

Kinesitherapeutische gids ter begeleiding van patiënten die lijden aan myalgische encefalomyelitis/ chronischevermoeidheidssyndroom (ME/CVS)

Kernpunten:

1. ME/CVS is een inspanningsintolerantieziekte: patiënten ervaren na fysieke of cognitieve inspanning een merkwaardige heropflakking van hun symptomen die dagenlang na de oorspronkelijke trigger kan aanhouden.
2. Graduele oefentherapie zoals die onder meer bij chronische pijnpatiënten wordt toegepast, is niet effectief bij ME/CVS. Fysiotherapie die bij gezonde personen heilzaam is, kan bij ME/CVS-patiënten schadelijk zijn.
3. Pacing is een vorm van activiteitenmanagement die patiënten helpt om het aantal en de ernst van hun 'crashes' te verminderen en tegelijkertijd zo actief mogelijk te blijven.

Inleiding

Myalgische encefalomyelitis/chronischevermoeidheidssyndroom (ME/CVS) is een ernstige chronische ziekte die de levenskwaliteit substantieel beperkt.^[1] Onderzoek wijst uit dat ME/CVS-patiënten zwaarder geïnvaleerd zijn dan patiënten die lijden aan diabetes type 2, multiple sclerose, nierziekten of congestief hartfalen.^[2-6] Kenmerkende symptomen zijn extreme uitputting, niet-recuperatieve slaap, cognitieve dysfunctie en orthostatiese intolerantie.^[7]

Post-exertionele malaise (PEM)

Ondanks wat de naam doet vermoeden is het karakteristieke symptoom van ME/CVS niet vermoeidheid maar een opvallende inspanningsintolerantie die in de literatuur bekendstaat als post-exertionele malaise (PEM).^[7] Drie kenmerken onderscheiden PEM van inspanningsintolerantie die bij deconditionering en andere aandoeningen gerapporteerd wordt.

1. Allereerst is er het tijdsverloop. Terwijl lichamelijke klachten zich gewoonlijk tijdens of kort na inspanning voordoen, kent PEM vaak een vertraagde aanvang, uren of soms zelfs dagen na de oorspronkelijke trigger.^[8] De gezondheidstoestand herstelt zich slechts geleidelijk waardoor PEM dagen tot weken kan aanhouden.^[9] Patiënten omschrijven zo'n terugval vaak als een 'crash'.
2. Ten tweede is er de aard van de symptomen. Enkele gebruikelijke symptomen na fysieke inspanning, zoals kortademigheid of pijn in de borststreek worden zelden door ME/CVS-patiënten gerapporteerd. In plaats daarvan melden zij

een griepachtig malaisegevoel met klachten zoals aanhoudende keelpijn, fotofobie en cognitieve desoriëntatie (brainfog) die gewoonlijk niet met lichamelijke inspanning geassocieerd worden.^[10]

3. Ten derde wordt PEM niet enkel door fysieke maar ook door cognitieve inspanningen veroorzaakt.^[11] Een gesprek met vrienden of het lezen van een boek, kan bij ME/CVS-patiënten voldoende zijn om een heropflakking in symptomen te veroorzaken.^[12]

"There exists no medical condition the authors are familiar with where exertion or emotional distress causes immune/ inflammatory-related symptoms like sore throat, tender lymph nodes, or flu-like feelings, yet 60% and 36% of our subjects, respectively, reported these symptoms with either stimuli and about a quarter experienced all 3 with exertion."

- Chu et al. 2018

Een inspanningsintolerantieziekte

Het typerende karakter van deze inspanningsintolerantie bij ME/CVS wordt door wetenschappelijk onderzoek bevestigd. ME/CVS-patiënten vertonen na inspanning afwijkingen in cognitief functioneren^[13-15], immunactivatie^[16], genexpressie^[17-20] en endogene pijnstilling.^[21-23]

Post-exertionele malaise kan objectief worden aangetoond aan de hand van een tweedaagse cardiopulmonale inspanningstest (CPET). Op een gebruikelijke, éénmalige CPET vertonen ME/CVS-patiënten wel een substantiële reductie in functionele capaciteit^[24], maar deze staat niet in verhouding tot hun invaliditeit.^[7] Die wordt pas duidelijk indien op de volgende dag een tweede inspanningsproef wordt afgenomen. Op een tweedaagse CPET vertonen ME/CVS-patiënten namelijk een markante daling in maximale zuurstofopname en werkvermogen, die hen met grote accuraatheid onderscheid van gezonde controlepersonen.^[25] Deze resultaten werden door verschillende onderzoeksgroepen bevestigd^[25-29] en treft men niet aan bij verwante ziekten zoals multiple sclerose.^[29]

"ME/ CFS patients currently represent a unique class of ill patients who do not reproduce maximal CPET measures, unlike individuals with cardiovascular disease, lung disease, end-stage renal disease pulmonary arterial hypertension and cystic fibrosis."

- Keller et al. 2014.

De National Academy of Medicine stelde daarom in 2015 voor om ME/CVS te herdopen tot een inspanningsintolerantieziekte (systemic exertion intolerance disease)^[7] een terminologie die door verschillende zorgverstrekkers werd overgenomen.^[30,31]

De risico's van graduele oefentherapie (GOT)

Een systemische inspanningsintolerantieziekte als ME/CVS vergt een aangepaste kinesitherapeutische begeleiding. ME/CVS-patiënten vertonen stoornissen in de aerobe energieproductie^[32-35], wat zich vertaalt in vroegtijdige spierverkramping^[36,37] en een vertraagd spierherstel.^[38,39] Onderzoek wijst uit dat zelfs een éénmalige^[40] of beperkte inspanning^[41] de symptomen van ME/CVS-patiënten doet toenemen.

Graduele oefentherapie (GOT) zoals die onder meer bij chronische pijnpatiënten wordt toegepast is daarom niet effectief bij ME/CVS-patiënten.^[1,42,43] Onderzoek toont aan dat deze patiënten bij het stelselmatig verhogen van hun lichamelijke activiteit (zoals wandelen) een ernstige terugval kunnen ervaren in hun gezondheidstoestand.^[44] In 8 patiëntenenquêtees uit 4 verschillende landen meldt een opzienbarend percentage (28 tot 82%) van de respondenten negatieve ervaringen bij graduele oefentherapie.^[45] Deze tijdscontingente oefentherapie is dan ook niet langer aangewezen bij patiënten die lijden aan ME/CVS.^[46] Fysiotherapie die voor gezonde personen heilzaam is, kan bij ME/CVS-patiënten schadelijk zijn.^[47]

“While vigorous aerobic exercise can be beneficial for many chronic illnesses, patients with ME/CFS do not tolerate such exercise routines. Standard exercise recommendations for healthy people can be harmful for patients with ME/CFS”

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

Pacing

Omdat te weinig lichaamsbeweging ook nadelige gevolgen heeft, wordt ME/CVS-patiënten 'pacing' aangeraden. Pacing is een vorm van activiteitenmanagement die patiënten helpt om het aantal en de ernst van hun crashes te verminderen maar tegelijkertijd zo actief mogelijk te blijven.^[48] Het biedt ME/CVS-patiënten een gulden middenweg tussen post-exertionele malaise en deconditionering.

De energie-enveloppe

De principes van pacing kunnen eenvoudig uitgelegd worden aan de hand van de energie-enveloppe.^[49] Deze enveloppe verwijst naar het activiteitsniveau dat geen post-exertionele malaise veroorzaakt en een ME/CVS-patiënt gemakkelijk kan aanhouden. Bij pacing komt het er op aan in deze 'enveloppe' te blijven en te bewegen binnen de limieten die de ziekte oplegt. Onderzoek toont aan dat ME/CVS-patiënten die in hun energie-enveloppe blijven, minder symptomen kennen^[50,51] en een hogere kans hebben op herstel dan patiënten die hun beperkte belastbaarheid negeren.^[52]

Activiteitendagboek

De grootte van de energie-enveloppe verschilt per patiënt maar er bestaan verschillende methodes om deze zichtbaar te maken. Het gebruik van een activiteitendagboek kan bijvoorbeeld helpen om een verband te leggen tussen

(overmatige)inspanning en een heropflakking van symptomen. Afkortingen (V voor vermoeidheid, P voor pijn) en scoresystemen (0-10) kunnen gebruikt worden om het invullen van dit dagboek te vereenvoudigen.^[53] Sommige patiënten hebben mogelijk meer baat bij een elektronische stappenteller of draagbare hartslagmeter om objectieve gegevens over hun activiteitsniveau te verkrijgen.^[54]

De symptomen van PEM herkennen

De belangrijkste methode om overbelasting te voorkomen bestaat echter uit het luisteren naar de signalen die het lichaam uitzendt. ME/CVS patiënten kunnen de symptomen van PEM leren herkennen om zo hun inspanning tijdig te minderen en crashes te voorkomen. Dit betekent dat activiteiten per dag beperkt en gestructureerd moeten zijn, zoals de ene dag de was doen, de andere dag koken etc. Het houdt ook in dat activiteiten (soms abrupt) afgebroken moeten worden alvorens ze te kunnen voltooien. Dit is vaak frustrerend voor de patiënt en vergt enige discipline om te beheersen.

Bij lichaamsbeweging vormen spierkrampen (verzuring) de belangrijkste aanwijzing voor PEM. Bij cognitieve inspanning zijn de lichamelijke signalen die op overbelasting duiden, minder evident. Daarom kan hierbij, uitzonderlijk, een tijds- in plaats van symptoomcontingente methode gehanteerd worden.^[55] Patiënten kunnen bijvoorbeeld een tijdsklok gebruiken om het aantal minuten dat ze aan lezen of tv-kijken besteden, te beperken.

Switching

Een andere methode die men bij ME/CVS-patiënten kan toepassen heet 'switching'.^[56] Dit verwijst naar het regelmatige veranderen van activiteiten, om de vermoeidheid in bepaalde spiergroepen te verminderen. De afwas doen kan bijvoorbeeld tijdig afgebroken worden met een periode liggend lezen, zodat armspieren de tijd krijgen om te herstellen. Na enige tijd schakelt men dan van het lezen weer over naar een andere activiteit, alvorens oogspieren en het concentratievermogen uitgeput raken. Bij elke activiteitenovergang kan een rustperiode ingebouwd worden. Patiënten worden aangemoedigd om het maximum uit hun energie-enveloppe te halen, en het hoogste activiteitsniveau na te streven dat bij hen geen post-exertionele malaise veroorzaakt.

Stapsgewijze activiteitenopbouw

Terwijl pacing bij chronische pijn voornamelijk gericht is op stapsgewijze activiteitenopbouw^[57], is pacing bij ME/CVS gefocust op het vermijden van PEM en crashes. Het opbouwen van het activiteitsniveau valt slechts onder bepaalde omstandigheden aan te raden. Zo moet de gezondheidstoestand van de ME/CVS-patiënt gestabiliseerd zijn en mag er niet langer een verband bestaan tussen inspanningen en symptomen. Bovendien moet de patiënt zo'n 60-70% van zijn premorbide activiteitsniveau benaderd hebben.^[48] De energie-enveloppe moet met andere woorden stelselmatig toegenomen zijn. Indien aan voorgaande voorwaarden voldaan is, kan een graduele opbouwfase opgestart worden.^[58]

“We recommend that any exercise be prescribed to maximize function while minimizing post-exertional malaise. A significant number of patients who exercise according to a set schedule despite increasing symptoms may suffer temporary setbacks and sometimes prolonged disability.”

- Board members of the International Association for Chronic Fatigue Syndrome /Myalgic Encephalomyelitis. 2012^[59]

Wetenschappelijke evidentie

Als onderdeel van een multidisciplinair behandelingsprogramma, is pacing succesvol gebleken in het verbeteren van de levenskwaliteit van ME/CVS-patiënten.^[60,61] Andere studies tonen aan dat ME/CVS patiënten die binnen hun energie-enveloppe blijven, minder symptomen kennen^[50, 51] en meer kans hebben op herstel.^[52] In verschillende grote patiëntenenquêtes^[62-64] blijkt dat ME/CVS-patiënten pacing nuttig achten en verkiezen boven gedrags- en oefentherapie. Zowel de Centers for Disease Control and Prevention (CDC)^[47] in de VS als het National Institute for Health and Care Excellence (NICE)^[65] in het VK, raden pacing aan als een effectief onderdeel in de behandeling van ME/CVS-patiënten.

“Pacing was consistently shown to be the most effective, safe, acceptable and preferred form of activity management for people with ME/CFS and should therefore be a key component of any illness management programme”

– ME Association. 2015

Geen therapie

Pacing is echter geen therapie maar een advies bij het omgaan met ziekte en invaliditeit. Deze methode werkt ook niet bij iedereen. Er zijn namelijk aanwijzingen dat een subgroep ME/CVS-patiënten geen baat heeft bij pacing.^[66] Fysiotherapie moet daarom afgestemd zijn op de patiënt als individu en diens concrete noden. Relaxatiesessies, stretching- en ademhalingsoefeningen^[67] kunnen bij sommige patiënten een zinvolle aanvulling zijn.

De Workwell-methode

Een andere strategie wordt toegepast door onderzoekers van de Workwell Foundation (Davenport et al. 2010).^[68] Zij hebben bewegingsoefeningen uitgewerkt die bij ME/CVS patiënten nauwelijks PEM of crashes veroorzaken. Cruciaal hierbij is de vaststelling dat ME/CVS-patiënten een dysfunctie vertonen in de aerobe energieopwekking. Hierdoor schakelen deze patiënten ook bij lichte inspanningen over naar anaerobe energielevering, met spierkrampen en PEM als gevolg. Lichaamsbeweging bij ME/CVS wordt daarom best beperkt tot korte inspanningen.^[69] Oefeningen duren bij de Workwell-methode slechts 30-120 seconden zodat enkel het anaeroob systeem getraind wordt. Tussen elke sessie

worden lange rustpauzes (3 tot 6 maal de oefentijd) ingebouwd zodat spieren de kans krijgen zich volledig te herstellen.^[70] Deze oefentherapie heeft dus niet als doel om het aerobisch uithoudingsvermogen te trainen maar om deconditionering tegen te gaan door spieren steviger en flexibeler te maken.

“What may be an aerobic exercise regime for healthy individuals could actually be an anaerobic activity for CFS patients.”

– VanNess et al.^[71]

De principes van pacing worden hierbij geïncorporeerd. In plaats van het tijdig herkennen van symptomen maakt men gebruik van objectieve gegevens, verkregen bij een cardiopulmonale inspanningsproef.^[72] Vooral de anaerobe drempel (AT) speelt hierbij een belangrijke rol. Patiënten wordt aangeraden de hartslag bij AT te gebruiken als een inspanningslimiet: een draagbare hartslagmeter kan bijvoorbeeld een alarmsignaal uitzenden, telkens deze grens overschreden wordt. Dat is het signaal voor patiënten om hun activiteit te minderen en post-exertionele malaise tijdig te voorkomen. Als voorzorgsmaatregel is het aangewezen de inspanningslimiet 10% onder de hartslag bij AT vast te leggen.^[68] Voor veel ME/CVS-patiënten is de verplaatsing naar een kinesist reeds een inspanning die hun energielimiet overschrijdt. Daarom ligt de focus best op oefeningen die bij de patiënt thuis uitgevoerd kunnen worden.

Tot slot

Ernstige ME/CVS

Naar schatting een kwart van de ME/CVS-patiënten is er erg aan toe en leeft huis- of bedgebonden.^[7] Voor sommige van deze patiënten is de korte afstand naar het toilet even belastend als het lopen van een marathon.^[73] Fysiotherapie moet hier met de nodige voorzichtigheid worden aangeboden en gericht zijn op stretching en het soepeler maken van spiergroepen. Dit moet telkens in samenspraak met de patiënt gebeuren.

Comorbiditeiten

ME/CVS is een heterogene ziekte. Een aanzienlijk deel van deze patiëntengroep vertoont comorbiditeiten die het klinisch beeld beïnvloeden.^[74] Bij ME/CVS-patiënten die lijden aan het posturaal orthostatisch tachycardie syndroom (POTS) is een rechtsoptaande positie bijvoorbeeld extra belastend.^[75] Terwijl bij ME/CVS-patiënten met fibromyalgie als comorbiditeit, pijn een aandachtspunt is.^[76] Kinesitherapie moet zich rekenschap geven van deze secundaire aandoeningen.

Deze kinesitherapeutische gids is een initiatief
van de Wake-Up Call Beweging en de ME-vereniging.



Referenties:

1. Gezondheidsraad. ME/CVS. Den Haag: Gezondheidsraad, 2018; publicatienr. 2018/07.
2. 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 Sep;101(3):281-90.
3. Nacul LC, Lacerda EM, Campion P, Pheby D, Drachler Mde 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 May 27;11:402.
4. 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 Jul 6;10(7):e0132421.
5. Jason LA, Ohanian D, Brown A, Sunnquist M, McManimen S, Klebek L, et al. Differentiating Multiple Sclerosis from Myalgic Encephalomyelitis and Chronic Fatigue Syndrome. *Insights Biomed.* 2017;2(2). pii: 11.
6. Kingdon CC, 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. *Pharmacoecon Open.* 2018 Mar 13.
7. Institute of Medicine. *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness.* Washington, D.C.: The National Academies Press, 2015.
8. Yoshiuchi K, Cook DB, Ohashi K, Kumano H, Kuboki T, Yamamoto Y, et al. A real-time assessment of the effect of exercise in chronic fatigue syndrome. *Physiol Behav.* 2007 Dec 5;92(5):963-8.
9. VanNess JM, Stevens SR, Bateman L, Stiles TL, Snell CR. Postexertional malaise in women with chronic fatigue syndrome. *J Womens Health (Larchmt).* 2010;19(2):239-44.
10. Chu L, Valencia IJ, Garvert DW, Montoya JG. Deconstructing post-exertional malaise in myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome: A patient-centered, cross-sectional survey. *PLoS One.* 2018 Jun 1;13(6):e0197811.
11. Arroll M, Attree EA, O'Leary JM, Dancey CP. The delayed fatigue effect in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Fatigue.* 2014;2(2):57-63.
12. Spotila JM. Unraveling Post-exertional Malaise. November 2010. Beschikbaar op: <https://phoenixrising.me/archives/11883>

13. Blackwood S, MacHale S, Power M, Goodwin G, Lawrie S. Effects of exercise on cognitive and motor function in chronic fatigue syndrome and depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Oct; 65(4): 541–546.
14. LaManca JJ, Sisto SA, DeLuca J, Johnson SK, Lange G, Pareja J, et al. Influence of exhaustive treadmill exercise on cognitive functioning in chronic fatigue syndrome. *Am J Med*. 1998 Sep 28;105(3A):59S-65S.
15. Cook DB, Light AR, Light KC, Broderick G, Shields MR, Dougherty RJ, et al. Neural consequences of post-exertion malaise in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Brain Behav Immun*. 2017 May;62:87-99.
16. Nijs J, Nees A, Paul L, De Koning M, Ickmans K, Meeus M, et al. Altered immune response to exercise in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic literature review. *Exerc Immunol Rev*. 2014;20:94-116.
17. Light AR, White AT, Hughen RW, Light KC. Moderate exercise increases expression for sensory, adrenergic, and immune genes in chronic fatigue syndrome patients but not in normal subjects. *J Pain*. 2009 Oct;10(10):1099-112.
18. Light AR, Bateman L, Jo D, Hughen RW, Vanhaitsma TA, White AT, et al. Gene expression alterations at baseline and following moderate exercise in patients with Chronic Fatigue Syndrome and Fibromyalgia Syndrome. *J Intern Med*. 2012 Jan;271(1):64-81.
19. Meyer JD, Light AR, Shukla SK, Clevidence D, Yale S, Stegner AJ, et al. Post-exertion malaise in chronic fatigue syndrome: symptoms and gene expression. *Fatigue*. 2013;1(4):190-209.
20. White AT, Light AR, Hughen RW, Vanhaitsma TA, Light KC. Differences in metabolite-detecting, adrenergic, and immune gene expression after moderate exercise in patients with chronic fatigue syndrome, patients with multiple sclerosis, and healthy controls. *Psychosom Med*. 2012 Jan;74(1):46-54.
21. Whiteside A, Hansen S, Chaudhuri A. Exercise lowers pain threshold in chronic fatigue syndrome. *Pain*. 2004;109(3):497-9.
22. Meeus M, Roussel NA, Truijien S, Nijs J. Reduced pressure pain thresholds in response to exercise in chronic fatigue syndrome but not in chronic low back pain: an experimental study. *J Rehabil Med*. 2010;42(9):884-90.
23. Van Oosterwijck J, Nijs J, Meeus M, Lefever I, Huybrechts L, Lambrecht L, et al. Pain inhibition and postexertional malaise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an experimental study. *J Intern Med*. 2010;268(3):265-78.
24. Nijs J, Aelbrecht S, Meeus M, Van Oosterwijck J, Zinzen E, Clarys P. Tired of being inactive: a systematic literature review of physical activity, physiological exercise capacity and muscle strength in patients with chronic fatigue syndrome. *Disabil Rehabil*. 2011;33(17-18):1493-500.
25. Snell CR, Stevens SR, Davenport TE, Van Ness JM. Discriminative validity of metabolic and workload measurements to identify individuals with chronic fatigue syndrome. *Phys Ther*. 2013;93:1484–1492.
26. Vermeulen RC, Kurk RM, Visser FC, Sluiter W, Scholte HR. Patients with chronic fatigue syndrome performed worse than controls in a controlled repeated exercise study despite a normal oxidative phosphorylation capacity. *J Transl Med*. 2010;8:93.
27. Keller BA, Pryor JL, Giloteaux L. Inability of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients to reproduce VO₂ peak indicates functional impairment. *J Transl Med*. 2014 Apr 23;12:104.
28. VanNess JM, Snell CR, Stevens SR. Diminished cardiopulmonary capacity during post-exertional malaise. *J Chronic Fatigue Syndr*. 2007;14:77–85.

29. 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 Jul;38(4):639-644.
30. <https://www.uptodate.com/contents/chronic-fatigue-syndrome-systemic-exertion-intolerance-disease-beyond-the-basics>
31. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/chronic-fatigue-syndrome/symptoms-causes/syc-20360490>
32. Jones DE, Hollingsworth KG, Taylor R, Blamire AM, Newton JL. Abnormalities in pH handling by peripheral muscle and potential regulation by the autonomic nervous system in chronic fatigue syndrome. *J Intern Med*. 2010 Apr;267(4):394-401.
33. Jones DE, Hollingsworth KG, Jakovljevic DG, Fattakhova G, Pairman J, Blamire AM, et al. Loss of capacity to recover from acidosis on repeat exercise in chronic fatigue syndrome: a case-control study. *Eur J Clin Invest*. 2012 Feb;42(2):186-94.
34. McCully KK, Natelson BH. Impaired oxygen delivery to muscle in chronic fatigue syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 1999 Nov;97(5):603-8.
35. Vermeulen RC, Vermeulen van Eck IW. Decreased oxygen extraction during cardiopulmonary exercise test in patients with chronic fatigue syndrome. *J Transl Med*. 2014 Jan 23;12:20.
36. Eyskens JB, Nijs J, D'Août K, Sand A, Wouters K, Moorkens G. Timed loaded standing in female chronic fatigue syndrome compared with other populations. *J Rehabil Res Dev*. 2015;52(1):21-9.
37. Riley MS, O'Brien CJ, McCluskey DR, Bell NP, Nicholls DP. Aerobic work capacity in patients with chronic fatigue syndrome. *BMJ*. 1990 Oct 27; 301(6758): 953-956.
38. Paul L, Wood L, Behan WM, Maclaren WM. Demonstration of delayed recovery from fatiguing exercise in chronic fatigue syndrome. *Eur J Neurol*. 1999 Jan;6(1):63-9.
39. Meeus M, Ickmans K, Struyf , Kos D, Lambrecht L, Willekens B, et al. What is in a name? Comparing diagnostic criteria for chronic fatigue syndrome with or without fibromyalgia. *Clin Rheumatol*. 2016 Jan;35(1):191-203.
40. VanNess JM, Stevens SR, Bateman L, Stiles TL, Snell CR. Postexertional malaise in women with chronic fatigue syndrome. *J Womens Health (Larchmt)*. 2010;19(2):239-44.
41. Nijs J, Van Oosterwijck J, Meeus M, Lambrecht L, Metzger K, Frémont M, et al. Unravelling the nature of postexertional malaise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: the role of elastase, complement C4a and interleukin-1beta. *J Intern Med*. 2010 Apr;267(4):418-35.
42. Wilshire CE, Kindlon T, Courtney R, Matthees A, Tuller D, Geraghty K, Levin B. Rethinking the treatment of chronic fatigue syndrome—a reanalysis and evaluation of findings from a recent major trial of graded exercise and CBT. *BMC Psychol*. 2018 Mar 22;6(1):6.
43. July 2016 Addendum. Diagnosis and Treatment of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Evidence Reports/Technology Assessments, No. 219. Beth Smith ME, Nelson HD, Haney E, et al. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 Dec.
44. Black CD, O'Connor PJ, McCully KK. Increased daily physical activity and fatigue symptoms in chronic fatigue syndrome *Dyn Med*. 2005; 4: 3.
45. Kindlon T. Reporting of Harms Associated with Graded Exercise Therapy and Cognitive Behavioural Therapy in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Bulletin of the IACFS/ME*. 2011;19(2): 59-111. Beschikbaar op: <http://iacfsme.org/PDFS/Reporting-of-Harms-Associated-with-GET-and-CBT-in.aspx>

46. Tucker M. (2018, July 13). CDC Launches New ME/CFS Guidance for Clinicians. Medscape. Beschikbaar op: https://www.medscape.com/viewarticle/899316#vp_2
47. <https://www.cdc.gov/me-cfs/treatment/index.html>
48. Goudsmit EM, Nijs J, Jason LA, Wallman KE. Pacing as a strategy to improve energy management in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a consensus document. *Disabil Rehabil.* 2012;34(13):1140-7.
49. Jason LA, Brown M, Brown A, Evans M, Flores S, Grant-Holler E, et al. Energy Conservation/Envelope Theory Interventions to Help Patients with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Fatigue.* 2013 Jan 14;1(1-2):27-42.
50. Jason L, Muldowney K, Torres-Harding S. The Energy Envelope Theory and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *AAOHN J.* 2008 May;56(5):189-95.
51. O'Connor K, Sunnquist M, Nicholson L, Jason LA, Newton JL, Strand EB. Energy envelope maintenance among patients with myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome: Implications of limited energy reserves. *Chronic Illn.* 2017 Jan 1:1742395317746470.
52. Brown M, Khorana N, Jason LA. The role of changes in activity as a function of perceived available and expended energy in nonpharmacological treatment outcomes for ME/CFS. *J Clin Psychol.* 2011 Mar;67(3):253-60.
53. Pacing for ME and CFS: a guide for patients by Dr Ellen Goudsmit. Welsh Association for ME & CFS Support (WAMES). May, 2005. Beschikbaar op: <http://www.wames.org.uk/pacingweb.pdf>
54. Pacing by Numbers: Using Your Heart Rate To Stay Inside the Energy Envelope By Bruce Campbell. July 30, 2018. Beschikbaar op: <http://www.cfidselfhelp.org/library/pacing-numbers-using-your-heart-rate-to-stay-inside-energy-envelope>
55. Goudsmit EM, Howes S. Pacing: a strategy to improve energy management in chronic fatigue syndrome. *Health Psychol Update* 2008;17:46-52. Beschikbaar op: <http://www.axfordsabode.org.uk/me/pacing.htm>
56. Pacing for ME/CFS: The Facts, Prohealth. January 17, 2007. Beschikbaar op: <https://www.prohealth.com/library/pacing-for-me-cfs-the-facts-23836>
57. Nielson WR, Jensen MP, Karsdorp PA, Vlaeyen JW. Activity pacing in chronic pain: concepts, evidence, and future directions. *Clin J Pain.* 2013 May;29(5):461-8.
58. Nijs J, Meeus M, Van Oosterwijck J, Van Eupen I, Kos D, Blanken W. Fysiotherapie voor patiënten met het chronische vermoeidheidssyndroom. Een casus ter illustratie van het klinisch redeneren. *Physios.* 2010;2:18-25. Beschikbaar op: <https://www.vermoeidheidenpijncentrum.nl/wp-content/uploads/sites/4/2016/04/Chronisch-Vermoeidheidssyndroom-en-Fysiotherapie.pdf>
59. Chu L, Friedberg F, Friedman KJ, Littrell N, Stevens S, Vallings R. Exercise and chronic fatigue syndrome: maximize function, minimize post-exertional malaise. *Eur J Clin Invest.* 2012 Dec;42(12):1362; author reply 1363-5.
60. Taylor RR. Quality of life and symptom severity for individuals with chronic fatigue syndrome: findings from a randomized clinical trial. *Am J Occup Ther.* 2004 Jan-Feb;58(1):35-43.
61. Goudsmit EM, Ho-Yen DO, Dancey CP. Learning to cope with chronic illness. Efficacy of a multi-component treatment for people with chronic fatigue syndrome. *Patient Educ Couns.* 2009 Nov;77(2):231-6.
62. ME Association. "No decisions about me without me". ME/CFS illness management survey results, part 1. Gawcott, Bucks (England), (2015). Beschikbaar op:

- <https://www.meassociation.org.uk/wp-content/uploads/2015-ME-Association-Illness-Management-Report-No-decisions-about-me-without-me-30.05.15.pdf>
63. Chronicle Reader Survey. Charlotte, NC: CFIDS Association of America. CFIDS Chronicle. 1999;12(4):9.
 64. Action for M.E. Severely Neglected: M.E. in the UK—Membership Survey. London: Action for M.E.; 2001.
 65. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): diagnosis and management Clinical guideline (CG53). August 2007. Beschikbaar op: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg53/resources/chronic-fatigue-syndromemyalgic-encephalomyelitis-or-encephalopathy-diagnosis-and-management-pdf-975505810885>
 66. Brown AA, Evans MA, Nev Jones N, Jason LA. Examining the Energy Envelope and Associated Symptom Patterns in ME/CFS: Does Coping Matter? Chronic Illn. 2013 Dec; 9(4): 302–311.
 67. Nijs J, Adriaens J, Schuermans D, Buyl R, Vincken W. Breathing retraining in patients with chronic fatigue syndrome: a pilot study. Physiother Theory Pract. 2008 Mar-Apr;24(2):83-94.
 68. Davenport TE, Stevens SR, VanNess MJ, Snell CR, Little T. Conceptual model for physical therapist management of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. Phys Ther. 2010 Apr;90(4):602-14.
 69. Clapp LL, Richardson MT, Smith JF, Wang M, Clapp AJ, Pieroni RE. Acute effects of thirty minutes of light-intensity, intermittent exercise on patients with chronic fatigue syndrome. Phys Therapy. 1999;79(8):749-756.
 70. Snell CR, VanNess JM, Stevens SR. When working out doesn't work out. CFIDS Chronicle, summer 2004. Beschikbaar op: <http://www.workwellfoundation.org/wp-content/uploads/2014/04/When-Working-Out-Doesnt-Work-Out.pdf>
 71. VanNess JM, Snell CR, Stevens SR. A realistic approach to exercise for CFS patients. The CFS Research Review. Beschikbaar op: <http://www.workwellfoundation.org/wp-content/uploads/2014/04/A-Realistic-Approach-to-Exercise-for-CFS-patients.pdf>
 72. Stevens SR, Davenport TE. Functional outcomes of anaerobic rehabilitation in a patient with chronic fatigue syndrome, case report with 1-year follow-up. Bulletin of the IACFS/ME. 2010;18(3):93-98. Beschikbaar op: <http://www.workwellfoundation.org/wp-content/uploads/2015/12/Functional-Outcomes-of-Anaerobic-Rehabilitation-in-a-Patient-With-Chronic-Fatigue-Syndrome.-Case-Report-With-1-Year-Follow-Up.pdf>
 73. De Visser E. (2017, 30 September). Als je CVS hebt is naar de wc gaan al een marathon. De Volkskrant. Beschikbaar op: <https://www.volkskrant.nl/wetenschap/als-je-cvs-hebt-is-naar-de-wc-gaan-al-een-marathon-~b4b45b16/?hash=028240debc501ca3d04f32b616572aace48beca9>
 74. Aaron LA, Herrell R, Ashton S, Belcourt M, Schmaling K, Goldberg J, et al. Comorbid clinical conditions in chronic fatigue: a co-twin control study. J Gen Intern Med. 2001 Jan;16(1):24-31.
 75. Ocon AJ, Messer ZR, Medow MS, Stewart JM. Increasing orthostatic stress impairs neurocognitive functioning in chronic fatigue syndrome with postural tachycardia syndrome. Clin Sci (Lond). 2012 Mar;122(5):227-38.
 76. Jones KD, Clark SR. Individualizing the exercise prescription for persons with fibromyalgia. Rheum Dis Clin North Am. 2002 May;28(2):419-36, x-xi.