas N, Jason LA, Bleijenberg G, et al. Identification of ambiguities in the 1994 chronic fatigue syndrome research case definition and recommendations for resolution. *BMC Health Serv Res.* 2003;3:25.
6. Lim E-J, Ahn Y-C, Jang E-S, Lee S-W, Lee S-H, Son C-G. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *J Transl Med.* 2020;18:100.
7. Jason LA, Richman JA, Rademaker AW, Jordan KM, Plioplys AV, Taylor RR, et al. A community-based study of chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med.* 1999;159:2129–37.
8. Bazelmans E, Vercoulen JHMM, Galama JMD, Van Weel C, van der Meer JWM, Bleijenberg G. Prevalentie van het chronische-vermoeidheidssyndroom en het primaire-fibromyalgiesyndroom in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1997;141.
https://repository.ubn.ru.nl/bitstream/handle/2066/24694/24694___.PDF. Accessed 6 Aug 2020.
9. Versluis RGJA, de Waal MWM, Opmeer C, Petri H, Springer MP. Prevalentie van chronische-vermoeidheidssyndroom in 4 huisartspraktijken in de regio Leiden | Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1997;141.
<https://www.ntvg.nl/artikelen/prevalentie-van-chronische-vermoeidheidssyndroom-4-huisartspraktijken-de-regio-leiden/volledig>. Accessed 6 Aug 2020.
10. Persoons P, Vanhool L, Aerts L, Van Den Houtte M, Peeters G, Claes S. Eindverslag van de revalidatieovereenkomst tussen het Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) met het Multidisciplinaire Diagnostisch Centrum voor het Chronische Vermoeidheidssyndroom (MDC-CVS) van het Universitair Ziekenhuis Leuven (UZ Leuven)/Universitair Psychiatrisch Centrum KU Leuven (UPC KU Leuven) – Artikel 2 §3 van de Revalidatieovereenkomst met multidisciplinaire diagnostische centra voor CVS. 2018.
https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/eindverslag_MDCCVS_RIZIV_2018_final.pdf
.
11. Kim D-Y, Lee J-S, Park S-Y, Kim S-J, Son C-G. Systematic review of randomized controlled trials for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *J Transl Med.* 2020;18:7.
12. Cairns R, Hotopf M. A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome. *Occup Med Oxf Engl.* 2005;55:20–31.
13. Bell DS, Jordan K, Robinson M. Thirteen-year follow-up of children and adolescents with chronic fatigue syndrome. *Pediatrics.* 2001;107:994–8.
14. Rowe KS. Long Term Follow up of Young People With Chronic Fatigue Syndrome Attending a Pediatric Outpatient Service. *Front Pediatr.* 2019;7. doi:10.3389/fped.2019.00021.
15. Brown MM, Bell DS, Jason LA, Christos C, Bell DE. Understanding Long-Term Outcomes of Chronic Fatigue Syndrome. *J Clin Psychol.* 2012;68:1028–35.

16. Falk Hvidberg M, Brinth LS, Olesen AV, Petersen KD, Ehlers L. The Health-Related Quality of Life for Patients with Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *PloS One*. 2015;10:e0132421.
17. Kingdon C, Bowman EW, Curran H, Nacul L, Lacerda EM. Functional Status and Well-Being in People with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Compared with People with Multiple Sclerosis and Healthy Controls. *Pharmacoeconomics - Open*. 2018;2:381–92.
18. Komaroff AL, Fagioli LR, Doolittle TH, Gandek B, Gleit MA, Guerriero RT, et al. Health status in patients with chronic fatigue syndrome and in general population and disease comparison groups. *Am J Med*. 1996;101:281–90.
19. Nacul LC, Lacerda EM, Campion P, Pheby D, Drachler M de L, Leite JC, et al. The functional status and well being of people with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and their carers. *BMC Public Health*. 2011;11:402.
20. Ross SD, Estok RP, Frame D, Stone LR, Ludensky VM, Levine CB. Disability and chronic fatigue syndrome: a focus on function. *Arch Intern Med*. 2004.
21. Pendergrast T, Brown A, Sunnquist M, Jantke R, Newton JL, Strand EB, et al. Housebound versus nonhousebound patients with myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome. *Chronic Illn*. 2016;12:292–307.
22. Kingdon C, Giotas D, Nacul L, Lacerda E. Health Care Responsibility and Compassion-Visiting the Housebound Patient Severely Affected by ME/CFS. *Healthcare*. 2020;8:197.
23. Speight N. Severe ME in Children. *Healthcare*. 2020;8:211.
24. McCrone P, Darbishire L, Ridsdale L, Seed P. The economic cost of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome in UK primary care. *Psychol Med*. 2003;33:253–61.
25. Jason LA, Benton MC, Valentine L, Johnson A, Torres-Harding S. The Economic impact of ME/CFS: Individual and societal costs. *Dyn Med DM*. 2008;7:6.
26. Edwards JCW, McGrath S, Baldwin A, Livingstone M, Kewley A. The biological challenge of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a solvable problem. *Fatigue Biomed Health Behav*. 2016;4:63–9.
27. Nacul LC, Lacerda EM, Pheby D, Campion P, Molokhia M, Fayyaz S, et al. Prevalence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) in three regions of England: a repeated cross-sectional study in primary care. *BMC Med*. 2011;9:91.
28. Reyes M, Nisenbaum R, Hoaglin DC, Unger ER, Emmons C, Randall B, et al. Prevalence and incidence of chronic fatigue syndrome in Wichita, Kansas. *Arch Intern Med*. 2003;163:1530–6.
29. Buchwald DS, Herrell R, Ashton S, Belcourt M, Schmalting K, Sullivan P, et al. A Twin Study of Chronic Fatigue. *Psychosom Med*. 2001;63:936–943.
30. Hickie IB, Bansal AS, Kirk KM, Lloyd AR, Martin NG. A Twin Study of the Etiology of Prolonged Fatigue and Immune Activation. *Twin Res Hum Genet*. 2001;4:94–102.

31. Albright F, Light K, Light A, Bateman L, Cannon-Albright LA. Evidence for a heritable predisposition to Chronic Fatigue Syndrome. *BMC Neurol.* 2011;11:62.
32. Underhill RA, O’gorman R. Prevalence of Chronic Fatigue Syndrome and Chronic Fatigue Within Families of CFS Patients. *J Chronic Fatigue Syndr.* 2006;13:3–13.
33. Walsh CM, Zainal NZ, Middleton SJ, Paykel ES. A family history study of chronic fatigue syndrome. *Psychiatr Genet.* 2001;11:123–8.
34. Hickie IB, Davenport T, Wakefield D, Vollmer-Conna U, Cameron B, Vernon SD, et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ.* 2006;333:575.
35. Buchwald DS, Rea TD, Katon WJ, Russo JE, Ashley RL. Acute infectious mononucleosis: characteristics of patients who report failure to recover. *Am J Med.* 2000;109:531–7.
36. Katz BZ, Shiraishi Y, Mears CJ, Binns HJ, Taylor R. Chronic fatigue syndrome after infectious mononucleosis in adolescents. *Pediatrics.* 2009;124:189–93.
37. Kristiansen MS, Stabursvik J, O’Leary EC, Pedersen M, Asprusten TT, Leegaard T, et al. Clinical symptoms and markers of disease mechanisms in adolescent chronic fatigue following Epstein-Barr virus infection: An exploratory cross-sectional study. *Brain Behav Immun.* 2019;80:551–63.
38. White PD, Thomas JM, Amess J, Crawford DH, Grover SA, Kangro HO, et al. Incidence, risk and prognosis of acute and chronic fatigue syndromes and psychiatric disorders after glandular fever. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 1998;173:475–81.
39. Mørch K, Hanevik K, Rivenes AC, Bødtker JE, Næss H, Stubhaug B, et al. Chronic fatigue syndrome 5 years after giardiasis: differential diagnoses, characteristics and natural course. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:28.
40. Tak LM, Cleare AJ, Ormel J, Manoharan A, Kok IC, Wessely S, et al. Meta-analysis and meta-regression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in functional somatic disorders. *Biol Psychol.* 2011;87:183–94.
41. Eaton-Fitch N, du Preez S, Cabanas H, Staines D, Marshall-Gradisnik S. A systematic review of natural killer cells profile and cytotoxic function in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Syst Rev.* 2019;8:279.
42. Almutairi B, Langley C, Crawley E, Thai NJ. Using structural and functional MRI as a neuroimaging technique to investigate chronic fatigue syndrome/myalgic encephalopathy: a systematic review. *BMJ Open.* 2020;10:e031672.
43. Shan ZY, Barnden LR, Kwiatek RA, Bhuta S, Hermens DF, Lagopoulos J. Neuroimaging characteristics of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): a systematic review. *J Transl Med.* 2020;18:335.
44. Davenport TE, Lehnen M, Stevens SR, VanNess JM, Stevens J, Snell CR. Chronotropic Intolerance: An Overlooked Determinant of Symptoms and Activity Limitation in Myalgic

Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome? *Front Pediatr.* 2019;7.
doi:10.3389/fped.2019.00082.

45. Campen C (Linda) MC van, Rowe PC, Visser FC. Validity of 2-Day Cardiopulmonary Exercise Testing in Male Patients with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Adv Phys Educ.* 2019;10:68–80.

46. Hodges LD, Nielsen T, Baken D. Physiological measures in participants with chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis and healthy controls following repeated exercise: a pilot study. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2018;38:639–44.

47. Keller BA, Pryor JL, Giloteaux L. Inability of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients to reproduce VO_2 peak indicates functional impairment. *J Transl Med.* 2014;12:104.

48. Lien K, Johansen B, Veierød MB, Haslestad AS, Bøhn SK, Melsom MN, et al. Abnormal blood lactate accumulation during repeated exercise testing in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Physiol Rep.* 2019;7:e14138.

49. Nelson MJ, Buckley JD, Thomson RL, Clark D, Kwiatek R, Davison K. Diagnostic sensitivity of 2-day cardiopulmonary exercise testing in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *J Transl Med.* 2019;17:80.

50. Snell CR, Stevens SR, Davenport TE, Van Ness JM. Discriminative Validity of Metabolic and Workload Measurements for Identifying People With Chronic Fatigue Syndrome. *Phys Ther.* 2013;93:1484–92.

51. Smith MEB, Nelson HD, Haney E, Pappas M, Daeges M, Wasson N, et al. Diagnosis and Treatment of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Evidence Report/Technology Assessment Number 219. July 2016 Addendum. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK293931/pdf/Bookshelf_NBK293931.pdf. Accessed 20 Apr 2020.

52. Friedberg F, Bateman L, Jason LA, Psychology C-C, Bested AC, Canada B, et al. ME/CFS: A Primer for Clinical Practitioners. 2014.
https://www.iafcsme.org/assets/docs/Primer_Post_2014_conference.pdf.

53. Moss-Morris R, Sharon C, Tobin R, Baldi JC. A randomized controlled graded exercise trial for chronic fatigue syndrome: outcomes and mechanisms of change. *J Health Psychol.* 2005;10:245–59.

54. Prins JB, Bleijenberg G, Bazelmans E, Elving LD, de Boo TM, Severens JL, et al. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2001;357:841–7.

55. Ahmed SA, Mewes JC, Vrijhoef H. Assessment of the scientific rigour of randomized controlled trials on the effectiveness of cognitive behavioural therapy and graded exercise therapy for patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A systematic review. *J Health Psychol.* 2020;25:240–55.

56. Vink M, Vink-Niese A. Cognitive behavioural therapy for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome is not effective. Re-analysis of a Cochrane review. *Health Psychol Open*. 2019;6. doi:10.1177/2055102919840614.
57. Sharpe M, Goldsmith KA, Johnson AL, Chalder T, Walker J, White PD. Rehabilitative treatments for chronic fatigue syndrome: long-term follow-up from the PACE trial. *Lancet Psychiatry*. 2015;2:1067–74.
58. Kindlon T. Do graded activity therapies cause harm in chronic fatigue syndrome? *J Health Psychol*. 2017;22:1146–54.
59. McPhee G, Baldwin A, Kindlon T, Hughes BM. Monitoring treatment harm in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A freedom-of-information study of National Health Service specialist centres in England. *J Health Psychol*. 2019;:1359105319854532.
60. Geraghty K, Hann M, Kurtev S. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients' reports of symptom changes following cognitive behavioural therapy, graded exercise therapy and pacing treatments: Analysis of a primary survey compared with secondary surveys. *J Health Psychol*. 2019;24:1318–33.
61. Kindlon T. Reporting of Harms Associated with Graded Exercise Therapy and Cognitive Behavioural Therapy in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Bull IACFSME*. 2011;19:59–111.