AWMF-Register-Nr. 053-002

DEGAM-Leitlinie Nr. 2

Müdigkeit

S3-Leitlinie

Leitlinienreport

Stand Oktober 2017

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin

Im Methoden- und Evidenzreport der DEGAM-Leitlinien werden alle entscheidungsrelevanten Hintergrundinformationen, die im Rahmen der Entwicklung der DEGAM-Leitlinien zur Wirkung gekommen sind, dokumentiert. Dies sind praktisch alle Aspekte, die inhaltlich durch DELBI erfasst und geprüft werden. Zusammen mit den Inhalten der jeweiligen Leitlinie wird so den Nutzern die Möglichkeit gegeben, die Entscheidungen der Autorengruppen nachzuvollziehen. Die Angaben im Methoden- und Evidenzreport richten sich insbesondere nach dem Ablauf des 10-Stufen-Plans der DEGAM.

Herausgeber: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), Berlin

DEGAM-Geschäftsstelle „Leitlinien“
c/o Institut für Allgemeinmedizin
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg
Tel: +49 (0)40 7410-59769
Fax: +49 (0)40 7410-53681
leitlinien@degam.de

Stand: Oktober 2017
Revision geplant: November 2021

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammensetzung der Leitliniengruppe 5

1.1 Autoren der Leitlinie 5

1.2 Autoren und Mitarbeiter des Leitlinienreports 5

1.3 Beteiligte Berufsgruppen 6

1.4 Patientenbeteiligung 6

1.5 Kooperationspartner und Rückmeldungen 6

2. Methodologische Exaktheit 7

2.1 DEGAM-Konzept zur Erstellung evidenzbasierter Leitlinien 7

2.2 Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung) 8

2.2.1 Formulierung von Schlüsselfragen 8

2.2.2 Verwendung existierender Leitlinien zum Thema 8

2.2.3 Systematische Literaturrecherche und Auswahl der Evidenz 8

2.2.4 Evidenztabellen 30

3. Konsensfindung 67

3.1 Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung 67

3.1.1 Formale Konsensfindung: Verfahren und Durchführung 67

4. Externe Begutachtung und Verabschiedung 67

4.1 Pilottestung 67

4.2 Externe Begutachtung 67

4.2.1 Rückmeldung der Paten November 2016 67

4.2.2 Kommentare der Ständigen Leitlinien-Kommission der DEGAM 70

4.2.3 Selbsthilfegruppen 71

4.3 Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften / Organisationen 71

5. Redaktionelle Unabhängigkeit 96

5.1 Finanzierung der Leitlinie 96

5.2 Darlegung von und Umgang mit potenziellen Interessenkonflikten 96

6. Verbreitung und Implementierung 101

6.1 Konzept zur Verbreitung und Implementierung 101

6.2 Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie 101

6.3 Diskussion möglicher organisatorischer / finanzieller Barrieren gegenüber der Anwendung der Leitlinienempfehlungen 101

6.4 Messgrößen für das Monitoring: Qualitätsziele, Qualitätsindikatoren 101

7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren 101
7.1 Datum der letzten inhaltlichen Überarbeitung und Status 101
7.2 Aktualisierungsverfahren 102
8. Literatur 102

Abkürzungsverzeichnis

BSG	Blutsenkung
CFS	Chronic Fatigue Syndrome = chronisches Müdigkeitssyndrom
C-PAP	Continuous positive airway pressure
γ-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
ICD 10	International Code of Diseases. Version 10 wird derzeit in Deutschland in der vertragsärztlichen Versorgung obligat verwendet.
ICPC 2	International Classification of Primary Care. Version 2 wird in vielen Ländern im hausärztlichen Bereich als adäquate Diagnosekodierung angesehen und eingesetzt.
MCS	Multiple Chemical Sensitivity Syndrome
ME	Myalgic Encephalitis (alternative Bezeichnung für CFS)
TSH	Schilddrüsen-stimulierendes Hormon

Hinweis: blau unterlegt sind neue Literaturstellen aus der Recherche aus dem Jahr 2015,

Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie Müdigkeit

In der Hausarztpraxis präsentieren die Patientinnen und Patienten häufig unspezifische Beschwerden. Insbesondere das Symptom Müdigkeit wird häufig geklagt und führt zu großer Unsicherheit, wie eine rationale Diagnostik und Therapie gestaltet werden sollte. Diese Leitlinie stellt die Epidemiologie des Problems und der dahinter stehenden Ursachen dar und leitet hieraus diagnostische und therapeutische Empfehlungen für den hausärztlichen Bereich ab. Ziel ist, auf dieser Basis Unter- und Überversorgung sowie Fehlleitungen in der Patientenkarriere zu vermeiden und sowohl Hausärztinnen und Hausärzten als auch ihten Patientinnen und Patienten praktikable und evidenzbasierte Strategien zu vermitteln.

1. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.1 Autoren der Leitlinie

In alphabetischer Reihenfolge:

Prof. Dr. med. Erika Baum: Fachärztin für Allgemeinmedizin, Sportmedizin. Ehemalige Leiterin der Abteilung für Allgemeinmedizin, Präventive und Rehabilitative Medizin der Universität Marburg und Hausärztin in einer Gemeinschaftspraxis in Biebertal.

Prof. Dr. med. Norbert Donner-Banzhoff (MHSc): Facharzt für Allgemeinmedizin. Stellvertr. Leiter der Abteilung für Allgemeinmedizin, Präventive und Rehabilitative Medizin der Universität Marburg und Hausarzt in einer Gemeinschaftspraxis in Marburg.

Prof. Dr. med. Peter Maisel: Facharzt für Allgemeinmedizin, Palliativmedizin, Leiter des Centrums für Allgemeinmedizin der Universität Münster und Hausarzt in 48488 Emsbüren.

1.2 Autoren und Mitarbeiter des Leitlinienreports

Die Leitlinienautoren, außerdem Dr. med. Rebekka Stadje, Universität Marburg, in Zusammenarbeit mit der DEGAM-Geschäftsstelle „Leitlinien“.

Die früheren offiziellen Leitlinienversionen (2002, 2006 und 2012) können über die DEGAM-Geschäftsstelle Leitlinien angefordert und zugesendet werden.

Dr. med. Christa Dörr: Fachärztin für Allgemeinmedizin, Psychotherapeutische Medizin. Bis 2010 tätig in eigener hausärztlicher Praxis und als Psychotherapeutin, hat bis 2012 an dieser Leitlinie mitgearbeitet.

1.3 Beteiligte Berufsgruppen

Auf den Seiten der AWMF wurde eine Suche nach ähnlichen oder inhaltlich verknüpften S2- und S3-Leitlinien durchgeführt und die betreffenden Fachgesellschaften zu unserer Konsensuskonferenz eingeladen. Folgende Fachgesellschaften kamen unserer Bitte um Teilnahme an dem Delphi-Prozess nach (s. nachfolgende Tabelle). Bezüglich spezifischer Selbsthilfegruppen wurden das Bündis ME/CFS, Fatigatio und Lost voices als betroffene identifiziert.

Fachgesellschaft	**Vertreter**
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	Prof. Baum, Prof. Donner-Banzhoff, Dr. Maisel
Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)	Prof. Mayer
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Prof. Andreas
Bündnis ME/CFS Lost Voices Stiftung i.G. Bundesverband Chronisches Erschöpfungssyndrom ME/CFS/CFIDS Fatigatio e.V.	Herr Musch Frau Krüger Frau Klasing
Deutsche Gesellschaft für Neurologie	Prof. Mayer
Euromene	Frau Dr. Scheibenbogen
Krebsberatungsstelle und Krebs-Selbsthilfekontaktstelle e. V.	Frau Spelsberg

Zum Delphi-Verfahren eingeladen wurden auch die Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention (Deutscher Sportärztebund) e.V., die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), die Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM), die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), das Deutsche Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM), die Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e.V. (DGRW) und die Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAG SH), die aber der Einladung nicht nachkamen.

1.4 Patientenbeteiligung

Für das Update der Leitlinie ab 2015 nahm das Bündnis ME/CFS mit den darin beteiligten Organisationen: Lost Voices Stiftung i.G. (Frau Krüger) und Bundesverband Chronisches Erschöpfungssyndrom ME/CFS/CFIDS Fatigatio e.V. (Frau Klasing) an den anschließenden Diskussionen um Details und am Delphiverfahren 2017 teil

1.5 Kooperationspartner und Rückmeldungen

Paten der Leitlinie

Die folgenden Mitglieder der Ständigen Leitlinien-Kommission der DEGAM haben als Paten der Autorengruppe Rückmeldungen gegeben (in alphabetischer Reihenfolge): M. Becker, M. Beyer, C. Dörr, M. Mühlenfeld, U. Popert, G. Schmiemann.

1.6 Rückmeldungen zur Leitlinie durch Einzelpersonen

Die Rückmeldungen der Paten und anderen Personen finden sich unter Punkt 4.2.1.

2. Methodologische Exaktheit

2.1 DEGAM-Konzept zur Erstellung evidenzbasierter Leitlinien

Diese Leitlinie wurde entsprechend dem DEGAM-Konzept zur Entwicklung, Verbreitung, Implementierung und Evaluation von Leitlinien für die hausärztliche Praxis entworfen. Die DEGAM hat einen standardisierten Zehn-Stufenplan zur Leitlinienentwicklung verabschiedet und im Februar 2008 aktualisiert:

	Einzelschritte und -elemente
1	Interessierte Autoren aus der Allgemeinmedizin bewerben sich mit einer inhaltlichen Skizze und einem Arbeitsplan um ein Leitlinienthema und werden durch Beschluss der Ständigen Leitlinien-Kommission (SLK) in der Sektion Qualitätsförderung der DEGAM mit der Entwicklung eines Leitlinienentwurfs beauftragt. Die beauftragte Einrichtung übernimmt die Funktion eines koordinierenden Zentrums und ruft zur Gründung einer themenbezogenen Arbeitsgruppe auf. Durch öffentliche Bekanntmachungen (insbesondere Mailings an DEGAM-Mitglieder bzw. bekannte Qualitätszirkel, Publikationen in der ZFA etc.), die von der DEGAM-Geschäftsstelle Leitlinien sowie dem koordinierenden Zentrum veranlasst werden, wird um die Bereitstellung von bereits vorhandenen Arbeitsergebnissen sowie um Mitwirkung gebeten. Auf diese Weise werden interessierte Personen zur Mitarbeit gewonnen.
2	Nach Konstituierung der themenbezogenen Arbeitsgruppe wird zum Thema ein Framework von (klinischen) Fragestellungen entwickelt und ein systematischer Literatur-Review durchgeführt. Den Autoren wird empfohlen, schon hier Kontakt zu anderen Fachgesellschaften aufzunehmen und eine Konsensuskonferenz durchzuführen. Soweit international hochwertige Leitlinien zum Thema identifiziert werden können, kann der erste Schritt der Leitlinienentwicklung ressourcensparend mit der Auswertung nach der Methode des 'Systematischen Leitlinienreviews' erfolgen. Die Arbeitsgruppe sollte auch Patienten, Vertreter des Berufsverbandes, sowie je nach Thema auch Vertreter anderer Berufsgruppen einbeziehen.
3	Die Arbeitsgruppe erstellt auf der Basis der vorliegenden Informationen einen Erstentwurf der Leitlinie, der sich inhaltlich nach den festgelegten Anforderungen richtet und formal dem vorgegebenen Musterformat der Leitlinie sowie dem Methodenreport entspricht.
4	Der Leitlinien-Erstentwurf geht nach Diskussion in der Ständigen Leitlinien-Kommission an ein Panel von 10 bis 25 erfahrenen Allgemeinärzten (aus Forschung, Lehre und Praxis), die nicht an der Leitlinienerstellung beteiligt waren und eine strukturierte Stellungnahme zu Inhalten, Umsetzbarkeit, Relevanz und Akzeptanz abgeben.
5	Aufgrund der Stellungnahmen der Panel-Ärzte erstellt die Arbeitsgruppe einen Zweitentwurf der Leitlinie. Die Ständige Leitlinien-Kommission benennt zwischen fünf und zehn Mitglieder (‚Paten'), die den weiteren Entwicklungsprozess der Leitlinie begleiten. Ihre Aufgabe besteht darin, aufgrund der Dokumentation der Arbeitsgruppe zu prüfen, ob die Ergebnisse des Paneltests eingearbeitet wurden, die Itemvorschläge und konsentierungsbedürftigen Fragen für den folgenden formalen Konsentierungsprozess zu bestimmen, und danach über die Praxistesttauglichkeit des Leitlinienentwurfes zu entscheiden.
6	Der Zweitentwurf der Leitlinie wird anschließend für einen formalen Konsentierungsprozess (ggf. unter neutraler Moderation z.B. durch die AWMF) bereitgestellt. Über die Geschäftsstelle Leitlinien erhalten die Fachgesellschaften (und Berufsverbände), die ebenfalls mit der Betreuung des jeweiligen Beratungsanlasses befasst sind, ferner auch Patientenvertreter und ggf. Vertreter anderer beteiligter Berufsgruppen (z.B. Medizinische Fachangestellte) den Leitlinienentwurf und werden gebeten, den Entwurf zu kommentieren und ggf. Vertreter zu einer Konsensusbildung zu benennen. Das Ergebnis der Konsensusbildung wird im Methodenreport dokumentiert: Lässt sich in einer Einzelfrage der Leitlinie trotz ggf. zusätzlicher Recherche kein Konsens mit (einzelnen) anderen Fachgesellschaften oder Gruppen herstellen, entscheidet die SLK über das weitere Vorgehen, ein Dissens wird in der Leitlinie dargelegt.
7	Der aus dem Konsentierungsprozess hervorgehende Drittentwurf wird nach Freigabe durch die Ständige Leitlinien-Kommission in einem Praxistest von interessierten Qualitätszirkeln, einzelnen Allgemeinpraxen oder Praxisnetzen erprobt. Ziel dieses explorativen Praxistests ist die Feststellung der Akzeptanz und Praktikabilität der Leitlinie unter Praxisbedingungen. Die Implementierungserfahrungen von Ärzten/innen, Praxismitarbeitern/innen und Patienten/innen werden im Methodenreport festgehalten.

8	Aufgrund der Ergebnisse des Praxistests wird von der Arbeitsgruppe ein Viertentwurf der Leitlinie erstellt. Die Paten bereiten auf der Grundlage des DELBI-Instruments eine Bewertung vor, ob die von der DEGAM beschlossenen formalen Anforderungen erfüllt sind.
9	Nach dem Votum der SLK autorisiert das Präsidium der DEGAM durch formellen Beschluss die Leitlinie schließlich als Empfehlung der Fachgesellschaft.
10	Die Erstveröffentlichung der Leitlinie erfolgt in der 'ZFA − Zeitschrift für Allgemeinmedizin', in einer Druckfassung sowie einer (gekürzten) allgemein zugänglichen Internet-Publikation unter www.degam-leitlinien.de. Die Materialien werden ebenfalls an das Leitlinienregister der AWMF www.awmf-leitlinien.de übergeben.

2.2 Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)

2.2.1 Formulierung von Schlüsselfragen

Primäre Fragestellung war das adäquate diagnostische und therapeutische Vorgehen bei Patienten, die in der Hausarztpraxis das weit gefasste subjektive Empfinden Müdigkeit als Haupt- oder Nebenberatungsanlass präsentieren.

Zugrunde liegende **Schlüsselfragen** waren:

-Häufigkeit der Ätiologie bei primär unklarer Ursache von Müdigkeit in der Hausarztpraxis?

-Prognose bei primär unklarer Ursache von Müdigkeit in der Hausarztpraxis?

-Gibt es dabei wirksame allgemeine Therapieprinzipien- also unabhängig von der Kausaltherapie einer zugrunde liegenden Störung?

- Verbessert die Therapie eines Eisenmangels ohne manifeste Anämie das Symptom Müdigkeit?

Begründung für die expliziete Suche nach Eisenmangel: vielfach wurde angemahnt, auf Eisenmangel zu screenen. Dies ist allerdings nur sinnvoll, wenn sich daraus eine therapeutische Konsequenz ergibt.

2.2.2 Verwendung existierender Leitlinien zum Thema

Die folgenden Leitlinien wurden konsultiert. Wegen nur geringer Überschneidungen mit dem eigenen Thema und Versorgungsbereich erfolgte aber keine systematische Leitlinienbewertung oder Übernahme. Teilweise wird aber wegen vertiefender Hinweise oder Belegen auf diese im Leitlinientext verwiesen.

Thema	Herausgeber	Stand
Medizinisch unerklärte Symptome	Niederländische Hausärzte	2013

Thema	Herausgeber	Stand
Nicht erholsamer Schlaf/ Schlafstörungen	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) Kapitel schlafbezogene Atmungssörungen und Insomnie beim Erwachsenen	2017
Unipolare Depression	Nationale Versorgungsleitlinie (Koordination durch ÄZQ Berlin)	2015

2.2.3 Systematische Literaturrecherche und Auswahl der Evidenz

Im Rahmen des Update 2017 erfolgte im Juli 2015 folgende Suche:

Die Strategie entsprach derjenigen aus: Dissertation Rebekka Stadje, Marburg, 2015 (s Literaturverzeichnis) und http://bmcfampract.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12875-016-0545-5.
Suchzeitraum: 01.01.2010-30.06.2015

PubMed:

Filter: Publikation seit Oktober 2010, Deutsch oder Englisch, Abstrakt vorhanden

(fatigue[TIAB] OR tired[TIAB] OR tiredness[TIAB] OR exhaustion[TIAB] OR exhausted[TIAB] OR weary[TIAB] OR weariness[TIAB] OR lethargy[TIAB] OR lethargic[TIAB] OR sleepy[TIAB] OR sleepiness[TIAB])

OR

(Fatigue[Mesh] OR “Fatigue Syndrome, chronic”[Mesh] OR “Muscle Fatigue”[Mesh])

AND

("general practitioner”[TIAB] OR “general practitioners”[TIAB] OR “general practice”[TIAB] OR “family practice”[TIAB] OR “family practitioners”[TIAB] OR “family practitioner”[TIAB] OR “family medicine”[TIAB] OR “family physician”[TIAB] OR “family physicians”[TIAB] OR “family doctor”[TIAB] OR “family doctors”[TIAB] OR “primary care”[TIAB])

OR

("Am Fam Physician"[Journal] OR "Ann Fam Med"[Journal] OR "Aust Fam Physician"[Journal] OR "Aust J Prim Health"[Journal] OR "Bmc Fam Pract"[Journal] OR "Br J Gen Pract"[Journal] OR "Can Fam Physician"[Journal] OR "Eur J Gen Pract"[Journal] OR "Fam Med"[Journal] OR "Fam Pract"[Journal] OR "J Am Board Fam Med"[Journal] OR "J Fam Pract"[Journal] OR "Prim Care Diabetes"[Journal] OR "Prim Care Respir J"[Journal] OR "Primary Care"[Journal] OR "Scand J Prim Health Care"[Journal] OR "Fam Pract Res J"[Journal] OR "J Am Board Fam Pract"[Journal] OR “J R Coll Gen Pract”[Journal] OR “J Coll Gen Pract”[Journal] OR “J Coll Gen Pract Res Newsl”[Journal] OR "Archives of family medicine"[Journal] OR “J Gen Intern Med”[Journal] OR "Atencion primaria / Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria"[Journal])

OR

(“general practice”[AD] OR “family practice*”[AD] OR “family medicine”[AD] OR “primary care”[AD] OR community[AD])

OR

("General Practitioners"[Mesh] OR "Family Practice"[Mesh] OR "Physicians, Family"[Mesh] OR "Primary Health Care"[Mesh] OR "General Practice"[Mesh] OR "Physicians, Primary Care"[Mesh])

AND

(hasabstract[text] AND ("2010/10/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND (English[lang] OR German[lang]))

Die Abstracts wurden gesichtet und bei Relevanz die Volltexte ausgewertet. Über die Literaturverzeichnisse wurden ggf. weitere Arbeiten eingeschlossen.

Gefunden wurden: 1004 Artikel.

Ausschluss aller Titel, die nicht zur Fragestellung beitrugen ebenso wie Fallberichte und vorläufige Ergebnisse sowie Pilotstudien ohne belastbare Ergebnisse. Ausschluss auch von Arbeiten zur palliativmedizinischen Versorgung oder spezielle Aspekte von Müdikgeit bei definierten Krankheitsbildern wie Krebserkrankung oder COPD.

Volltexe: 115.

Suche bei GIN: Zugriff am 19.8.20015:

http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library/international-guidelines-library/@@guideline_search_results?basic-searchable-text=fatigue&type=basic&action=Search&advanced-authors=&diseases=&meshterm=&search=

15 Leitlinien zu dem Thema, aber alle außer der eigenen sind krankheitsspezifisch (vor allem: CFS, Krebs, Palliativmedizin) oder betreffen bestimmte Fachgruppen/Arbeitsplatzsituation (z.B. Pflegepersonal). Unter unexplained findet sich eine niederländische Leitlinie zu unerklärten Beschwerden, unter sleepiness keine passende Leitlinie zu unserem Thema.

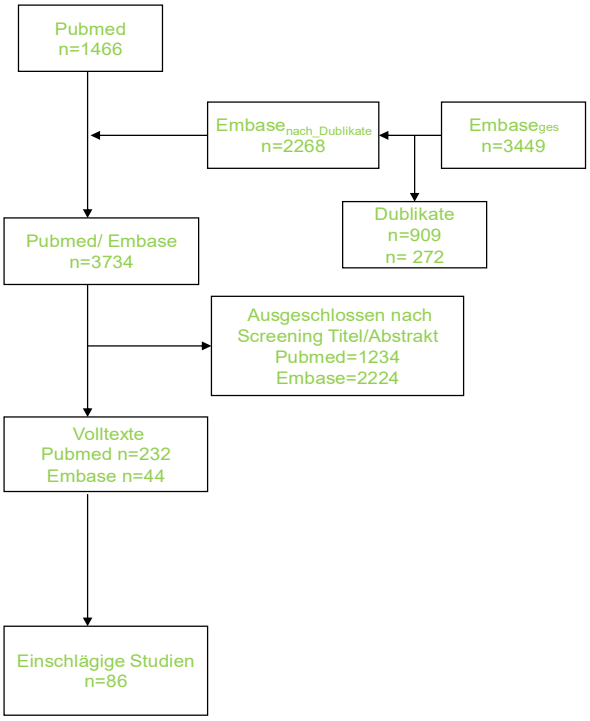
außerdem

Cochrane: Zugriff am 19.8.2015
fatigue im Titel:
http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search
13 Reviews

Ein- und Ausschlusskriterien

	Ein- und Ausschlusskriterien
Patienten	Ein: • Symptom Müdigkeit als Haupt- oder Nebenberatungsanlass oder systematisch erfragt • Setting: Primärversorgung oder Registerdaten aus der Primärversorgung • nicht selektiert oder Selektion durch Alter Aus: • Setting: Notfallversorgung KH, Rettungsdienst, Sekundärversorgung (Facharzt), Tertiärversorgung (Krankenhaus, Reha), Allgemeinbevölkerung • selektiert (Patienten sind *vor* Rekrutierung durch Arzt etc aufgrund der Wahrscheinlichkeit einer oder mehrer Symptomursachen selektiert worden)
Ergebnismaße	Ein: Studie nennt Effektgrößen zu • Fragestellung 1: Maßzahl zur Prävalenz/ Inzidenz von Müdigkeit ODER • Fragestellung 2: Diagnosen/ Ätiologie, keine Einschränkung hinsichtlich Kategorisierung ODER • Fragestellung 3: Prognose von Patienten mit dem Symptom Müdigkeit hinsichtlich patientenrelevanter und symptom-spezifischer Outcomes (Lebensqualität, funktioneller Status, Morbidität, Mortalität, Symptomverlauf)
Design/ Studienqualität	Ein: • Design: alle wie Querschnittsstudien/ Kohortenstudien/RCT • Keine Einschränkung hinsichtlich Studienqualität • Keine Einschränkung hinsichtlich Datenerfassung (pro- oder retrospektiv, Registerdaten etc.) • Keine Einschränkung hinsichtlich Art der Outcomemessung Aus: • Qualitative Designs • Meta-Analysen/ Zusammenfassungen mehrerer Studien

Bei dem systematischen Review von Stadje aus dem Jahr 2010 mit gleichem Algorithmus gab es folgende Trefferquoten:


Pubmed
n=1466
Embase nach_Dublikate
n=2268
Embase ges
n=3449
Dublikate
n=909
n= 272
Pubmed/ Embase
n=3734
Ausgeschlossen nach
Screening Titel/Abstrakt
Pubmed=1234
Embase=2224
Volltexte
Pubmed n=232
Embase n=44
Einschlägige Studien
n=86

Prävalenzangaben

Rot markiert sind diejenigen Arbeiten, die direkt oder indirekt in die Aussagen der Leitlinie 2012 eingeflossen sind. Blau unterlegt sind diejenigen Studien, die bei der 2. Suche 2015 detektiert wurden und Eingang in die Bewertung gefunden haben.

	Erstautor, Jahr	Land	Symptomerfassung	Beratungsanlass	Design	Erhebung	Symptomdefinition	Gesamt-fallzahl	Anteil müder Pa-tienten
1	J. Knotterus, 1986	NL	Unklar	Unklar	Querschnitt	Prospektiv	Neues Symptom, Arzt hält Hb-Messung für indiziert		
2	D. Bates, 1993	USA	Systematisch erfragt	Unklar	Kohorte	Prospektiv	Seit mind. 6 Monaten, schwerwiegend, bei Ät. nur unklare Müdigkeit	995	27,24%
3	A. David, 1990	GB	Systematisch erfragt	Unklar	Querschnitt	Prospektiv	Seit mind. 3 Monaten, fatigue score über 9	611	11,46%
4	L. Darbishire, 2003	GB	Spontan berichtet	Gemischt	Querschnitt	Prospektiv	Seit mind. 6 Monaten, unerklärt		
5	E. Kenter, 2003	NL	Spontan berichtet	Gemischt	Querschnitt	Register	In Akte aufgeführt	11531	11,35%
6	D. Sanders, 2003	GB	Systematisch erfragt	Unklar	Querschnitt	Prospektiv	„Tired all the time“	1200	7,7%
7	H. Andrea, 2003	NL	Systematisch erfragt	Gemischt	Querschnitt	Prospektiv	„Fatigue-related visit“	2318	13,6%
8	T. Chalder, 2003 L. Ridsdale, 2001	GB	Unklar	Gemischt	RCT	Prospektiv	Seit mind. 3 Moanten		
9	P. Skapinakis, 2003	GB,USA, NL,F,D,I, etc	Systematisch erfragt	Gemischt	Querschnitt	Prospektiv	Seit mind. 1 Monat, Fatigue Fragebogen		
10	L. Haines, 2005	GB	Spontan berichtet	Unklar	Querschnitt	Register	Nur unerklärte Müdigkeit	655668	0,06%
11	E. Kenter, 2007	NL	Spontan berichtet	Gemischt	Fall-Kontroll	Retrospektiv			
12	I. Nijrolder, 2009	NL	Spontan berichtet	Hauptanlass	Kohorte	Prospektiv	Neues Auftreten		
13	J. Sugarman, 1984	USA	Unklar	Unklar	Querschnitt	Retrospektiv	Nur unerklärte Müdigkeit		
14	J. Morrison, 1980	USA	Unklar	Unklar	Querschnitt	Retrospektiv			
15	K. Kroenke, 1988	USA	Unklar	Unklar	Querschnitt	Retrospektiv		1000	8,2%
16	G. van der Linden, 1999	ZA	Systematisch erfragt	Unklar	Querschnitt	Prospektiv		791	36,28%
17	I. Hickie, 1999	AUS	Systematisch erfragt	Unklar	Kohorte	Prospektiv	Oft in den letzten 2 Wochen	652	21,93%
18	D. M. Elnicki, 1992	USA	Systematisch erfragt	Hauptanlass	Kohorte	Prospektiv	Seit mehr als einem Monat		
19	A. Valdini, 1988	USA	Systematisch erfragt	Unklar	Kohorte	Prospektiv	Fatigue Score (RIV)	254	45,28%
20	L. Ridsdale, 1993	GB	Spontan berichtet	Hauptanlass	Kohorte	Prospektiv	Mind. 2 Wochen		

	Erstautor, Jahr	Land	Symptomerfassung	Beratungsanlass	Design	Erhebung	Symptomdefinition	Gesamt-fallzahl	Anteil müder Pa-tienten
21	W. Jerrett, 1981	GB	Spontan berichtet	Gemischt	Kohorte	Prospektiv	Wesentliches Problem		
22	P. Cathebras, 1991	CN	Systematisch erfragt	Gemischt	Kohorte	Prospektiv	Patient o. Arzt geben es an	686	13,56% (Hauptbera-tungsanl.) 6,7%
23	H. Koch, 2009	NL	Spontan berichtet	Gemischt	Kohorte	Prospektiv			
24	E. McDonald, 1993	GB	Systematisch erfragt	Unklar	Kohorte	Prospektiv	Mind. 6 Monate, Fatigue Score	686	11,22%
25	S. Maghout-Juratli, 2010	USA	Systematisch erfragt	Unklar	Querschnitt	Prospektiv		315	59% (seit mind. 1 Monat) 17,4%
26	R. Sabes-Figuera, 2010	GB	Unklar	Unklar	RCT	Prospektiv	Mind. 3 Monaten, Fatigue Score	236000	(Nenner: alle 0,09% Eingeschriebenen)
27	S. Creavin	NL	Systematisch erfragt	Unklar	Querschnitt	Prospektiv	Mind. 1 Monat	2447	33,06%
28	H. Cho, 2009	GB, BR	Systematisch erfragt	Unklar	Querschnitt	Prospektiv	Fatigue Score	6373	14%
29	B. Khassawneh, 2009	JOR	Systematisch erfragt	Unklar	Querschnitt	Prospektiv	Fatigue Score	1205	29%
30	J. Mold, 2006	USA	Systematisch erfragt	Unklar	Querschnitt	Prospektiv	Mehr als 2 mal pro Woche	363	71,63%
31	L. Belanger, 2005	CDN	Unklar	Hauptanlass	Querschnitt	Prospektiv		1091	3,3%
32	V. Aggarwal, 2006	GB	Unklar	Unklar	Querschnitt	Prospektiv	Mind. 6 Monate, Fatigue Score	2505	6,91%
33	M. de Waal, 2005	NL	Systematisch erfragt	Unklar	Querschnitt	Prospektiv	Innerhalb der letzten Woche	1458	24,5%
34	C. Kim, 2005	ROK	Systematisch erfragt	Unklar	Querschnitt	Prospektiv	Mind. 1 Monat (Prävalenz), mind. 6 Monate (Ätiolo-gie)	1648	29,55% (Seit > 6 Monaten) 8,4%
35	M. Sha, 2005	USA	Systematisch erfragt	Unklar	Querschnitt	Prospektiv	Innerhalb des letzten Monats	3498	55%
36	C. Mears, 2004	USA	Systematisch erfragt	Unklar	Querschnitt	Prospektiv	Mind. 1 Monat	901	7,77%
37	D. Vital Durand, 2004	F	Spontan berichtet	Gemischt	Querschnitt	Prospektiv	Mind. 6 Monate, unerklärt		
38	B. Goff, 2004	USA	Systematisch erfragt	Unklar	Querschnitt	Prospektiv	Innerhalb des letzten Jahres	1709	32,01%
39	D. de Ridder, 2004	NL	Systematisch erfragt	Unklar	Kohorte	Prospektiv	Mehr als 2 Wochen,weniger als 2 Jahre	777	28,44%
40	A. Gialamas, 2003	AUS	Unklar	Unklar	Kohorte	Retrospektiv	Beschwerde in Akte vermerkt	58139	21,14%
41	L. Meeuwesen, 2002	NL	Systematisch erfragt	Unklar	Querschnitt	Prospektiv	Innerhalb letzten 2 Wochen,Fatigue Score	579	60%

	Erstautor, Jahr	Land	Symptomerfassung	Beratungsanlass	Design	Erhebung	Symptomdefinition	Gesamt-fallzahl	Anteil müder Pa-tienten
42	W. Cullen, 2002	IRL	Spontan berichtet	Gemischt	Querschnitt	Prospektiv	Genaue Definition unklar	1428	25,6% (Hauptberatungs-anl.) 6,5% (sek. Beratungs-anl.) 19,1%
43	I. Okkes, 2002	NL	Unklar	Hauptanlass	Querschnitt	Register		236027	2,51%
44	S. McIlvenny, 2000	UAE	Systematisch erfragt	Unklar	Querschnitt	Prospektiv	Fatigue Score	254	36,61%
45	S. Lee, 2000	HK	Systematisch erfragt	Unklar	Querschnitt	Prospektiv	Mind. Hälfte der Zeit letzte 6 Monate, unerklärt		
46	A. de Rijk, 1999	NL	Systematisch erfragt	Unklar	Querschnitt	Prospektiv	Innerhalb letzter 2 Wochen	775	52,1%
47	J. Bensing, 1999	NL	Systematisch erfragt	Unklar	Querschnitt	Prospektiv	Innerhalb letzter 2 Wochen	9379	31,06%
48	N. Netzer, 1999	USA	Systematisch erfragt	Unklar	Querschnitt	Prospektiv	Fatigue Score	744	37,5%
49	M. Bruijnzeels, 1998	NL	Systematisch erfragt	Unklar	Kohorte	Prospektiv	Innerhalb letzter 3 Wochen	1805	(nur Kinder) 4,27%
50	S. Lawrie, 1997	IRL	Systematisch erfragt	Unklar	Kohorte	Prospektiv			
51	S. Wessely, 1996	GB	Systematisch erfragt	Unklar	Kohorte	Prospektiv	Mind. 6 Monate	1985	10,78%
52	I. Hickie, 1996	AUS	Systematisch erfragt	Unklar	Querschnitt	Prospektiv	Fatigue Score	1593	25%
53	P. Cathébras, 1995	F	Systematisch erfragt	Unklar	Kohorte	Prospektiv	Mind. 15 Tage, unerklärt		
54	S. Maurice-Tison, 1994	F	Systematisch erfragt	Unklar	Querschnitt	Prospektiv	Keine Zeitangabe, jede Art von Müdigkeit	2660	38,31%
55	R. Fuhrer, 1994	F	Systematisch erfragt	Gemischt	Querschnitt	Prospektiv	Mind. 14 Tage	3784	31,3% (ein Beratungsanl.) 7,6%
56	S. Hall, 1994	GB	Unklar	Gemischt	Querschnitt	Retrospektiv	In Akte o. seit mind. 14 Tagen		
57	T. Pawlikowska, 1994	GB	Systematisch erfragt	Unklar	Querschnitt	Prospektiv	Fatigue Score	15283	37,94% (mind. 6 Mon.) 18,3%
58	D. Katerndahl, 1993	USA	Systematisch erfragt	Unklar	Querschnitt	Prospektiv	Mind. 2 Monate, Fatigue Score	248	6,85%
59	P. Gerber, 1992	USA	Systematisch erfragt	Hauptanlass	Querschnitt	Prospektiv		1042	8,48%
60	J. Kirk, 1990	USA	Spontan berichtet	Gemischt	Kohorte	Prospektiv	Mind. 1 Monat		
61	A. Valdini, 1989	USA	Systematisch erfragt	Unklar	Kohorte	Prospektiv	Mind. 1 Jahr, Ursache unklar		

	Erstautor, Jahr	Land	Symptomerfassung	Beratungsanlass	Design	Erhebung	Symptomdefinition	Gesamt-fallzahl	Anteil müder Pa-tienten
62	K. Kroenke, 1988	USA	Systematisch erfragt	Unklar	Kohorte	Prospektiv	Mind. 30 Tage	1159	8,8% (ohne Zeitang.) 23,81%
63	E. Nelson, 1987	USA	Spontan berichtet	Hauptanlass	Kohorte	Prospektiv	Mind. 1 Monat		
64	H. Friedlander, 1962	USA	Spontan berichtet	Gemischt	RCT	Prospektiv	„Unbearable fatigue“		
65	F. Zizi, 2008	USA	Systematisch erfragt	Unklar	Querschnitt	Prospektiv		554	33%
66	M. Alattar, 2007	USA	Systematisch erfragt	Unklar	Querschnitt	Prospektiv	Mind. 1 mal pro Woche	1934	55,32%
67	K. Reid, 2006	USA	Systematisch erfragt	Unklar	Querschnitt	Prospektiv	Ezxessive Tagesmüdigkeit	1503	27,08%
68	E. Palmer, 2005	GB	Systematisch erfragt	Unklar	Querschnitt	Prospektiv		67	34,33%
69	N. Netzer, 2003	USA, Europa	Systematisch erfragt	Unklar	Querschnitt	Prospektiv	Fatigue Fragen	6223	24,73%
70	A. de Rijk, 2000	NL	Systematisch erfragt	Unklar	Querschnitt	Prospektiv	Während der letzten 2 Wochen	170	*nur Frauen 74,1% (spontan berichtet) 22,4%
71	H. Cho, 2008	BR, GB	Systematisch erfragt	Unklar	Querschnitt	Prospektiv	Fatigue Score	2459	43%
72	C. Shiels, 2004	GB	Systematisch erfragt	Unklar	Querschnitt	Prospektiv	Innerhalb der letzten 4 Wochen	898	58%
73	T. Abu-Mourada, 2010	IL	Spontan berichtet	Gemischt	Querschnitt	Prospektiv	Nicht weiter definiert	295	18,64%
74	P. Manu, 1993	USA	Unklar	Unklar	Querschnitt	Prospektiv	Mind. 1 Monat,Hälfte d. Zeit		
75	A. Adury, 2009	USA	Systematisch erfragt	Unklar	Querschnitt	Prospektiv	Fatigue Score	212	21,23%
76	A. Al-Khathami, 2005	SA	Systematisch erfragt	Unklar	Querschnitt	Prospektiv		609	36%
77	E. Antunes, 2010	P	Systematisch erfragt	Unklar	Querschnitt	Prospektiv		292	20,2%
78	K. Archbold, 2002	USA	Systematisch erfragt	Unklar	Querschnitt	Prospektiv	Fatigue Score	1038	15,61%
79	A. BaHammam, 2008	SA	Systematisch erfragt	Unklar	Querschnitt	Prospektiv	Tagesmüdigkeit mehr als 1 mal pro Woche	578	35,5%
80	H. Cheol, 2005	ROK	Systematisch erfragt	Unklar	Querschnitt	Prospektiv	Mind. 1 Monat, aber max. 6 Monate	1648	21,11% (>6 Monate) 8,4%

	Erstautor, Jahr	Land	Symptomerfassung	Beratungsanlass	Design	Erhebung	Symptomdefinition	Gesamt-fallzahl	Anteil müder Patienten
81	J.-L. Gerbaud, 1999	F	Spontan berichtet	Hauptanlass	Querschnitt	Prospektiv		725	5,93%
82	J. Ingham, 1979	GB	Systematisch erfragt	Unklar	Querschnitt	Prospektiv		709	39,35%
83	K. Kroenke, 1990	USA	Systematisch erfragt	Unklar	Querschnitt	Prospektiv	Wesentliches Problem	410	33%
84	T. Maeno, 2002	J	Systematisch erfragt	Hauptanlass	Querschnitt	Prospektiv		7029	2,2%
85	E. Kenter, 1999	NL	Unklar	Gemischt	Kohorte	Register	In Akte als Müdigkeitsepisode		9,2%
86	A. Mann, 1994	GB	Systematisch erfragt	Unklar	Querschnitt	Prospektiv	Mind. 6 Monate, Fatigue Score	611	12,6%
	Aamland 2014	Norweg	Fragebogen	alle	Querschnitt	prospektiv	MUPS	17688	526/17688 Kons, > 50 % Beschwerden > 5 Jahre 46J, 76% w.
	Mc Ateer 2011 (e1)	GB	Fragebogen an Bevölkerung18-60J	konsultationsunbahängig	Querschnitt	Repräsentativ für praxispopulation (Liste)	In letzten 2 Wochen müde/erschöpft gewesen. Symptomcharakteristik: 15% schwer, 35% lang anhaltend, 24% hohe funktionelle Beeinträchtigung, 8% dadurdh arbeitsunfähig. OR für Frauen 1,5. Protective Faktoren: höhere Altersruppe und soziale Unterstützung	2474 von 7828 versendeten	41% 99% CI 39-44%). Chronisch kranke: 50% von 1989
	Elnegaard 2015	DK	Fragebogen	Allgemeinbevölkerung	Querschnitt	Representative Kohorte, <20J	Beschwerde/ Symptom Müdigkeit in den letzten 4 wochen	49706 von 10 000	50% (m 46%, w 53%), davon kontaktierten 20%Hausarzt (m 18%, w 22%)
	Flo und Pallesen 2015	NOR	Chalder fatigue scale und weitere Symptomfragen	Kohorte: Krankenschwestern im schichtdienst, Vergleich Erholungszeiten zwischen Schichten (Quick return)	Längsschnitt	prospektiv	Ab 4 Punkte ind Chalder-skala	1224	403 (35% mit Pausen < 11 Std zwischen Schichten berichten poath Müdigkeit gegnüber 748 (32%) ohne kurze Erholungszeiten oder bei Rediktion dieser verkürzten Erholungszeiten, Nachtschichten sind ohnen Einfluss
	Green 2015	UK	Diagnosekodierungen	Alle Patienten in 9 großen Praxen	Kohorte	Retrospektive Fall-Kontrollstudie	Codes für Polymyalgia Rheumatica (PMR)/ Müdigkeit und Schlafstörungen	549 mit PMR, 4x 549 ohne	HR für multiple Konsultationen wegen Müdigkeit von PMR-Pat. 1,95

	Erstautor, Jahr	Land	Symptomerfassung	Beratungsanlass	Design	Erhebung	Symptomdefinition	Gesamt-fallzahl	Anteil müder Pa-tienten
									(95% CT 1,23-305). Kein Unter-schied beinSchlaf-störungen
	Hanevik 2014	NOR	Fragebogen per Post	Gardia-Infektion (bei Epidemie identifiziert)	Kohorte nach 6 Jahren	Fall-Kontroll		758 + 878 Kontrollen	31% berichten chron. Müdigkeit: RR 2,9 (95% CI 2,3-3,4., bes bei älteren Pat. Symp-tomreduktion von Jahr 3-6:): 15%
	Klemenc-Ketis 2013	SLO	Abfrage Symptom-liste	Tele-fonbucheinträge	repräsentativ	Telefoninerviews	Müde im letzten Monat (aus größerer Symptomliste)	1002 ab 15 J.	23% m, 28% w
	Morgan 2015,	Aus	Codierung, von ÄiW behandelte Patien-ten	Müdigkeit	prospektiv	Dokumentation	In 78% wurden weitere Untersuchungen durchge-führt, 488 Tests/100 Kotakten. BB 70%, TSH: 64%, E-lyte+Krea: 57%, , Ferritin 53%, Leber 51%, B12 31%, BSG, CRP je 15%	68 986	0,78% der Praxis-kontakte: neu, insgesamt 1,1%
	Nicholson 2015	CAN	Praxisdokumentation	Müdigkeit	Fall-Kontroll	Auswertung Dokumentation	Hohe Komorbidität, gehäufte Praxisbesuche, Unter-suchungen und Überweisungen, gehäuft w > 60 J	103 mit Müdigkeit	8% der Pat in 12 Mon

MUPS: medizinisch unerklärte Beschwerden > 3 Monate mit funktioneller Beeinträchtigung

Ätiologieangaben

Nr	Erstautor, Jahr	Anzahl müde Patienten	Anteil depressive Patienten	Psychische und psycho-soziale Störungen	Anteil gra-vie-rende somatische Erkrankun-gen	Anteil Anämie	Anteil Malignom	Anteil CFS	Referenzdiagnostik	Obligatorisch vorgeschriebene Untersuchungen
1	J. Knotterus, 1986	174				1,15%			Neue Diagnostik, (nur wenn Arzt Hb Kontrolle für indiziert hielt)	Fragebogen, Hb, Hkt, Erythrozyten, MCV, MCH, MCHC
2	D. Bates, 1993	271	1,85%	8,49%	62,73%	3,32%	2,95%	1,48%	Unklar	Akte, Anamnese, körperl. Untersu-chung, Fragebogen, SCL-90-R, DIS, Differential BB +/- Serologie
3	A. David, 1990	70						1,43%		Fragebogen
4	L. Darbishire, 2003	141	26,95%	58,16%				31,21%	Neue Diagnostik	Fragebogen, HAD, WASA, IPQ
5	E. Kenter, 2003	1309	23,61%	8,2%	55,84%	2,37%	1,60%		Akte	Keine (Akte)

Nr	Erstautor, Jahr	Anzahl müde Patienten	Anteil depressive Patienten	Psychische und psycho-soziale Störungen	Anteil gravierende somatische Erkrankungen	Anteil Anämie	Anteil Malignom	Anteil CFS	Referenzdiagnostik	Obligatorisch vorgeschriebene Untersuchungen
6	D. Sanders, 2003	92			3,26%				Neue Diagnostik	Fragebogen, IgG-Antigliadin, EMA, IgA-Antigliadin, (Dünndarmbiopsie)
7	H. Andrea, 2003	322		32,92%	34,16%				Patientenangaben	Fragebogen, HAD
8	T. Chalder, 2003 L. Ridsdale, 2001	160								
9	P. Skapinakis, 2003	3201								
10	L. Haines, 2005	410								
11	E. Kenter, 2007	385	18,18%						Neue Diagnostik	HAD
12	I. Nijrolder, 2008/09/10	642	4,9%	16,46%	8,2%	1,40%	0,62%	0,62%	Akte	Keine (Akte)
13	J. Sugarman, 1984	118	19,49%	50%	8,47%	1,69%			Akte	Keine (Akte)
14	J. Morrison, 1980	176	17,61%		15,91%	0,57%			Akte	Durch behandelnden Arzt
15	K. Kroenke, 1988	82		80%	8,77%				Akte	Externe Beurteilung Akte
16	G. van der Linden, 1999	287	76,66%						Neue Diagnostik	GHQ
17	I. Hickie, 1999	143		68,39%					Neue Diagnostik	GHQ
18	D. Elnicki, 1992	52	19,23%		44,23%	1,92%		1,92%	Neue Diagnostik	Anamnese, körp. Untersuchung, anderes wenn indiziert
19	A. Valdini, 1988	115		25%						
20	L. Ridsdale, 1993	220			5,91%	3,63%	0,45%		Neue Diagnostik	Akte, Fragebogen, GHQ, Hb, Leukos, TSH oder Thyroxin, BSG/Plasmaviskosität, HS, Elektrolyte, BZ/Glukosurie, <40J. Antikörper für Mononukleose
21	W. Jerrett, 1981	300	16,33%	59,33%	20,33%	3,67%	0,33%		Neue Diagnostik	Anamnese, körperl.Unters., diff. BB, Glukosurie, Albuminurie, anderes wenn indiziert
22	P. Cathebras, 1991	93	17,20%	44,1%	18,28%				Neue Diagnostik	CES-D, SCL-90, DIS, SSSI, SIQ, R-SIRS, Illness worry scale, QHS
23	H. Koch, 2009	296		13,6%	3,38%	1,01%			Neue Diagnostik, psych. Erkrankungen nach eigenen Angaben	AST, ALT, Transferrin, Krea, Leukos, BSG, Ferritin, AP, Hb, Kalium,

Nr	Erstautor, Jahr	Anzahl müde Patienten	Anteil depressive Patienten	Psychische und psycho-soziale Störungen	Anteil gravierende somatische Erkrankungen	Anteil Anämie	Anteil Malignom	Anteil CFS	Referenzdiagnostik	Obligatorisch vorgeschriebene Untersuchungen
										LDH, Monosticon, BZ, TSH, GGT Trfs +/- 13 zus. Tests, psych. Erkrankungen nach eigenen Angaben
24	E. McDonald, 1993	77	36,92%	72%				26,15%	Patientenangaben	Anamnese, Akte, körperl/neur. Untersuchung, Diff BB,CIS-R, SSSI, Gedächtnistest
25	S. Maghout-Juratli, 2010	186							Neue Diagnostik	Visuelle Analogskala zu Stresssymptomatik
26	R. Sabes-Figuera, 2010	222								
27	S. Creavin	809	13,47%	33,25%	38,94%		2,72%		Patientenangaben (somat. Erkr.), neue Diagnostik (Depr.)	HAD, Fragebogen für chronische somatische Erkrankungen
28	H. Cho, 2009	914		41%				12,58%	Neue Diagnostik	GHQ-12, idR Blutwerte
29	B. Khassawneh, 2009	352								
30	J. Mold, 2006	260								
31	L. Belanger, 2005	36		41,7% (nur Angststörung)					Neue Diagnostik	WAQ-Fragebogen
32	V. Aggarwal, 2006	173	33,53%	58% (Angststörung+ Depression)					Neue Diagnostik	HAD
33	M. de Waal, 2005	357								
34	C. Kim, 2005	487	8,63%	46,04%	34,53%	2,16%		7,19%	Neue Diagnostik	Zung's self rating depression scale, BEPSI-K, Diff.BB, Chemie, Urinanalyse, Schilddrüsenwerte, Röntgen Thorax
35	M. Sha, 2005	1924								
36	C. Mears, 2004	70		9,2%				55,71%	Akte	Fatigue Scale, Anamnese, Akte
37	D. Vital Durand, 2004	120			Kein Fall von Hämochromatose				Neue Diagnostik	Transferrinsättigung, Serumferritin, wenn postitiv genetische Unters. auf Hämochromatose

Nr	Erstautor, Jahr	Anzahl müde Patienten	Anteil depressive Patienten	Psychische und psycho-soziale Störungen	Anteil gravierende somatische Erkrankungen	Anteil Anämie	Anteil Malignom	Anteil CFS	Referenzdiagnostik	Obligatorisch vorgeschriebene Untersuchungen
38	B. Goff, 2004	548								
39	D. de Ridder, 2004	221								
40	A. Gialamas, 2003	342			3,51%				UNeinheitlich	Nach Ermessen des Arztes
41	L. Meeuwesen, 2002	347								
42	W. Cullen, 2002	366								
43	I. Okkes	5915	1,89%		5,60%	3,50%			Akte	Keine (Akte)
44	S. McIlvenny, 2000	93								
45	S. Lee, 2000	100	10%	28%				3%	Neue Diagnostik	Fragebögen, körperliche Untersuchung, diverse Laboruntersuchungen, SCL-90R, strukturiertes klinisches Interview
46	A. de Rijk, 1999	403								
47	J. Bensing, 1999	2913								
48	N. Netzer, 1999	279								
49	M. Bruijnzeels, 1998	77								
50	S. Lawrie, 1997	41		12,2%					Akte, neue Diagnostik	Nicht ganz klar: Akte, Befragung
51	S. Wessely, 1996	214	26,17%	71%				16,82%	Neue Diagnostik	Anamnese, GHQ, HADS, klinisch strukturiertes Interview, BE (Elektrolyte, Hb, Leberwerte, etc.)
52	I. Hickie, 1996	399	17,79%	53%					Neue Diagnostik	GHQ, CIDI
53	P. Cathébras, 1995	228								
54	S. Maurice-Tison, 1994	1019								
55	R. Fuhrer, 1994	1182	62,77%						Neue Diagnostik	CES-D
56	S. Hall, 1994	197	19,29%						Akte	Keine (Akte)
57	T. Pawlikowska, 1994	5799								
58	D. Katerndahl, 1993	17	58,82%	82,35%					Neue Diagnostik	SCID-UP, SCL-90

Nr	Erstautor, Jahr	Anzahl müde Patienten	Anteil depressive Patienten	Psychische und psychosoziale Störungen	Anteil gravierende somatische Erkrankungen	Anteil Anämie	Anteil Malignom	Anteil CFS	Referenzdiagnostik	Obligatorisch vorgeschriebene Untersuchungen
59	P. Gerber, 1992	88	60,23%						Neue Diagnostik	HSCL-90
60	J. Kirk, 1990	71		59%		4,23%			Nicht ganz klar	Akte, mehrere Interviews
61	A. Valdini, 1989	22	68,18%		4,55%				Neue Diagnostik (Nachbeobachtung, ob sich Müdigk. bessert nach Behandlung)	Anamnese, körp. Untersuchung, SCL-90-R, RVI, umfangreiches Labor, >40J.: EKG, Röntgen Thorax, <40J.:EBV-Schnelltest, Frauen: Schwangerschaftstest
62	K. Kroenke, 1988	102	55,88%		7,84	0,98%	1,96%		Neue Diagnostik	BB, BSG, Biochemie, Urinuntersuchung, Röntgen Thorax, EBV-Schnelltest, +/- andere Untersuchung.
63	E. Nelson, 1987	83		43%					Akte nach 1 J. Follow up	Kein einheitlicher (unterschiedlich)
64	H. Friedlander, 1962	71		9,86%					Befragung, neu?	Kein einheitlicher (unterschiedlich)
65	F. Zizi, 2008	183								
66	M. Alattar, 2007	1070								
67	K. Reid, 2006	407								
68	E. Palmer, 2005	23								
69	N. Netzer, 2003	1539								
70	A. de Rijk, 2000	155								
71	H. Cho, 2008	1046								
72	C. Shiels, 2004	522	21,46%						Neue Diagnostik	HADS-D
73	T. Abu-Mourada, 2010	55								
74	P. Manu, 1993	200			13,5% Nahrungsmittelallergien,aber kein Zusammenhang zu Fatigue				Neue Diagnostik	Befragung bezügl. möglicher Nahrungsmittelallergien
75	A. Adury, 2009	45								
76	A. Al-Khathami, 2005	219								

Nr	Erstautor, Jahr	Anzahl müde Patienten	Anteil depressive Patienten	Psychische und psychosoziale Störungen	Anteil gravierende somatische Erkrankungen	Anteil Anämie	Anteil Malignom	Anteil CFS	Referenzdiagnostik	Obligatorisch vorgeschriebene Untersuchungen
77	E. Antunes, 2010	59								
78	K. Archbold, 2002	162								
79	A. BaHammam, 2008	205								
80	H. Cheol, 2005	487	8,63%	57,1%	34,53%	2,16%		7,19%	Neue Diagnostik	Anamnese, körperl. Unters., Zung's self-rating depression scale, BEPSI-K, Fragebogen, BB, Diff. BB, Leberwerte, Elektrolyte, Lipidprofil, TSH (T3,T4?), Urinanalyse, Röntgen Thorax, weitere Diagnostik bei Bedarf
81	J.-L. Gerbaud, 1999	43								
82	J. Ingham, 1979	279								
83	K. Kroenke, 1990	135		21%						
84	T. Maeno, 2002	157	21,02%						Neue Diagnostik	Psychiatrische Beurteilung nach DSM-IV
85	E. Kenter, 1999	8601	1,95%			2,42%			Akte	Keine (Akte)
86	A. Mann, 1994	77	51,94%	72%				25,97%	Neue Diagnostik	Strukturiertes klinisches Interview, BE (Biochemie), körp. Unters., Standardized social stresses and supports interview
	Kitay 2011, Israel	299, 18-45 J.	?	5/299	?	27/299	?		27% mit spezifischer Diagnose 70% Frauen. 19/299: Infektion. Daten basieren auf Praxisdokiumentation- underreporting bes bei psychosozoalen Gründen.	Keine, Ausschluss chronische Erkrankungen, in 79% Labortests, davon 5% wegweisend Frequent attenders oft mit psychischen Problemen
	Nijrolder 2015	642 Patienten, 147 Praxen	Arzt: 6%, Patient 1%	Arzt 25+13% Patiient 14-56%	Arzt 14% Patient 14%				Illness perception Fragebogen (fatigue version), Schwere Müdigkeit, ärztliche Attributierung	Keine, hier: Kohorte mit subjektiver Einschätzung am Ende der Konsultation

In der Tabelle verwendete Abkürzungen

AP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
BE	Blutentnahme
BB	Blutbild
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BZ	Blutzucker
CES-D	Center for Epidemiologic Studies Depression Scale
CIDI	Composite International Diagnostic Interview
CIS-R	Revised Clinical Interview Schedule
CFS	Chronic Fatigue Syndrome (=Chronisches Müdigkeitssyndrom)
DIS	Diagnostic Interview Schedule (Interviewschema für DSM-III Diagnosen)
EMA	Endomysiale Antikörper
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GHQ	General Health Questionnaire
HAD	Hospital Anxiety and Depression Rating Scale
Hb	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
HS	Harnstoff
ICPC	International Classification of Primary Care
IPQ	Illness Perception Questionnaire
LDH	Laktat-Dehydrogenase
MCH	Mean corpuscular haemoglobin (mittlerer Hämoglobingehalt eines einzelnen Erythrozyten)
MCHC	Mean corpuscular haemoglobin concentration (mittlere Hämoglobinkonzentration eines einzelnen Erythrozyten)
MCV	Mean cell volume (mittleres Volumen eines einzelnen Erythrozyten)
PSC	Physical Symptom Checklist
QHS	Quebec Health Survey (Erfassung von kurz zurückliegenden Life Events)
RCT	Randmized controlled trial
RIV	Rand Index of Vitality
R-SIRS	Revised Seriousness of Illness Rating Scale
SCL-90-R	Revised Somatization scale
SIQ	Symptom Interpretation Questionnaire
SSSI	Social Supports and Stresses Instrument
Trfs	Transferrinsättigung
TSH	Thyreoidea- stimulierendes Hormon (Thyreotropin)
WAQ	The worry and anxiety questionnaire
WASA	Work and Social Adjustment Questionnaire

Therapie

Bezüglich der Therapie der Müdigkeit bei chronischen Erkrankungen konsultierten wir die Cochrane-Datenbank und extrahierten die diesbezüglichen Aussagen. Das gleiche führten wir mit vergleichbaren Leitlinien durch.

Aus der NVL unipolare Depression 2015, Anlage 4 extrahierten wir auch die Aussagen zu Psychopharmaka und Müdigkeit (www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-005l_Unipolare_Depression_2016-11.pdf).

Folgende Nebenwirkungen werden dort genannt:

Agomelatin: Schlaflosigkeit und Schläfrigkeit

Bupropion: Schlaflosigkeit und Unruhe

Duloxetin: Schlaflosigkeit

Johanniskraut: Müdigkeit, Unruhe

MAO-Inhibitoren: Schlafstörungen, Unruhe

Mianserin: Sedation, Benommenheit, Gewichtszunahme

Mirtazapin: Sedation, Gewichtszunahme

Reboxetin: Schlaflosigkeit

Trazodon: Sedation, Unruhe, Gewichtszunahme

Tri- und tetrazyklische Antidepressiva: Sedation und Verstärkung sedativer Effekte bei Kombination mit anderen zentral-dämpfenden Stoffen

Venlaflaxin: innere Unruhe

Update 2017: Suchstrategie von 2015

1. Suche "Fatigue" and "chronic" in Abstract, Title oder Keyword in Cochrane Databases: Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessments und Economic Evaluations

2. Ergänzung durch Pubmed-Suche

("Fatigue"[Mesh] OR "fatigue"[All Fields]) AND ("Chronic Disease"[Mesh] OR (chronic[All Fields] AND diseas*[All Fields])) AND "general practice" AND (Humans[Mesh] AND (English[lang] OR German[lang]) AND adult[MeSH] AND "last 5 years"[PDat])

3. Durchsicht der Abstracts, Ausschluss von Studien über Müdigkeit als Therapienebenwirkung, ausschließlich ökonomisch orientierter Artikel, sowie von Studien, die Erkrankungen der vorwiegenden Sekundär- und Tertiärversorgung betreffen.

4. Auswahl der Studien bei chronischen Erkrankungen, die in der Primärversorgung relevant / häufig sind.

5. Bewertung der ausgewählten Artikel.

6. Update der Leitlinie gemäß Studienlage.

Zusätzlich wurden noch gezielt nach RCTs und Übersichtsarbeiten zu dem Symptom Müdigkeit bei den bekannten chron. Erkrankungen und bei Umwelteinflüssen mit der auf Übersichtsarbeiten und RCTs spezialisierten Suchmaschine gesucht, die über pubmed hinaus weitere Datenbanken und graue Literatur erfasst.

Der benutzte Suchstring für chronische Erkrankungen war: (((fatigue OR tiredness OR fatig* OR tire*) AND (primary care OR general practice OR family medicine OR Allgemeinmedizin) AND (chronic disease OR chronic illness))), Publikationszeitraum 1.1.2011 – 31.3.2016, Begrenzung auf systematische Reviews. Es ergaben sich 241 Treffer. Titel und Abstracts wurden gesichtet und hausärztliche relevante Arbeiten zur Therapie wurden aufgenommen.

Nach Umwelteinflüssen wurde gesucht im Publikationszeitraum ab Epistemonikos-Erfassung bis 29.3.2016 mit dem Suchstring: „(fatigue OR tiredness) AND environmental health“. Es fanden sich primär 10 systematische Reviews, von denen aber nur 4 Arbeiten den Zusammenhang mit Umwelteinflüssen im engeren Sinne beschrieben. Unter den Treffern zu Umwelteinflüssen fanden sich keine Arbeiten, die zu hausärztlich relevanten Änderungen an der bestehenden Leitlinie Anlass gaben.

Die Ergebnisse werden im Leitlinientext genannt, falls sich daraus aus Sicht der Leitlinienautoren therapeutische Konsequenzen ergaben. Beispielsweise fand sich zu Amantadine und Carnitin bei MS: unzureichende Evidenz.

Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults 2012

Fiona Cramp1,*, James Byron-Daniel2

DOI: 10.1002/14651858.CD006145.pub3

The findings of the updated review have enabled a more precise conclusion to be made in that aerobic exercise can be regarded as beneficial for individuals with cancer-related fatigue during and post-cancer therapy, specifically those with solid tumours. Further research is required to determine the optimal type, intensity and timing of an exercise intervention.

Exercise therapy for chronic fatigue syndrome 2014

1. Lillebeth Larun[1,*],
2. Kjetil G. Brurberg[1],
3. Jan Odgaard-Jensen[2],
4. Jonathan R Price[3]

DOI: 10.1002/14651858.CD003200.pub3

Patients with CFS may generally benefit and feel less fatigued following exercise therapy, and no evidence suggests that exercise therapy may worsen outcomes. A positive effect with respect to sleep, physical function and self-perceived general health has been observed, but no conclusions for the outcomes of pain, quality of life, anxiety, depression, drop-out rate and health service resources were possible. The effectiveness of exercise therapy seems greater than that of pacing but similar to that of CBT. Randomised trials with low risk of bias are needed to investigate the type, duration and intensity of the most beneficial exercise intervention.

Interventions for fatigue and weight loss in adults with advanced progressive illness 2012

1. Cathy Payne[1,*],
2. Philip J Wiffen[2],
3. Suzanne Martin[3]

DOI: 10.1002/14651858.CD008427.pub2

There is a lack of robust evidence for interventions to manage fatigue and/or unintentional weight loss in the advanced stage of progressive illnesses such as advanced cancer, heart failure, lung failure, cystic fibrosis, multiple sclerosis, motor neuron disease, Parkinson's disease, dementia and AIDS. The evidence contained within this overview provides some insight into interventions which may prove of benefit within this population such as exercise, some pharmacological treatments and support for self management.

Psychosocial interventions for reducing fatigue during cancer treatment in adults 2009

1. Martine Margaretha Goedendorp[1,*],
2. Marieke FM Gielissen[2,3],
3. Constantijn AHHVM Verhagen[4],
4. Gijs Bleijenberg[2]

DOI: 10.1002/14651858.CD006953.pub2

There is limited evidence that psychosocial interventions during cancer treatment are effective in reducing fatigue. At present, psychosocial interventions specifically for fatigue are a promising type of intervention. However, there is no solid evidence for the effectiveness of interventions not specific for fatigue. Most

aspects of the included studies were heterogeneous, and therefore it could not be established which other types of interventions, or elements were essential in reducing fatigue.

Non-pharmacological interventions for fatigue in rheumatoid arthritis 2013

1. Fiona Cramp[1,*],
2. Sarah Hewlett[1],
3. Celia Almeida[1],
4. John R Kirwan[2],
5. Ernest HS Choy[3],
6. Trudie Chalder[4],
7. Jon Pollock[1],
8. Robin Christensen[5]

DOI: 10.1002/14651858.CD008322.pub2

This review provides some evidence that physical activity and psychosocial interventions provide benefit in relation to self-reported fatigue in adults with rheumatoid arthritis. There is currently insufficient evidence of the effectiveness of other non-pharmacological interventions.

Interventions for fatigue in peripheral neuropathy 2014

1. Claire M White[1,*],
2. Pieter A van Doorn[2],
3. Marcel PJ Garssen[3],
4. Rachel C Stockley[4]

DOI: 10.1002/14651858.CD008146.pub2

One small imprecise study in people with GBS showed uncertain effects of amantadine on fatigue. In two studies in people with CMT1A there is moderate-quality evidence that ascorbic acid has little meaningful benefit on fatigue. Information about adverse effects was limited, although both treatments appear to be well tolerated and safe in these conditions.

There was no evidence available from RCTs to evaluate the effect of other drugs or other interventions for fatigue in either GBS, CMT1A or other causes of peripheral neuropathy. The cost effectiveness of different interventions should also be considered in future randomised clinical trials.

Drug therapy for the management of cancer-related fatigue 2010

1. Ollie Minton[1,*],
2. Alison Richardson[2],
3. Michael Sharpe[3],
4. Matthew Hotopf[4],
5. Patrick Stone[1]

DOI: 10.1002/14651858.CD006704.pub3

There is increasing evidence that psychostimulant trials provide evidence for improvement in CRF at a clinically meaningful level. There is still a requirement for a large scale RCT of methylphenidate to confirm the preliminary results from this review. There is new safety data which indicates that the haemopoietic growth factors are associated with increased adverse outcomes. These drugs can no longer be recommended in the treatment of CRF. Readers of the first review should re-read the document in full.

Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults 2008

1. Jonathan R Price[1,*],
2. Edward Mitchell[2],
3. Elizabeth Tidy[3],
4. Vivien Hunot[4]

DOI: 10.1002/14651858.CD001027.pub2

CBT is effective in reducing the symptoms of fatigue at post-treatment compared with usual care, and may be more effective in reducing fatigue symptoms compared with other psychological therapies. The evidence base at follow-up is limited to a small group of studies with inconsistent findings. There is a lack of evidence

on the comparative effectiveness of CBT alone or in combination with other treatments, and further studies are required to inform the development of effective treatment programmes for people with CFS.

Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care 2015

1. Martin Mücke[1,2,*],
2. Mochamat[1,3],
3. Henning Cuhls[1],
4. Vera Peuckmann-Post[4],
5. Ollie Minton[5],
6. Patrick Stone[6],
7. Lukas Radbruch[1]

DOI: 10.1002/14651858.CD006788.pub3

Based on limited evidence, we cannot recommend a specific drug for the treatment of fatigue in palliative care patients. Fatigue research in palliative care seems to focus on modafinil and methylphenidate, which may be beneficial for the treatment of fatigue associated with palliative care although further research about their efficacy is needed. Dexamethasone, methylprednisolone, acetylsalicylic acid, armodafinil, amantadine and L-carnitine should be further examined. Consensus is needed regarding fatigue outcome parameters for clinical trials.

Interventions for post-stroke fatigue 2015

1. Simiao Wu[1,2],
2. Mansur A Kutlubaev[3],
3. Ho-Yan Y Chun[1],
4. Eileen Cowey[4],
5. Alex Pollock[5],
6. Malcolm R Macleod[1],
7. Martin Dennis[1],
8. Elizabeth Keane[6],
9. Michael Sharpe[7],
10. Gillian E Mead[1,]

DOI: 10.1002/14651858.CD007030.pub3

There was insufficient evidence on the efficacy of any intervention to treat or prevent fatigue after stroke. Trials to date have been small and heterogeneous, and some have had a high risk of bias. Some of the interventions described were feasible in people with stroke, but their efficacy should be investigated in RCTs with a more robust study design and adequate sample sizes.

2.2.4 Bewertung der Evidenz

Die Bewertung in den Tabellen erfolgte nach SIGN-Kriterien und sind detailliert im Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin von R Kuntz et al, erschienen in Dt. Ärzteverlag, Köln 2007 beschrieben.

Durch die Angabe von "levels of evidence" in dieser Leitlinie soll auf transparente und verlässliche Weise die Grundlage dokumentiert werden, auf der unsere Empfehlungen beruhen. Die Differenzierung nach Fragestellungen und die Kriterien für prognostische und diagnostische Studien beruhen weitgehend auf den Arbeiten der Gruppe um David Sackett (375); sie wurden allerdings dem Kontext entsprechend modifiziert. Da sich diese Leitlinie primär mit einem Symptom befasst, haben wir eine Kategorie "symptomevaluierender“ (376) oder auch "differentialdiagnostischer“ (377) Studien zusätzlich berücksichtigt.

Bei den Angaben zu "Levels of evidence" wird zunächst mit einem Großbuchstaben die Fragestellung der Originalarbeit charakterisiert. Dabei wird die *von der zitierten Studie* bearbeitete Forschungsfrage zugrundegelegt; diese muss nicht mit dem Kontext des Zitats *in der Leitlinie* identisch sein.

Code	Fragestellung	Beispiele (Forschungsfragen)
T	**Therapie** **Prävention**	Ist Hydrocortison wirksam in der Behandlung des CFS?
K	Kausalität/ Ätiologie Risikofaktoren Nebenwirkungen von Therapie	Führt Bewegungsmangel zu Müdigkeit?
P	**Prognose**	Welcher Anteil von Patienten mit neu diagnostiziertem CFS erfüllt nach einem Jahr noch die diagnostischen Kriterien?
D	Diagnose	Sind die Fragen nach niedergedrückter Stimmung und Anhedonie ein wirksamer diagnostischer Test für eine Depression?
S	**Symptomevaluation** **Differentialdiagnose**	Welcher Anteil von über Müdigkeit in der Praxis klagenden Patienten erfüllt die Kriterien einer Depression?

Die Einstufung der Qualität des Studiendesigns orientiert sich bei Therapie/Prävention, Ätiologie und Prognose überwiegend am Studientyp, während bei Diagnose und symptomevaluierenden Studien auch andere Elemente des Designs berücksichtigt werden mussten. Beispielhaft sind unten die Kriterien für therapeutische und diagnostische Studien aufgeführt. (Zu weiteren Einzelheiten, Definitionen und der Beurteilung anderer Studien siehe URL: http://www.degam.de/leitlinien_gestalt/S5_ameinl.html)

Therapie und Prävention:

Level	Empfehlung	Definition
T Ia	**A**	**Metaanalyse/Systematische Übersicht von randomisierten kontrollierten Studien oder "Megatrial"**
T Ib		einzelne randomisierte kontrollierte Studie(n)
T IIa		Kohortenstudie mit Kontrollgruppe / nicht randomisierte klinische Studie, quasiexperimentelle Studie
T IIb	**B**	Fall-Kontroll-Studie
T III		Querschnitts-, ökologische Studie, Kohorte ohne Kontrollgruppe (Anwendungsbeobachtung), Fallserie
T IV	**C**	Expertenmeinung, Grundlagenforschung

Diagnostischer Test:

Level	Empfehlung	Definition
D I	**A**	unabhängige, verblindete Beurteilung, konsekutive Patienten, angemessenes Spektrum
D II	**B**	wie oben, aber Kriterien "konsekutive Patienten" und/oder "angem. Spektrum" nicht erfüllt
D III		übrige Studien mit Vergleich zu "Goldstandard"
D IV	**C**	**Expertenmeinung, Grundlagenforschung**

2.2.4 Evidenztabellen

Quellenangabe	Studientyp	Studienanzahl / Patientenzahl / eingeschlossene Studien	Population	Intervention	Vergleichsgruppe(n)	Studienendpunkte	Effekt auf Studienendpunkte	Evidenzgrad (formal vergeben)	Anmerkungen zu Stärken und Schwächen der Studie
Foster G, Taylor SJC, Eldridge S, Ramsay J, Griffiths CJ, 2007 (20)	systematischer Review	17 RCT, 7442 Teilnehmer insgesamt, davon 7 Studien mit Müdigkeit (1836 Pat. Intervention, 1415 Pat. Kontrolle)	chronisch Kranke verschiedener Genese	strukturierte, laiengeführte Selbstmanagement-Programme	keine Intervention oder professionell geleitete Programme	u.a. selbst-beurteilter Gesundheitsstatus	Müdigkeit: 7 Studien, Veränderung gegenüber Ausgangswert: SMD -0.16 (95% CI -0.23 to -0.09)	Tla	
Lacasse Y, Goldstein R, Lasser-son TJ, Martin S, 2006 (21)	systematischer Review	31 RCT, davon 11 RCT (Intervention= 326, Kontrolle= 292 Pat.) mit Messung der Müdigkeit	COPD-Patienten	mindestens 4 Wochen körperl.Training mit / ohne Schulung / psychol.Support	übliche Standard-Versorgung ohne Rehabilitation	u.a. Müdigkeit in gesundheitsbezogenem Lebensqualitätsfragebogen	gewichtete Durchschnittsdifferenz (WMD): 0,92 (95% CI: 0,71-1,13)	Tla	sehr schwere COPD. limitierte Studienteilnahme, bei leichter COPD fehlende Motivation
Puhan M, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J, 2009 (22)	systematischer Review	6 RCT mit 219 Pat., davon 2 RCT mit Fragebogenerfassung der Müdigkeit (Intervention: 34, Kontrolle. 33 Pat.)	COPD-Patienten nach Exacerbation	Rehabilitation beliebiger Dauer mit körperlichem Training	übliche Standard-Versorgung ohne Rehabilitation	u.a. Müdigkeit in gesundheitsbezogenem Lebensqualitätsfragebogen (CRQ)	gewichtete Durchschnittsdifferenz (WMD): 1.37 (95% CI: 1.12- 1.61)	Tla	kleine Probandenzahl, nicht näher definiertes "körperl. Training", bezügl. Fragebogen unverblindet

Quellenangabe	Studientyp	Studienanzahl / Patientenzahl / eingeschlossene Studien	Population	Intervention	Vergleichsgruppe(n)	Studienendpunkte	Effekt auf Studienendpunkte	Evidenzgrad (formal vergeben)	Anmerkungen zu Stärken und Schwächen der Studie
Appleton S, Poole P, Smith B, Veale A, Lasser-son TJ, Chan MMK, Cates CJ, 2006 (23)	systematischer Review	23 RCT, 6061 Pat., davon 3 RCT mit Fragebogenerfassung der Müdigkeit (Intervention: 119, Kontrolle 122)	stabile, ggü. kurzwirksamen Bronchodilatatoren wenig reversible COPD	langwirkende inhalative Betamimetika (Salmeterol, Formoterol), mindestens 4 Wochen Dauer	Placebo	u.a. Müdigkeit in gesundheitsbezogenem Lebensqualitätsfragebogen (CRDQ, SF-36)	SF-36: MD 16,69 (CI 95: 6,57-26,81), QRDQ: MD 1,86 (CI 95: 0,35-3,37)	TIa	Müdigkeitserfassung nur unter Therapie mit 50 mcg Salmeterol
Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FSF, 2002 (24)	systematischer Review	13 RCT, davon 1 RCT mit Fragebogenerfassung (CRQ) der Müdigkeit (27 Männer)	stabile COPD	kurz wirksame inhalative Betamimetika, mindestens 1 Woche Therapie	2 Wochen Crossover inhalat. Salbutamol gegen Theophyllin	u.a. Müdigkeit in gesundheitsbezogenem Lebensqualitätsfragebogen (CRQ)	signifikante Verbesserung der Müdigkeit (p=0,0003)	TIa	Verblindung unklar, kleine Zahl
Appleton S, Jones T, Poole P, Pilotto L, Adams R, Lasserson TJ, Smith B, Muhammed J, 2006 (25)	systematischer Review	7 RCT, 3912 Pat., davon 5 RCT (N=1529 nur Ipatropium, 1506 Ipatr.+ SABA) mit Fragebogenerfassung (CRQ) der Müdigkeit	stabile COPD	mindestens 4 Wochen Anticholinergikum (Ipratrop. brom.) +/- SABA	SABA allein	u.a. Müdigkeit in gesundheitsbezogenem Lebensqualitätsfragebogen (CRQ)	leichte Verbesserung der Müdigkeit: MD: 0.13 units (95% CI: 0.02- 0.23)	TIa	Patientenzahl zwar groß, Effekt aber gering

Quellenangabe	Studientyp	Studienanzahl / Patientenzahl / eingeschlossene Studien	Population	Intervention	Vergleichsgruppe(n)	Studienendpunkte	Effekt auf Studienendpunkte	Evidenzgrad (formal vergeben)	Anmerkungen zu Stärken und Schwächen der Studie
SM Zick, BM Vautaw, B Gillespie, KD Aaronso, 2009 (26)	RCT	1 RCT,120 ambulante Pat. (60 Intervention, 60 Kontrollgruppe)	>18 LJ, chron. Herzinsuffizienz NYHA II-III.	Standardtherapie + 450 mg Weißdornextrakt	Standardtherapie + Placebo	primär: Veränderungen der 6-Min-Gehstrecke nach 6 Mon., sekundär u.a. LQ-Veränderungen (Fragebogen).	keine signifikanten Verbesserungen der Gehstrecke wie auch der Lebensqualität	TIb	mehr (nicht-kardiale) Nebenwirkungen unter Weißdorn, statist. Power für sekundäre Endpunkte begrenzt
Cranston JM, Crockett A, Currow D, 2008 (27)	systematischer Review	8 RCT, 144 Pat. cross-over-Studien, teils in Ruhe, teils unter Belastung	fortgeschrittene Tumor- und Nichttumorerkrankungen mit chronischer, nicht akuter Dyspnoe	Sauerstoffinhalation (2-5 l/Min) vor / während Ruhe-/ Belastungsphasen	Raumluftinha-lation	u.a. numerische Rating-Skalen für Dyspnoe und Müdigkeit	keine signifikanten Effekte auf die Müdigkeit	TIa	kleine Pat.Zahl, metho-dische Schwierigkeiten (unterschiedliche Inter-ventionen, teils Ruhe, teils Belastungsbedingungen)
Pozehl B, Duncan K, Hertzog M, 2008 (28)	RCT	RCT, 21 Teilnehmer (15 Intervention, 6 Kontrolle)	stabile Herzinsuffiz. NYHA II-IV, (Ausschluss: VF, Infarkt in letzten 3 Mon., instabile AP, Niereninsuffiz., orthop. Probleme)	Standardtherapie + 3x / Wo Übungsprogramm für 1 Std (aerob+Muskelaufbau) für 24 Wochen	Standardtherapie + Verbot eines Trainingspro-gramm-es	u.a. Müdigkeitsfrage-bogen (Piper fatigue scale)	signifikante Verbesserung der sensorischen Müdigkeits-Subskala durch Intervention	TIb	kleine Teilnehmerzahl, kein intention-to-treet: 2 drop-outs (1 Herzinfarkt in Kontrollgruppe, 1 Karzinom in Interventionsgruppe). Gesamt-Müdigkeitsindex nicht verbessert.

Quellenangabe	Studientyp	Studienanzahl / Patientenzahl / eingeschlossene Studien	Population	Intervention	Vergleichsgruppe(n)	Studienendpunkte	Effekt auf Studienendpunkte	Evidenzgrad (formal vergeben)	Anmerkungen zu Stärken und Schwächen der Studie
Davies EJ, Moxham T, Rees K, Singh S, Coats AJS, Ebrahim S, Lough F, Taylor RS, 2010 (29)	systematischer Review	19 RCT, 3647 Pat., davon 10 mit gesundheitsbezogener Lebensqualitätsbeurteilung (Intervention N=1554, Kontrolle N=1555).	Erwachsene (>18 J.) mit chron. systol. Herzinsuffizienz	körperliches Training, mindestens 6 Monate Follow up	Placebo oder medizin. Standardtherapie	u.a. gesundheitsbezogene Lebensqualität (Fragebogen: MLWHF, KCCQ,EQ-5D, PGWB, PGAQoL, QLI)	Besserung durch Training (MD -0,56 (CI 95: -0,82,-0,30)	TIa	keine Aussagen zur Müdigkeit, aber zur allgemeinen Lebensqualität
Bassetti CL, Milanova M, Gugger M, 2006 (30)	Prospektive Studie ohne Kontrollgruppe	152 konsekutive Patienten	Pat. mit akutem ischäm. Schlaganfall	CPAP-Therapie, wenn AHI >/= 15 oder >/= 10 plus ESS >/= 10	keine Kontrolle	CPAP-Compliance, Inzidenz vaskulärer Ereignisse, Apoplex nach 5 Jahren (+/- 16 Monate)	bzgl. Langzeit-Outcome bei Apoplex und anderen kardiovask. Ereignissen kein wes. Unterschied zw. be-handelten u. nicht behand. Pat.	TIII	keine Aussagen zur Müdigkeit, aber zur Schläfrigkeit

Quellenangabe	Studientyp	Studienanzahl / Patientenzahl / eingeschlossene Studien	Population	Intervention	Vergleichsgruppe(n)	Studienendpunkte	Effekt auf Studienendpunkte	Evidenzgrad (formal vergeben)	Anmerkungen zu Stärken und Schwächen der Studie
Mc Geough E, Pollock A, Smith LN, Dennis M, Sharpe M, Lewis S, Mead GE, 2009 (31)	systematischer Review	3 RCT mit Apoplex oder SA-Blutung, 239 Pat.	Zust. n. Apoplex / SA-Blutung	Interventionen (hier: Fluoxetin, Tirilazad, Selbstmanagement-Programm) mit Müdigkeit als primärem oder sekundärem Endpunkt sowie dem Einfluss auf Lebensqualität, Behinderung, Unselbständigkeit und Sterblichkeit.	Placebo	u.a. Häufigkeit von Müdigkeit, Schwere der Müdigkeit oder beides mit verschiedenen Fragebögen, Messskalen	kein signifikanter Unterschied zwischen Intervention und Kontrolle	TIa	kleine Probandenzahl, verschiedene Interventionen
Zesiewicz TA, KL Sullivan, I Arnulf et al, 2010 (32)	(systematischer) Review	Datenbankabfrage + Handsuche (Medline, Embase, Science Citation Index) mit nachfolgendem gestuftem Review-Prozess	nur Review über nichtmotorische Symptome bei M. Parkinson (Ausschluss von kognitiven oder emotionalen Symptomen)	Medikamentöse und nichtmedikamentöse Therapien		u.a. Müdigkeit mit Fragebogen (siehe Mendonca DA, Menezes K, Jog MS, 2007)	zwar Verbesserung der Müdigkeit, aber noch keine Therapieempfehlung wegen bisher ungeklärtem Risiko erheblicher Nebenwirkungen	TIb	

Quellenangabe	Studientyp	Studienanzahl / Patientenzahl / eingeschlossene Studien	Population	Intervention	Vergleichsgruppe(n)	Studienendpunkte	Effekt auf Studienendpunkte	Evidenzgrad (formal vergeben)	Anmerkungen zu Stärken und Schwächen der Studie
Mendonca DA, Menezes K, Jog MS, 2007 (33)	RCT	36 Pat. (Intervention = 17, Kontrolle = 19)	Idiopathischer Parkinson, Patienten > 18 J. mit Tagesaktivität limitierender Müdigkeit	Standard-Parkinson-therapie + 6 Wo 3x tgl. 10 mg Methylpheni-dat	Standard-Parkinson-therapie + Placebo	primär selbstberichtete Müdigkeit in Fragebogen (FFS, MFI), sekundär weitere motorische u. nichtmotor. Parkinson-Symptome	signifikante Verbesserung der Müdigkeits-Scores in Interventionsgruppe	TIb	kleine Studienzahl, je 3 Studienabbrüche in Interventions- u. Vergleichsgruppe, Kofaktoren für Müdigkeit unzureichend erfasst
Tyne HL, Taylor J, Baker GA, Steiger MJ, 2010 (34)	RCT	13 Pat. (Intervention = 6, Placebo = 7)	Idiopathischer Parkinson, Patienten mit FSI-Score >4, keine Demenz, keine Depression,	stabile Standard-Parkinson-Medikation + Modafinil (bis 400 mg/Tag)	stabile Standard-Parkinson-Medikation + Placebo	u.a. Müdigkeitsfrage-bogen (FSI, FSS), globale Verbesserungsbewertung,	leichte, nicht signifikante Verbesserung in der Modafinil-Gruppe	TIb	1 Pat. aus Studie genommen wegen kompl.LSB im EKG (Placebogruppe)
Lou JS, Dimitrova DM, Park BS, Johnson SC, Eaton R, Arnold G et al, 2009 (35)	RCT	19 Pat. (Intervention = 9, Kontrolle = 19)	Idiopathischer Parkinson, signifikante Müdigkeit im MFI-Fragebogen	Standard-Medikation + 2 x tgl. 100 mg Modafinil	Standard-Medikation + Placebo	Müdigkeitsfragebogen (MFI), ESS, Fingerbeweglichkeit, Kraft, Depressionsskala	keine Verbesserung der Müdigkeit	TIb	

Quellenangabe	Studientyp	Studienanzahl / Patientenzahl / eingeschlossene Studien	Population	Intervention	Vergleichsgruppe(n)	Studienendpunkte	Effekt auf Studienendpunkte	Evidenzgrad (formal vergeben)	Anmerkungen zu Stärken und Schwächen der Studie
Tejani AM, Wasdell M, Spiwak R, Rowell G, Nathwani S, 2010 (36)	systematischer Review	1 randomisierte cross-over-Studie, 36 Patienten: 3 Mon. Intervention, 3 Mon. Auswaschphase, 3 Monate Kontrollintervention	Erwachsene mit MS (schubförmig remittierend bzw. sekundär progressiv)	cross-over von L-Carnithin und Amantadin	cross-over	u.a. Schwere von Müdigkeit in verschiedenen Fragebögen	kein signifikanter Unterschied zwischen Intervention und Kontrolle	TIIa	kleine Probandenzahl, Schwierigkeiten des Cross-over-Designs
Pucci E, Brañas Tato P, D'Amico R, Giuliani G, Solari A, Taus C, 2007 (37)	systematischer Review	5 CT (1 Parallel-Arm, 4 cross-over) mit 272 Pat.	Erwachsene mit klinisch sicherer oder wahrscheinlicher MS und vorhandener Müdigkeit	Amantadin	Placebo oder andere Medikation	verschiedene Müdigkeitsbewertungen (subjektiver Gesamteindruck, verschiedene Skalen wie VAS, FIS, FSS,MS-SS)	geringe u. inkonstante Verbesserung durch Amantadin, klinische Relevanz fraglich	TIa	Bias möglich, Nebenwirkungsrate des Amantadin zw. 10 und 57 %, Behandlungsdauer zwischen 1 Woche und 3 Monaten
Rietberg MB, Brooks D, Uitdehaag BMJ, Kwakkel G, 2004 (38)	systematischer Review	9 RCT, 260 Pat., davon 1 Studie (46 Pat.) mit Messung der Müdigkeit (FSS)	Erwachsene mit MS ohne aktuellen Schub	Übungsprogramm	ohne Übungsprogramm oder verschiedenes Übungsprogramm	neben Muskelfunktion Beurteilung der Müdigkeit mit der Fatigue-severity-scale (FSS)	kein relevanter Effekt auf die Müdigkeit durch Übungstraining	TIIa	kleine Patientenzahl

Quellenangabe	Studientyp	Studienanzahl / Patientenzahl / eingeschlossene Studien	Population	Intervention	Vergleichsgruppe(n)	Studienendpunkte	Effekt auf Studienendpunkte	Evidenzgrad (formal vergeben)	Anmerkungen zu Stärken und Schwächen der Studie
Bombar-dier CH, Cunniffe M, Wadhwani R et al, 2008 (39)	RCT	130 Pat. (Intervention = 70, Kontrolle = 60)	MS-Pat., > 18 LJ, Gehstrecke > 90m	1 persönliche Beratung + 5 Telefonberatungen zu körperlichem Training, Umgang mit Müdigkeit und anderen Alltagsaktivitäten	ohne spezielle Beratung	Messung u.a. der Müdigkeit zu Beginn und nach 12 Wochen mit standardisiertem Fragebogen (MFIS)	signifikante Verbesserung der Müdigkeit	TIb	
Goeden-dorp MM, Peters M, Gielissen M et al, 2010 (40)	RCT, multizentrisch	220 Teilnehmer, Intervention 1 (BNI) = 77, Intervention 2 (CBT) = 82, Kontrolle (UC) = 81	Tumorpatienten (18-75J), während kurativer Tumortherapie, ohne müdigkeitsrelevante Vorerkrankungen	Intervention1 (BNI): 2 Telefonberatungen in 3 Monaten von 1 Std. zur körperlichen Aktivität durch spezialisierte Krankenschwestern, Intervention 2 (CBT): Bis zu 10 Sitzungen in 6 Monaten kognitive Verhaltenstherapie von 1 Std. Dauer zu körperl. Aktivität u. psychosoz. Fragen	UC: leitlinienkonforme Standardtherapie ohne zusätzliche Beratung	Müdigkeitsstatus (Müdigkeitssubskala der Checklist Individual Strength, CIS) vor und 2 Mon. nach Tumortherapie. Sekundär weitere LQ-Messinstrumente	unter kognit. Verhaltenstherapie signifikant weniger Müdigkeit als in Kontrollgruppe, Telefonberatung durch Krankenschwestern nicht besser als Kontrollgruppe. Körperl. Aktivität nicht maßgeblich für Wirkung d. Verhaltenstherapie	TIb	Da auch in der Kontrollgruppe etliche Pat. ohne signifikante Müdigkeit bleiben, ist nicht für alle Pat. eine CBT erforderlich, Auswahlkriterien fehlen aber noch.

Quellenangabe	Studientyp	Studienanzahl / Patientenzahl / eingeschlossene Studien	Population	Intervention	Vergleichsgruppe(n)	Studienendpunkte	Effekt auf Studienendpunkte	Evidenzgrad (formal vergeben)	Anmerkungen zu Stärken und Schwächen der Studie
Bohlius J, Schmidilin K, Brillant C et al, 2009 (41)	Metaanalyse	53 RCT, 13933 Pat.	Pädiatrische o. erwachsene Tumorpatienten, mit oder ohne Chemotherapie mit behandlungsbedürftiger oder präventionsbedürftiger Anämie	Erythropoese stimulierende Agentien (ESA) Epoietin oder Darbepoietin, mit oder ohne Erythrozytentransfusion	nur Erythrozytentransfusion	Studienmortalität, Gesamtüberlebenszeit im längsten Follow up	Unter ESA Studienmortalität (combined Hazard ratio 1.17; 95% CI 1.06-1.30) wie auch Gesamtmortalität im Follow up (cHR 1.06; 95% CI 1.00-1.12) erhöht.	TIa	Möglicherweise Mortalitätserhöhung
Minton O, Richard-son A, Sharpe M, Hotopf M, Stone P, 2010 (42)	systematischer Review	31 RCT mit 7104 Pat, davon 5 RCT mit Psychostimulantien versus Plazebo	erwachsene Tumorpatienten	Psychostimulantien, Haematopoiese-Wachstums-faktoren, Antidepressiva und Progesteron(-derivate)	Placebo oder Standardtherapie oder nichtmedikamentöse Therapie	neben Einfluss von Erythropoese-stimulierenden Medikamenten auf Überlebensrate, Transfusionsbedarf und andere Faktoren auch Messung der Müdigkeitslevel	Unter Methylphenidate kleine, aber signifikante Verbesserung ggü. Placebo (SMD = -0.28, CI95: -0.48, -0.09). Hämatopoiese-stimulierende Medikamente zwar effektiv in der Müdigkeitstherapie, wegen Überwiegen negativer Effekte aber nicht mehr empfehlenswert.	TIa	große Heterogenität der Studien, Psychostimulantienstudien noch mit geringer Patientenzahl

Quellenangabe	Studientyp	Studienanzahl / Patientenzahl / eingeschlossene Studien	Population	Intervention	Vergleichsgruppe(n)	Studienendpunkte	Effekt auf Studienendpunkte	Evidenzgrad (formal vergeben)	Anmerkungen zu Stärken und Schwächen der Studie
Moraska AR, Sood A, Dakhil, 2010 (43)	RCT	1 RCT mit 148 Pat. (Methylphenidat N=74, Placebo N=74).	Erwachsene Tumorpatienten mit tumorbedingtem Müdigkeitslevel von 4 oder mehr auf 10er Skala nach Ausschluss anderer Müdigkeitsursachen.	Langzeit-Methylphenidat	Placebo	primär BFI (Brief fatigue inventory), sekundär Symptom Experience Diary (SED), Short Form-36 (SF-36) Vitalitäts-Subskala, lineare analoge Selbstbeurteilung, Pittsburgh Sleep Quality Index, Subject Global Impression of Change.	Insgesamt keine Verbesserung der Müdigkeit unter Methylphenidat, leichte Verbesserung bei Subgruppe mit stärkerer Müdigkeit	TIb	Unter Methylphenidat verstärkte selbstberichtete Nervosität und Appetitminderung
Mar Fan HG, Clemons M, Xu W, Chemerynsky I, Breunis H, Braganza S, Tannock IF, 2008 (44)	RCT	1 RCT mit 57 Frauen (29 Methylphenidat, 28 Placebo)	Frauen mit Brustkrebs während Chemotherapie	Methylphenidat	Placebo	Lebensqualität und Müdigkeit in Fragebogen	kein signifikanter Unterschied zw. Methylphenidat und Placebo	TIb	Studienpower zu gering

Quellenangabe	Studientyp	Studienanzahl / Patientenzahl / eingeschlossene Studien	Population	Intervention	Vergleichsgruppe(n)	Studienendpunkte	Effekt auf Studienendpunkte	Evidenzgrad (formal vergeben)	Anmerkungen zu Stärken und Schwächen der Studie
Dutta2014	RCT	28	Büroarbeiter	Teilweise stehend arbeiten	crossover	Körperliche Aktivität. Stimmung, Müdigkeit..	Ca 3% Verbesserug bei Müdigkeit und Wohlbefinden	TIb	Sekundärer Endpunkt, spezielles Setting
Pilutti 2014	RCT	41+41	MS-Patienten	internetbasiertes Verhaltensprogramm zur Steigerung körperl. Akt.	Keine Intervention.	Müdigkeit, Depression ua	16% Verbesserung im Müdigkeitssore, verbesserung weiterer Parameter	TIb	Interessierte MS-Patienten, kleine Studie
Cramp 2013	Review	Cochrane- Methodik	Patienten mit rheumatoider Arthritis	Psychosoziale Interventionen, körperliches Training	RCTs	Müdigkeit	Verbesserungen	TII	Andere nicht pharmakologische Interventionen mit unklarem Effekt
Cramp 2012	Review	Cochrane-Methodik	Müdigkeit bei Krebs	Ausdauertraining	RCTs	Müdigkeit	Verbesserungen Optimales Timinmg, Intensität und Form sind aber unklar	TIa	Während und nach spezifischer therapie, insbesondere bei soliden Tumoren

Quellenangabe	Studientyp	Studienanzahl / Patientenzahl / eingeschlossene Studien	Population	Intervention	Vergleichsgruppe(n)	Studienendpunkte	Effekt auf Studienendpunkte	Evidenzgrad (formal vergeben)	Anmerkungen zu Stärken und Schwächen der Studie
Black 2014	RCT	24 + 25	Ältere Menschen mit moderater Schlafstörung	6 Wochen mindful awareness practices	Education in sleep hygiene	Schlafqualität. Sek: Tagesbeeinträchtigung einschl. Müdigkeit	Verbesserung gegenüber Kontrollgruppe und absolut: 10,5 (4,7-16,3) bei Interferenz, 6,0 (3,7-8,2) bei Schwere der Müdigkeit	TIb	Hohe Effektstärke bezogen auf beide Müdigkeitsparameter: 1,02 bzw 1,50
Luciano 2013	RCT	108+108	Fibromyalgie	9 Sitzungen Psychoedukation	Keine Intervention.	Funktioneller Status und Kosten	Ca20% mehr Besserung bei Müdigkeit, insbsondere mogendlicher Müdigkeit	TIb	Intervention ist kosteneffektiv über 12 Monate
D'Adamo 2015	unkontrolliert	8 Pat.	Pat. Mit Borelliose	Krafttraining	Keine	Schmerz, Lebensqualität	Verbesserung bei Gefühl, voller Energie zu sein	TIIb	Pilotstudie
Lee 2012	RCT	315 pat	Pat 18-75 J mit > 1 Mon Müdigkeit	2 vesch. Placentaextrakte (mit/ohne Zusätze)	Placebo	Müdigkeitsscore	Signif. Verbesserung in allen Gruppen, bei Verum aber >Placobo	TIb	Hoher Placeboeffekt, klinische Bedeutung und Sicherheit unklar, da in Verum numerisch mehr unerwünschte Effekte

Quellenangabe	Studientyp	Studienanzahl / Patientenzahl / eingeschlossene Studien	Population	Intervention	Vergleichsgruppe(n)	Studienendpunkte	Effekt auf Studienendpunkte	Evidenzgrad (formal vergeben)	Anmerkungen zu Stärken und Schwächen der Studie
Morgan 2012	RCT	193 insgesamt	Freiwillige (self reffered)	CBT-basierte schriftliche Anweisungen und Telefon-Hotline	Einfaches Informationsblatt	Schlafstörung (PSQI). Weitere wie Tagesmüdigkeit	Besserung Schlafstörung, aber kein Effekt auf Tagesmüdigkeit	Tlb	Tagesmüdigkeit war sekundärer Endpunkt
Punja 2014	RCT	48 insgesamt	Schwesternschülerinnen im Schichtdienst	Rhodiola rosea	Placebo	Müdigkeit	Placebo besser als Verum	Tlb	
Suh 2012	RCT	141 insgesamt	Gesunde Büroarbeiter	Vitamin C Infusion	Placebo	Müdigkeit	Gebessert nach 2 Std und 1 Tag	Tlb	Unzureichende Nachbeobachtung, keine chronisch müden Patienten
Asano 2014	Metaanalyse	25 RCT mit 1499 Teilnehmern	MS, ab 18 Jahren	Traditionelle Rehabilitation (Training, Verhaltensänderungen), medikament. Therapie (Amantadine, Modafinil)	Verschieden: Standardtherapie/ Plazebo / keine Therapie	Patientenberichtete Müdigkeits-Skalen	Medikamentöse Therapieeffekte schwach und inkonsistent, in der Reha vor allem Verhaltensänderungen wirksam	Tla	teilweise kleine Einzelstudien, Verblindung häufig schwierig, unzureichend, Ausgangslevel der Müdigkeit sehr variabel

Quellenangabe	Studientyp	Studienanzahl / Patientenzahl / eingeschlossene Studien	Population	Intervention	Vergleichsgruppe(n)	Studienendpunkte	Effekt auf Studienendpunkte	Evidenzgrad (formal vergeben)	Anmerkungen zu Stärken und Schwächen der Studie
Blikmann 2016	Syst.Review u. Metaanalyse	6 Studien (4 RCT, 2 CCT) mit 494 Patienten, crossover-design	Multiple Sklerose	Energie-Konservierungsmaßnahmen	beliebig	Müdigkeits-Skalen (FIS; SF-36)	Müdigkeit, körperliche, soziale und merntale Leistungsverbesserung	TIa	Variationen in der MS-Art unberücksichtigt, fehlende Verblindung
Bourke 2016	Syst.Review u. Metaanalyse	16 RCT, 1574 Männer	Prostata-Ca, Stad. I-IV	Aerobes Training oder Muskelaufbautraining	Standardtherapie oder Warteliste	Ca-spezifische Lebensqualität, Therapienebenwirkungen. Sekundär: Ca-bedingte Müdigkeit, Fitness, Muskelstärke,	Kein generell signifik.Effekt auf LQ, in höherwertigen Studien moderater Effekt auf LQ, Müdigkeit, Fitness, Muskelstärke	TIa	Problematische Therapie-Adhärenz
CADTH-Report 2012	System. Review	3 RCT, N=257	Multiple Sklerose, ≥18 J.	Modafinil	Plazebo	Müdigkeit, Anwendungssicherheit	Kein eindeutiger Benefit für Müdigkeit	TIa	

Quellenangabe	Studientyp	Studienanzahl / Patientenzahl / eingeschlossene Studien	Population	Intervention	Vergleichsgruppe(n)	Studienendpunkte	Effekt auf Studienendpunkte	Evidenzgrad (formal vergeben)	Anmerkungen zu Stärken und Schwächen der Studie
Carter 2014	RCT	120 (60 + 60)	Multiple Sklerose, 18-65 J., mindestens 4 Wochen stabil vor Studienbeginn	Bewegungstraining, anfangs supervidiert, dann zu Hause plus Standardtherapie	Standardtherapie	Primär: Trainingsverhalten. Sekundär: Müdigkeit, krankheitsbezogene Lebensqualität nach 3 Monaten, Allgemeine LQ u.a. nach 9 Mon.	Signifikante Verbesserung des Trainingsverhaltens, der Müdigkeit u.d. krankheitsbezog. LQ	Ib	Weder Patienten noch Untersucher verblindet
Cramp 2013	Systemat. Review von 24 RCT	2882	Rheumatoide Arthritis, > 18 J.	Nicht-medikamentöse Maßnahmen: körperl. Aktivierung, psychosoziale Intervention u.a.	Plazebo / alternative Intervention / Standardtherapie / keine spezif. Therapie	Müdigkeit (selbstberichtete Skalen), Nebenwirkungen	Müdigkeit geringfügig (6-9%) verbessert durch körperl. Aktivierung und psychosoz. Intervention	Ia	Erhebliche Bias-Quellen: Verblindung methodisch kaum möglich, Ausgangsbasis in Studienarmen teilweise ungleich u.a.
Franssen 2014	Syst.Review u. Metaanalyse	14 RCT, 1890 Pat.	Parkinson, 50-82 J.,	Medikamentöse (11) u.	Standardtherapie	Müdigkeitsskalen	Unzureichende Eveidenz für medikamentöse u.	Ia	Einfluß der medikamentösen Standardtherapie auf

Quellenangabe	Studientyp	Studienanzahl / Patientenzahl / eingeschlossene Studien	Population	Intervention	Vergleichsgruppe(n)	Studienendpunkte	Effekt auf Studienendpunkte	Evidenzgrad (formal vergeben)	Anmerkungen zu Stärken und Schwächen der Studie
				nichtmedikamentöse (3) Maßnahmen			nichtmedikamentöse Maßnahmen		Müdigkeit als Bias, unterschiedl. Müdigkeitsskalen
Heine 2015	Syst.Review u. Metaanalyse	36, N= 1603	Multiple Sklerose, ≥ 18 J.	Körperliches Training	Keine Training oder andere Intervention	Müdigkeitsgefühl per Fragebogen	Signifikante Verbesserung	TIa	Moderate methodische Qualität, signifikante Heterogenität der Studien, Bias-Risiko bei Verblindung
Kruis 2013	Syst.Review u. Metaanalyse	26 RCT, N=2997	COPD, alle GOLD-Stadien, 68% Männer	Disease management Interventionen	Standardtherapie	Lebensqualität, körperliche Belastbarkeit, Anzahl Exacerbationen	Neben verbesserter körperlicher Belastbarkeit und reduzierter Krankenhauseinweisungsrate auch signifikante krankheitsspezifische LQ-Skalen-Verbesserungen, u.a. auch von Müdigkeit	TIa	Alle Versorgungsebenen

Quellenangabe	Studientyp	Studienanzahl / Patientenzahl / eingeschlossene Studien	Population	Intervention	Vergleichsgruppe(n)	Studienendpunkte	Effekt auf Studienendpunkte	Evidenzgrad (formal vergeben)	Anmerkungen zu Stärken und Schwächen der Studie
Kwekkeboom 2015	System. Review	9 Studien,	fortgeschrittene Herzinsuffizienz	Verhaltensstrategien (Entspannung, Meditation, gelenkte Imagination) zum Symptommanagement bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz	Prä-/post-Behandlung, Standardtherapie	Krankheitsbezogener Symptom-Score	Potentieller Nutzen auf krankheitsspezifische Symptome, u.a. Müdigkeit	TIa	Fehlende Standardisierung, fehlende validierte Meßinstrumente
Larkin 2014	System. Review	15 teilweise experimentelle Studien, 7 RCT	Prostata-Ca, ≥ 18 J.	Nicht-medikamentöse Interventionen (körperl. Training, Lebensstilmodifikationen, kognitive Verhaltenstherapie) zur Therapie tumorbedingter Müdigkeit	Andere nichtmedikament. Maßnahmen oder Standardtherapie	Tumorbedingte Müdigkeits-Scores	Besserung der Müdigkeit durch körperl. Training (insbesondere Muskelkräftigung) und Verhaltenstherapie	TIa	Große Heterogenität der Tumorstadien, -therapie, Studientypen
Lee 2011	RCT	N=51 Personen (26+25)	Übergewicht (BMI ≥ 25 kg/m^2)	Coenzyme Q_{10} oral	Plazebo	Müdigkeit, arterielle Steifigkeit, metabolische	Kein signifikanter Effekt	TIb	Mini-Studie mit 36 Teiln.bei Studienende

Quellenangabe	Studientyp	Studienanzahl / Patientenzahl / eingeschlossene Studien	Population	Intervention	Vergleichsgruppe(n)	Studienendpunkte	Effekt auf Studienendpunkte	Evidenzgrad (formal vergeben)	Anmerkungen zu Stärken und Schwächen der Studie
						Parameter, Entzündungsmarker			
Lötzke 2015	System. review u. Metaanalyse	13 Studien, davon 9 RCT	Parkinsonkranke, 63-86 Jahre	Tango-Tanz	In RCT variable Kontrollen mit und ohne andere Interventionen	Motor. Symptome, Balance, Sturzneigung, Kognition, Lebensqualität (u.a. Müdigkeit)	Besserung der Motorik, bei Müdigkeit positiver, teils signifikanter, teils nicht signifikanter Trend	TIa	Kleine Therapiegruppen, keine Verblindung, nur teilweise Randomisierung
Luctkar-Flude 2015	beliebig	17 Studien (10 experimentell, 7 beobachtend)	Erwachsene Tumorpatienten	Neurofeedback	Keine Angaben	Primär: Müdigkeitslevel, kognitive Verbesserung. Sekundär: Nebenwirkungen	In 14 Studien Verbesserung der Kognition, in 8 Studien Verbesserung der Müdigkeit	TIIa	Ausgeprägte Heterogenität der Studien
Mishra 2014	System. review u. Metaanalyse	40 RCT/CT, N=3694 (1927 Intervention)	Erwachsene Krebspatienten nach Therapieabschluß	Körperl. Training	Standardtherapie	Lebensqual., emotionaler Status, soziale Leistungsfähigkeit, Angst, Müdigkeit	Signifikante Reduktion der Müdigkeit bis zu 6 Monate, nicht länger	TIa	Große Diversität der Interventionen und Tumortypen u. -stadien

Quellenangabe	Studientyp	Studienanzahl / Patientenzahl / eingeschlossene Studien	Population	Intervention	Vergleichsgruppe(n)	Studienendpunkte	Effekt auf Studienendpunkte	Evidenzgrad (formal vergeben)	Anmerkungen zu Stärken und Schwächen der Studie
Motl 2015	Narrativer Review	2 Metaanalysen	Multiple Sklerose	Körperl. Training		u.a. Müdigkeit	Mäßige Besserung der Müdigkeit	TIV	Suchstrategie nicht referiert, statistische Angaben nur partiell
Mücke 2015	System. review u. Metaanalyse	45 RCT, N= 4696	Müdigkeit bei Palliativpatienten	Zahlreiche Medikamente	Plazebo, Standardtherapie, andere Interventionen	Müdigkeit generell	Keine eindeutige Evidenz, Modafinil u. Methylphenidat möglicherweise nützlich	TIa	Große statistische und klinische Heterogenität in den Studien, erhebliche Bias-Quellen
NICE 2013	Evidence summary	2 RCT, N=236	Multiple Sklerose, 18-65 Jahre	Modafinil	Plazebo	Müdigkeit	Kein signifikanter Nutzen, Nebenwirkungen vorhanden, nicht gravierend	TIa	Off-label-use, erhebliche Nebenwirkungsrisiken
Patejdl 2016	Narrativer Review	v.a. Kohortenstudien	Multiple Sklerose	Immuntherapeutika		MS-assoziierte Müdigkeit, Entzündungsparameter, CNS-Läsionsmuster	Kein oder negativer Effekt von Interferon beta, Besserung unter Glatirameracetat und Natalizumab, teilw. Initiale Verschlechterung	TIIa	Nur summarische Zusammenfassungen, wenige Details der referierten Studien

Quellenangabe	Studientyp	Studienanzahl / Patientenzahl / eingeschlossene Studien	Population	Intervention	Vergleichsgruppe(n)	Studienendpunkte	Effekt auf Studienendpunkte	Evidenzgrad (formal vergeben)	Anmerkungen zu Stärken und Schwächen der Studie
Payne 2012	System. review	27 system. reviews, N= 31833	Chron. fortschreitende Erkrankungen, ≥ 18 Jahre	Jede medikamentöse und nicht-medikamentöse Intervention gegen Müdigkeit und Gewichtsverlust	variabel	Müdigkeit, nicht-beabsichtigter Gewichtsverlust. Lebensqualität, Nebenwirkungen	Keine robuste Evidenz für einzelne Maßnahmen	TIa	Keine quantitativen Daten zur Interventionseffizienz in ausgewählten Reviews, fehlende Angaben zu Interessenkonflikten, sehr (zu?) breites Krankheits- und Interventionsspektrum, eher Trendbeschreibung möglicher Interventionen und Forschungsmethoden in palliativer Situation
Pilutti 2014	RCT	82 Patienten ambulant, 18-64J	Multiple Sklerose	Internetgeleitete Steigerung der körperlichen Alltagsaktivität über 6 Monate	Standardtherapie	Körperliche Aktivität, Müdigkeit, Angst, Depression. Schmerz,	Müdigkeit verringert, teilweise signifikant	TIb	

Quellenangabe	Studientyp	Studienanzahl / Patientenzahl / eingeschlossene Studien	Population	Intervention	Vergleichsgruppe(n)	Studienendpunkte	Effekt auf Studienendpunkte	Evidenzgrad (formal vergeben)	Anmerkungen zu Stärken und Schwächen der Studie
						Schlaf, LQ, Behinderung			
Puhan 2011	System. Review u. Metaanalyse	9 RCT, N= 432	COPD nach Exacerbation	Rehabilitation mit körperl. Training	Standardtherapie	Krankenhauseinweisungsrate, Mortalität, Lebensqualität, körperl. Belastbarkeit	Verringerte KH-Einweisungsrate, höhere LQ inkl. Müdigkeit	TIa	Reha-Effekt bzgl. LQ ähnlich bei stabiler COPD
Questa-Vargas 2014	CT	42 (22 + 20), 25-65 J.	Frauen mit Brustkrebs	Multimodale Physiotherapie plus Tiefwasserlaufen, 3 x / Wo, 8 Wochen	Standardtherapie + Infomaterial	Müdigkeit, Lebensqualität	Mäßige Besserung der Gesamtmüdigkeit, unterschiedl.Effekte auf Einzelkomponenten	TIIa	Kleine Fallzahl, keine Randomisierung, fehlende Standardisierung der multim. Physiother.
Sprod 2015	RCT, Subgruppen-Nachanalyse	97 Pat.	Krebs, ≥ 60 Jahre, vorhandene Schlafstörungen	4 Wochen Yoga + Standardtherapie	Standardtherapie	Müdigkeit, globale Krankheitsbeeinträchtigung	Müdigkeit und allgemeine Beeinträchtigung signifikant gebessert	TIb	Stratifizierte Randomisierung gemäß Schlafstörung, studienbedingte fehlende Verblindung

Quellenangabe	Studientyp	Studienanzahl / Patientenzahl / eingeschlossene Studien	Population	Intervention	Vergleichsgruppe(n)	Studienendpunkte	Effekt auf Studienendpunkte	Evidenzgrad (formal vergeben)	Anmerkungen zu Stärken und Schwächen der Studie
Tejani 2012	System. review	1 RCT mit 36 Pat.	Multiple Sklerose	Carnitin-Gabe über 12 Monate	Amantadin	Müdigkeit, Therapienebenwirkungen	Keine signifikante Verbesserung	TIa	Fehlender Plazebo-Vergleich
Thomas 2015	Querschnittstudie	N = 72 Pat.	Multiple Sklerose, ausgeprägte Müdigkeit	Gruppenbasiertes Müdigkeits-Management-Programm		Genutzte Managementstrategien	Genutzte Energiemanagement-maßnahmen: v.a. Priorisierung, Einstufung, Tempo	TIII	
Tomlinson 2014	Metaanalyse	71 RCT (70 Erwachsene-, 1 Pädiatr. RCT)	Krebspatienten	Körperl. Training	Standardtherapie	Primär: Müdigkeit, sekundär: Depression, Schlafstörungen	Signifikante Besserung der Müdigkeit, Trainingsart nicht signifikant	TIa	Auch Depression u. Schlafstörungen signifik. gebessert,
Van der Meer 2011	Syst.Review u. Metaanalyse	22 RCT, N= 3826	Chron. Herzinsuffizienz, ≤ 40% E-jekt.-Fraktion	Ambulante Übungsprogramme (Radfahren, Laufen, Muskelkraft) (N=1942)	Standardtherapie	Trainingslevel, Lebensqualität, Nebenwirkungen	Signifikante Verbesserung von Trainingszustand und Lebensqualität, keine signifikanten Nebenwirkungen	TIa	Teilweise Bias bei Interventionszuteilung, Verblindung, Intention-to-treat-Analyse
Wu 2015	System. Review u. Metaanalyse	12 RCT, N=703	Zust.n. Apoplex	Jegliche medikamentöse und	Standardtherapie oder	Prävalenz u. Schwere von Müdigkeit	Generell zwar Besserung der Müdigkeit, bei höherwertigen Studien	TIa	

Quellenangabe	Studientyp	Studienanzahl / Patientenzahl / eingeschlossene Studien	Population	Intervention	Vergleichsgruppe(n)	Studienendpunkte	Effekt auf Studienendpunkte	Evidenzgrad (formal vergeben)	Anmerkungen zu Stärken und Schwächen der Studie
				nichtmedikamentöse Intervention	andere Intervention		(Interventionswahl, Verblindung) keine Besserung der Müdigkeitprävalenz od. –schwere		
Zhuang 2014	Metaanalyse	9 RCT, N=612	Herzinsuffizienz	Sildenafil	Plazebo	Hämodynamische Parameter, Lebensqualität (u.a. Müdigkeit)	Teilweise Besserung hämodynamischer Werte, kein Einfluss auf Lebensqualität inkl. Müdigkeit	TIa	Unvollständige Outcome-Daten, kleine Studiengruppen

Ergänzend Bezug auf zwei - nicht weiter bewertete – Leitlinien / reviews:

National Comprehensive Cancer Network: Cancer-related fatigue. Version 1.2010.

(http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#supportive)

National Cancer Institute: Supportive care statement for Health professionals: Fatigue (PDQ®): (http://www.meb.uni-bonn.de/Cancernet/CDR0000062734.html#REF_83)

Ergänzende Studien zur Symptomevaluation, Kausalität oder Prognose

Quelle-nangabe	Studien-typ	Studienanzahl / Patienten-zahl / einge-schlossene Studien	Population		Ver-gleichs-gruppe(n)	Fragestellung	Ergebnisse	Evidenz-grad (formal verge-ben)	Anmerkungen zu Stärken und Schwächen der Studie
Baig 2015	Ko-hortenstu die	1154 Teilneh-mer	Parkinson-Erkrankte, frühes Sta-dium		Verwandte / Kontroll-gruppe	Häufigkeit und Behandlungs-häufigkeit nichtmotor. Symptome, u.a. Müdigkeit	Müdigkeit signifi-kant häufiger bei Parkinsonpatien-ten. Nichtmotor. Symptome zu sel-ten erkannt und behandelt in Routi-neversorgung	SII	
Boden-Al-bala 2012	Prosp.Ko-hortenstu die	2088 Perso-nen	Tagesschläf-rigkeit (ESS: keine / etwas / signifikant), (73,5 J. ± 9,3 J., 64% Frauen		Keine Tages-schläfrig-keit	5,1 Jahre Nachbeobach-tung: Schlag-anfall, Herzin-farkt, vasku-lär-bedingter Tod	Risiko erhöht für Apoplex, vas-kul.Tod, nicht für Herzinfarkt, nicht signifikant für Ge-samttodesrate, ethnischer Mix dif-ferent zu Deutsch-land	PI	Tagesschläfrig-keit als Äquiva-lent für Schlaf-störungen, zahlreiche Con-founder
Chartier-Kastler 2012	Querschn ittsstudie	2179	Männer mit LUTS / BPE (Prostatahy-perplasie)			Fragebogen zu Prostata-Symptom-Score, Nyktu-rie, Schlafver-halten, Schläf-rigkeit (ESS)	Nykturiefrequenz korreliert mit Schlafstörungen und Tagesschläf-rigkeit	KIIIb	Aussagekraft ohne Ver-gleichsgruppe älterer Männer begrenzt

Fredriksson-Larsson 2013	Qualitative Interviews	18	2 Monate nach Herzinfarkt, 42-75 Jahre alt			Qualitat. Interviews, grounded theory geleitete Analyse	Müdigkeitsbedingte Persönlichkeitsveränderung mit reduz.Fähigkeit zur Alltagsbewältigung	KIV	
Motl 2012	Grundlagenforschung	44 Patienten	Multiple Sklerose, 18-64 Jahre			Zusammenhang Müdigkeit, Gehfähigkeit, Sauerstoffverbrauch	Gangstörungen korrelieren mit erhöhtem Energieaufwand und Müdigkeit	KIV	Ergebnistrend, aber nicht signifikant für Müdigkeit
Nikolaus 2013	System. review	42 Studien, teils Querschnitt-, teils Kohortenstudien	Rheumatoide Arthritis			Assoziation (Ursachen und konsequenzen) von rheumatoider Arthritis zu Müdigkeit und anderen Variablen	Schmerz, Behinderung u. Depression stärker assoziiert mit Müdigkeit, für entzündliche Aktivität uNeinheitliche Evidenz	KII	
Van Dijk 2013	Querschnittstudie	190 Pat.	Parkinson			Müdigkeit, Depression, Angst	Krankheitsschwere korreliert mit Depression und Müdigkeit	KIIIb	Keine Korrelation zw. Müdigkeit und Angst

Evidenztabelle Eisenmangel und Müdigkeit

Die neue Suchstrategie 2015 in **PubMed** wurde folgendermaßen durchgeführt

RCTs zur Wirksamkeit einer Eisensupplementation bei Personen ohne Anämie im Hinblick auf Müdigkeit

Schlüsselfrage: profitieren Patienten mit Müdigkeit und Eisenmangel ohne manifeste Anämie von einer Eisensubstitution?

P: Personen ohne Anämie	(non-anaemic[tiab] OR nonanemic[tiab])
I: Eisensupplementation	(Iron/deficiency[MESH] OR Iron[ti])
K: Placebo, andere	
O: Müdigkeit	
Design: RCT SR, Meta-Analyse	(randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))
Publikationstyp	(Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])
Limits:	**(hasabstract[text] AND ("2010/10/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND (English[lang] OR German[lang]))**

1. Suchstrang: RCTs seit 2010
   (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))
   AND
   (Iron/deficiency[MESH] OR Iron[ti])
   AND
   (hasabstract[text] AND ("2010/10/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND (English[lang] OR German[lang]))
2. Suchstrang:
   Meta-Analysen/ Systematische Reviews seit 2010
   (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])
   AND
   (Iron/deficiency[MESH] OR Iron[ti])
   AND
   (hasabstract[text] AND ("2010/10/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND (English[lang] OR German[lang]))

Ergebnis der Suche (28.07.2015)

History — Download history | Clear history

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#1	Add	Search **(randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])) AND (Iron/deficiency[MESH] OR Iron[ti]) AND (hasabstract[text] AND ("2010/10/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND (English[lang] OR German[lang]))**	351	06:38:15
#4	Add	Search **(Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND (Iron/deficiency[MESH] OR Iron[ti]) AND (hasabstract[text] AND ("2010/10/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND (English[lang] OR German[lang]))**	164	06:33:25

#1nach Abzug Duplikate (n=12): n=339

Davon 21 Volltexte durchgesehen. Bei 164 Metaanalysen 16 Volltexte durchgesehen

Ausgeschlossen alle Arbeiten über Kinder, Eisenüberladung, Anämie. Eingeschlossen Studien zum Eisenmangel ohne manifeste Anämie und outcome Müdigkeit/Leistungsfähigkeit.

Cochrane: iron im Titel: Zugriff am 19.8.2015

http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search

7 Reviews zur Eisengabe in Schwangerschaft oder postpartal, 6 bei Kindern, 1 bei Blutspendern, 1 bei RLS, 1 bei Malaria, 2 bei Niereninsufizienz/renaler Anämie, 7 zu Eisenüberladung.Verblieben:
Intermittent iron supplementation for reducing anaemia and its associated impairments in menstruating women 2011

1. Ana C Fernández-Gaxiola[1],
2. Luz Maria De-Regil[2,*]

DOI: 10.1002/14651858.CD009218.pub2

Intermittent iron supplementation in menstruating women is a feasible intervention in settings where daily supplementation is likely to be unsuccessful or not possible. In comparison with daily supplementation, the provision of iron supplements intermittently is less effective in preventing or controlling anaemia. More information is needed on morbidity (including malaria outcomes), side effects, work performance, economic productivity, depression and adherence to the intervention

In der Evidenztabelle werden weitere Studien, die bei dort genannten Metaanalysen enthalten sind, nicht erwähnt.

Gelb unterlegt sind diejenigen Studien, die Eingang in die Leitlinie 2011 in den Kapiteln zu Anämie/Eisenmangel gefunden haben. Blau unterlegt die Studien aus der Recherche 2015:

Autor	**Jahr**	**Land**	**Studien-typ**	**Population**	**Studien-anzahl/ Anzahl Pat.**	**Intervention**	**Studienend-punkte**	**Effekt auf Studienend-punkte**	**Evidenz-grad der Einzels-tudien**	**Kommen-tar**
JP Mc Clung et al (45)	2009	USA	RCT, dop-pelblind	Soldatinnen im Basistrain-ing	219	100 mg Eisensulfat vs Placebo (aber dadurch verschied. Stuhlfarbe) über 8 Wochen. Aus-schluss, falls Hb<12,0 und Eisensubstitution verordnet wurde	Laufzeit über 2 Meilen, Stim-mung (Score), Ei-senstatus	Besser: Laufzeit, höhere Eisenspeicher in Inter-ventionsgruppe vs Pla-cebo bei vorherigem Ei-senmangel, beide bessere Stimmung, weniger Mik-rozytose nur IG: Kraft (vigor) +	Ib	Nicht über-tragbar, Müdigkeit fehlt
B.Zim-mermann et al (46)	2004	Nord-Marok ko (ru-ral)	RCT, dop-pelblind	6-15 Jahre alt mit Joddefizit	158	Fortifikation von Salz mit Jod/Jod +Eisen (ca 18mg/d) 10 Monate lang	BB, Fe-Status, SD-Größe, Zink, CRP, Größe, Ge-wicht	IG: Fe-Mangel-Anämie-rate sinkt von 30 auf 5% P<0,001), beide geringe-res SD-Volumen. IG: Zinkspiegel sinkt	Ib	Kinder in Mangelsit-uation
LR.Zach-arski et al (47)	2007	USA	RCT, ein-fachblind	PAVK. Stabil und mind. Stad. II	1277	Aderlass alle 6 Monate mit Reduktion Ferritin-Spiegel bis auf 25ng/ml	Gesamt-Mortali-tät, Kardio-und cerebro-vaskuläre Ereignisse	Keine. Günstiger Effekt nur bei Subgruppe Rau-cher und jüngeren Pati-enten (43-61J)	IIa	Eisen-Sen-kung ohne neg. Effekt
LE.Mur-ray-Kolb, JL.Beard (48)	2007	USA	RCT, dop-pelblind, stratifiziert nach Fe-Status	Gesunde eng-lischsprachige Frauen 18-35 J. über Flyer/ Presse, Hb ab 105g/l	43 CN 73 ID 34 IDA Ca ¼ dropout/ Subgr.	60 mg Fe nüchtern vs. Placebo Tbl, 16 Wo-chen lang	Kognition (Test). Kontrolle Eisen-status, Hb	Verbesserung korreliert mit Ferritin-anstieg (Kognition) bzw. Hb-An-stieg (Geschwindigkeit)	Ib	Müdigkeit kein End-punkt, aber indir. Hin-weis

Autor	Jahr	Land	Studien-typ	Population	Studien-anzahl/ Anzahl Pat.	Intervention	Studienend-punkte	Effekt auf Studienend-punkte	Evidenz-grad der Einzels-tudien	Kommen-tar
E.Rimon et al (49)	2005	Israel	RCT	Patienten ab 80 Jahren mit Eisenmange-lanämie	90	15 oder 50 mg Fe flüs-sig oder 150mg Tbl. 60 Tage lang	Hb und Ferritin, Nebenwirkungen	Gleicher Hb-Anstieg, alle Gruppen, mehr Ne-benwirkungen bei hoher Dosis	IIb	>80J: FE besser niedrig do-sieren
M.Zil-berman et al (50)	2007	Israel	Konseku-tiv: Fallserie	Herzinsuffizi-enz und Hb<12,0. Ziel Hb > 13,0	83, mit Sub-gruppe: 37	Erythropoietin und Ei-sen iv 3 Monate	Sekundär: Besse-rung schlafbezo-gene Atmungsstö-rungen bei Sub-gruppe (37 Patien-ten), Schläftigkeit	Besserung Schlafskala: 9,4(s6,2) auf 6,0 (s5,0) , NYHA-Stad. Ebenfalls sowie O2-Sättigung nachts ua Parameter, pos Korrelation mit Hb-An-stieg	III	Cave we-gen Eryth-ropoietin-NW, wie aus and. Studien be-kannt
H.Cine-mre et al (51)	2009	Türkei	RCT	Eisenmangel-anämie plus subklin. Hypo-thyreose	51	240 mg Fe/d vs 240 mg Fe/d plus 75µg T4	Hb, Fe, TSH und andere Laborpa-rameter	Stärkerer Hb-Anstieg und anderer Parameter in FE/Thyroxin-Gruppe	Nur Sur-rogatpa-rameter	
L.Harvey et al (52)	2007	Großbr itan-nien	RCT, ein-fachblind	Schwangere	13	100mg Fe/Placebo ab 16. Schwangerschafts-woche bis Geburt	Zinkabsorption	kein Einfluss durch FE-Gabe, Anstieg im Ver-lauf der Schwangerschaft	Müdigkei t nicht erfasst	
Péneau et al (53)	2008	Frank-reich	Kohorte	35-60 Jahre	4358 über 2 Jahre	Sekundärauswertung Placeboarm ohne Supp-lemente eines RCT	Korrelation Er-nährung und Hb bzw. Ferritin	Assoziation faserarme FJV/ Vitamin C-reiche FJV mit Hb. Nur prä-menopausale Frauen auch mit Ferritin	IIb aber nur bezo-gen auf BB	Gesunde Ernährung auch für Hb günstig
Verdon et al (54)	2003	Schwei z (W)	RCT, blind	Frauen 18-55 Jahre	144 über 4 Wochen	80mg/d orales Eisen-sulfat (E) / Placebo (P)	Müdigkeit (visuelle Skala)	Um 0,95, KI 0,32-1,62 stärkere Reduktion in Ei-sen-Gruppe bei Ausgang 6,37 (E)/ 6,46 (P), Profit nur bei Ferritin ≤ 50µg/l	Ib	Wg. Stuhl-farbe Pat-Seite un verblindet

Autor	Jahr	Land	Studien-typ	Population	Studien-anzahl/ Anzahl Pat.	Intervention	Studienend-punkte	Effekt auf Studienend-punkte	Evidenz-grad der Einzels-tudien	Kommen-tar
Brownlie et al (55-56)	2002 + 2004	USA	RCT	Untrainierte Frauen mit ID, 18-33 J.	41 über 6 Wochen	Ergometertraining über 4 Wo und 6 Wo 2x 50 mg Eisensulfat/Placebo	Maximale aerobe Kapazität und Eisenstatus	Verum: Ferritin stieg bei unverändertem Hb, Verbesserung aerobe Kapazität bei substituiertem FE-Mangel bes. ausgeprägt	Ib, aber Müdigkeit nicht erfasst	Wg. Stuhlfarbe Pat-Seite un verblindet
Ballin et al (57)	1992	Israel	Querschnitt und RCT	Mädchen 16-17 J. einer Oberschule	222, 59 dann in RCT	Syrup mit 100mg Fe/ Placebo über 2 Monate	Fragebogen (Müdigkeit, Mattigkeit usw., Fitnesstest und Laborparameter (bes Eisenstatus, Hb))	Nur Konzentrationsfähigkeit war mit Eisenstatus korreliert, Intervention verbesserte diese, dazu Mattigkeit und Stimmung	IIb und Ib	Multiple Tests, Müdigkeit nicht verbessert
Mansson et al (58)	2005	Schweden	Querschnitt und unkontrollierte Intervention	Schüler/innen 16-19 J.	339, 127 mit Intervention	Intervention mit 80% derjenigen mit Eisenmangel: 100mg Fe über 3 Monate	Häufigkeit eisenmangelassoziierter Symptome (30 Fragen) und Lebensqualität	12% mit Eisenmangel, 61% mind. 1 auffälliger Wert, Korr FE-Mangel nur mit Schwindel, Intervention reduziert Schwindel, ua, nicht Müdigkeit	IIb und IIa	
Duport et al (59)	2003	Frankreich	Kohorte	35-60 J, 2/3 Frauen	12735	Querschnitt und Follow up über 8 Jahre	Lebensqualität, verschiedene Erkrankungen und Symptome	Keine Korrelationen mit Eisenmangel, nur bei schwerem Eisenmangel vermindert kognitive Störungen	PI	Müdigkeit nicht explizit erfasst
Patterson et al (60)	2000	Australien	Kohorten	Frauen 45-50 Frauen 18-23	12328 14726	Beobachtung 2 Jahre Alle: Querschnitt	Selbst berichteter Eisenmangel und Lebensqualität mit etlichen Items	Korrelation Eisenmangel mit konstanter Müdigkeit und den global-scores	PII	bias, da nur berichteter Mangel: Müde lassen sich

Autor	Jahr	Land	Studien-typ	Population	Studien-anzahl/ Anzahl Pat.	Intervention	Studienend-punkte	Effekt auf Studienend-punkte	Evidenz-grad der Einzels-tudien	Kommen-tar
										viel häufi-ger testen
Patterson et al (61)	2001	Aus-tralien	RCT	Frauen mit (44) und ohne (22) Ei-senmangel		105mg Fe/ eisenreiche Ernährung, 12 Wo bei Fe-mangel, 6 M. Nach-beobachtung	SF 36, Müdigkeitsskala	Schlechtere Werte bei Fe-Mangel, Verbesse-rung durch Intervention (gleich)	IIa	Keine Ver-blindung. Placebo-effekt?
Beutler et al (62)	1959	USA	RCT, crossover nach 3 M und 1 M Pause	stabil müde, sonst gesunde Frauen in Uni-Ambulanz, Hb ≥12g/l	35 mit +30 ohne Kno-chen-marks-untersu-chung	100mg Fe/Wismut	Hb, Fragebogen im Verlauf, Eisen-status incl Kno-chenmarksunter-suchung am An-fang	Hb-Anstieg nur bei star-kem Eisenmangel und FE-Gabe, alle haben Symptomverbesserung unter Placebo und FE, aber bei Eisenmangel im Trend stärkere Verbesse-rung (13 vs 5) unter FE-Substitution ohne Korre-lation zu verändertem Hb	Ib	Gute Ver-blindung, da auch Wismut Stuhl dun-kel färbt
Morrow et al (63)	1968	UK	RCT, crossover, je 3 M	Symptome (80% sehr müde) und Ei-senmangel, Hb 11,7-13,1g/l	22, 15-63 J.	180mg Fe-Sulfat/ Wis-mut-Subcarbonat	Symptomfragebo-gen, Hb	Verum- und Place-bogruppe verbesserten sich gleichermaßen bei Symptomen, Hb-Anstieg nur während FE-Gabe	Ib	Gute Ver-blindung und Methodik
Knottne-rus et al (64)	1986	Nieder-lande	Fall-Kontrolle in Haus-arztpraxis	Pat mit erst-malig berich-teter Müdig-keit und Indi-kationsstel-lung einer Hb-Untersuchung	132 (F) und 101 (K) Frauen, 42 (F) und 47 (K) Männer	keine	Symptomfragebo-gen, Hb Kontr: nächster Pat mit gleichem Alter und Ge-schlecht ohne sol-che Beschwerden, aber mit neuem	Gleiche Hb-Werte bei Fällen und Kontrollen, nur wenige mit schwerer Anämie waren in Studie eingeschlossen, keine mit Hb<7,5	DII	Ausschluss Pat. mit Ei-sensubsti-tution (in 1J) oder klarer Ur-sache von Müdigkeit

Autor	Jahr	Land	Studien-typ	Population	Studien-anzahl/ Anzahl Pat.	Intervention	Studienend-punkte	Effekt auf Studienend-punkte	Evidenz-grad der Einzels-tudien	Kommen-tar
				durch Haus-arzt			Konsultationsan-lass			
Elwood et al (65)	1969	UK	a) Bevöl-kerungs-querschnitt b) RCT c) RCT	a) Frauen, 20-64 J b) Hb80-120g/l ohne Eisengabe c) Hb>134g/l und müde	a) 880 b) 90 c) 58	a) Querschnitt mit Kor-relationen b+c) Eisencarbonat vs Placebo für 8 Wo	5-teilige Müdig-keitsskala, Frage-bogen, Hb	a) Keine Korrelation zwischen Hb und Müdig-keit, lediglich Palpitatio-nen bei hohem Hb ge-häuft b+c) keine Unterschiede zu Placebo, beide wenige müde zu T2	DI TIb	
Wood, Elwood (66)	1966	UK	Bevölker-ungs-querschnitt	15-74 J	130 M 165F	Querschnitt mit Korre-lationskoeffizienten	Fragebogen incl Müdigkeit 4-stu-fig, rotes Blutbild	Keine Korrelation Hb o-der Hb-Beladung mit Müdigkeit	DI	Nur 8 mit Hb<10
Len-nartson et al (67)	1979	Schwe-den: Göte-borg	repräsenta-tive Popu-lations-stichprobe	Alle Frauen. Vergleich Hb< 120g/l (82= 5,5%) vs üb-rige	1462 Frauen,3 8-60 J	Anämieursache über-wiegend Eisenmangel	Frage nach Müdigkeit für mind 1 Mon in letzten 6 Mon, Schlafgewohnhei-ten, Kopfschmerz, körperliche Akti-vität, arbeitsunfä-hig	Keine Unterschiede zwi-schen Frauen mit und ohne Anämie	DI	überwie-gend leichte Anämie
Savage, Linden-baum (68)	1983	USA (NY)	Alle mit perniciöser Anämie in med. Zentrum	Aufarbeitung Patientenun-terlagen	333, davon 36 mit Rückfäll en	Substitution, teils Non-Compliance	Beobachtung The-rapieunterbre-chung und Diag-nose erneuter Anämie	36 mit Therapieunterbre-chung, 1/3 blieben für > 2 Jahre unerkannt	DII	Lockere Beziehung zu Müdigkeit

Autor	Jahr	Land	Studien-typ	Population	Studien-anzahl/ Anzahl Pat.	Intervention	Studienend-punkte	Effekt auf Studienend-punkte	Evidenz-grad der Einzels-tudien	Kommen-tar
Anker et al (69)	2009	11, ua Deutschland	RCT (Verum/Placebo= 2/1)	Herzinsuff. NYHA 2-3, Hb 95-135 g/l, Ferritin <100µg bzw Transferrin-Sättigung <20%	304 + 155, 67±11J alt	1x/Wo ca 200mg Eisencarboxymaltose iv, entsprechend Mangel, dann alle 4 Wochen/Placebo in schwarzer Spritze	Selbst berichteter Globalindex und NYHA.Klasse n. 24 Wo; 6min Gehtest, EQ5D, Lebensqualität	50% vs 28% der Pat besserer Globalindex (OR 2,51: 1,75-3,61), auch NYHA-Klasse und Gehtest besser unter Verum, unabhängig, ob ID oder IDA vorlag	Ib	Müdigkeit wurde nicht explizit erfasst
Andreeva	2013	Frankreich	Kohorte	Prospektiv, 13 Jahre	1539 men, 1431 pre-/perimenopausal, 962 postmenopausal women	Boebachtung	Korrelation Kognition mit Hb, Ferritin bei Baseline	Keine Korrelation bei Männern,keine mit Ausgangs Hb, aber Cognition um so besser, je höher Eingangsferritin war	PI	Müdigkeit wurde nicht erfasst
Avni	2012	westlich	Metaanalyse	Patienten mit Herzinduffizienz und Eisenmangel	370. Kontrollen: 224	iv-Eisengabe	Lebensqualität, NYHA-Status. Nebenwirkungen, CRP, Hb..	Verbesserung Lebensqualität und Herzinsuffizienz. Hb unverändert	TIa	Konsistente Befunde bei Eisenmangel
Bao	2012	weltweit	Syst. review	diverse	460 Studien	Ermittlung Korrelation Eisenspeicher mit Diabtes Typ 2	Diabeteshäufigkeit	Eisenüberladung ist mit gehäufter Diabetes-Erkrankung korreliert, kein Effekt bei Substitution	PIa	Eisenüberladungist zu vermeiden
Blanton	2014	USA	RCT	Junge Frauen	43	Eiweißreiches lunch: mit bzw. ohne beef	Kognition	In beiden Gruppen Verbesserung Kognition und Eisenstatus, kein Unterschied zwischen beiden	TIIa	Müdigkeit wurde nicht erfasst.
Burden	2014	UK	Metaanalyse	Ausdauer-sportler mit	17 Studien	Eisensubstitution	Vo2max, Blutparameter	Moderate Verbesserung-der	TIa	Betrifft nur sportliche

Autor	Jahr	Land	Studien-typ	Population	Studien-anzahl/ Anzahl Pat.	Intervention	Studienend-punkte	Effekt auf Studienend-punkte	Evidenz-grad der Einzels-tudien	Kommen-tar
				Eisenmangel ohne Anämie				Ausdauerleistungsfähig-keit, insbesondere bei Therapiedauer > 80 Tage		Leistungs-fähigkeit, Müdigkeit wurde nicht erfasst
Cantor Und Mc Donagh	2015	Allg.	Metaanalys e, Empfeh-lung US Preventive Task force	Schwangere Frauen mit Ei-senmangel und normalem Hb	11 Studien	Eisensubstitution	Health outcomes von Mutter und Kind, div. La-borparameter	Inkonsistent bei health outcomes, Verbesserung Blutparameter	TIa	Müdigkeit wurde nicht systema-tisch erfasst
CWHO Guide-line	2011	Allg.	Leitlinie			Empfehlungen zur Ei-sensupplenmentierung bei menstruierenden Frauen	Müdigkeit nicht erwähnt			
Favrat	2014	Europa	RCT	Müde menst-ruierende Frauen mir Ferritin < 15µg/l oder <50µg/l und Transferin-sät-tigung <20% + Hb ≥ 115g/l	290	Einmalige Infusion Ei-sencarboxymaltose	Müdigkeit, Le-bensqualität, Kog-nition, Blutwerte	Verum/Placebo: Verbes-serung Müdigkeit OR 1.68, 95%CI 1.05–2.70; p = 0.03). Ebenfalls Verbe-serung der anderen Pa-rameter stärker bei Ver-umgruppe	TIb	Sauber ver-blindete Studie ohne wesentliche Verzer-rungsfakto-ren
Greig	2013	allg	Syst re-view	prämenopau-sale Frauen mit Eisenman-gel (child bea-ring age)	3 Studien bis 2011 erfasst	Eisengabe bei Eisen-mangel	Müdigkeit	Besserung bei 2, kein Ef-fekt bei 1 Studie	TIa	Keine ganz konsisten-ten Ergeb-nisse, eher niedrige

Autor	Jahr	Land	Studien-typ	Population	Studien-anzahl/ Anzahl Pat.	Intervention	Studienend-punkte	Effekt auf Studienend-punkte	Evidenz-grad der Einzels-tudien	Kommen-tar
										Studien-qualität
Klip	2013	allg	Gepoolte Kohorten	Pat. mit Herz-insuffizienz	1506 Pat.	keine	Häufigkeit Eisen-mangel und Anä-mie, Prognose	50% haben Eisenmangel, Pat. mit Eisenmangel ha-ben schlechtere Pronose, auch schlechter als sol-che mit erniedrigtem Hb	PIIa	Beobach-tung mit Korrela-tion, keine Kausalität nachgewie-sen
Krayenb ühl	2011	Schwei z	RCT	Müde prä-menopausale Frauen mit Feritin < 50µg/l und Hb > 120g/l	90	Infusion Eisenhydroxid	Müdigkeit und Ei-senstatus nach 6 und 12 Wochen	Tendentielle aber nicht signifikane Besserung der Müdigkeit bei Ge-samtgruppe, aber signifi-kant bei Subgruppe mit Feritin < 15µg/l	TIIb	Kleine Stu-die, sau-bere Me-thodik
Lomagno	2014	allg	Syst. re-view	Frauen im re-produktiven Alter	11+3 Studien	Eisen- bzw. Zinksupp-lementierung	Kognition und Stimmung	Verbesserung Kognition durch Substitution bei Ei-senmangel, auch ohne Anämie, Hinweise auf Stimmungsverbesserung bei Substitution von Zink-mangel	TIa	Müdigkeit nicht er-fasst
Mc Ar-thur	2012	Aus-tralien	RCT	Junge Frauen	65	Schweinefleisch-Mahl-zeiten/ Eisensubstitu-tion/ Kontrollgruppe für 12 Wochen	Wohlbefinden, Schmerzen, Fe, Zink, B-Vitamine	Leichte Verbesserung Wohlbefinden, insbeson-dere weniger Schmerzen bei Schweinefleisch-Gruppe, verbesserte Vi-talität ei Substitutions-gruppe	TIb	Kleine Stu-die, Müdig-keit nicht erfasst

Autor	Jahr	Land	Studien-typ	Population	Studien-anzahl/ Anzahl Pat.	Intervention	Studienend-punkte	Effekt auf Studienend-punkte	Evidenz-grad der Einzels-tudien	Kommen-tar
Nagata	2012	17 Länder	Metasynthese qualitativer Studien	Frauen im reproduktiven Alter	12 Studien	keine	Subjeltive Sicht			Soziale Aspekte sind wichtig bei den empfehlungen zur Eisenversorgung weltweit
Pasricha	2014	weltweit	Metaanalyse	Frauen im reproduktiven Alter	22 Studien	Eisensupplementierung, meist ohne nachgewiesene Anämie	Vo2 max und submaximale Leistungsfähigkeit	Verbesserung der Leistungsfähigkei: Vo2max: MD: 0.11 L/min; 95% CI: 0.03, 0.20; P = 0.01 Puls bei submax Belastung: (MD: 24.05 beats per minute; 95% CI: 27.25, 20.85; P = 0.01	TIa	Nur 3 mit guter methodischer Qualität, Müdigkeit nicht erfasst
Ponikowski	2014	Europa	RCT	Patienten mit Herzinsuffizienz und Transferrinsättigung <20%	304	500-2000mg Eisencaroxymaltose iv in ersten 6 Wo, dann alle 3 Monate 500mg, falls weiter Eisenmangel vs NaCl-Infusion	6 min Gehtest. Sekundäre: ua Müdigkeit über 52 Wochen	Verbesserung Müdigkeit um 0,6 Standardeinheiten (p < 0,002) Ebenso allg Leistungsfähigkeit, kein Einfluss auf Mortalität oder Nebenwirkunen	TIb	Saubere Verblindung und Methodik
Vaucher	2012	Frankreich	RCT	Müde menstruierende Frauen mit Feritin < 50µg/l und Hb>12,0g/dl	198	80 mg Eisensulfat tgl oral vs Placebo	Müdigkeit	Verbesserung des Scores in Verumgruppe: 48%, Placebo: 29% (-20%, CI -35bis -3, p = 0,02). Kein Effekt auf Depression, Angst, Lebensqualitätsindex. Hb stieg an.	TIIa	Wegen Stuhlverfärbung nur in Verumgruppe keine suffiziente Verblindung

Autor	Jahr	Land	Studien-typ	Population	Studien-anzahl/ Anzahl Pat.	Intervention	Studienend-punkte	Effekt auf Studienend-punkte	Evidenz-grad der Einzels-tudien	Kommen-tar
Waldvo-gel	2012	Schwei z	RCT	Frauen 18-50J alt 1 Wo nach Blutspende mit Ferritin < 30µg/l, Hb> 12,0g/dl	154	4 Wochen lang 80 mg /d Eisensulfat oral vs Placebo	Müdigkeit, Blut-werte,aerobe Leis-tungsfähigkeit, Stimmung, Le-bensqualität	Hb und Ferritin stiegen signifikant, keine Verän-derung beim Müdigkeits-score und den anderen Parametern, Compliance und Nebenwirkungen gleich in beiden Gruppen	TIIa	Probandin-nen klagten nicht über Müdigkeit, Verblin-dung s.o.

Legende: BB: Blutbild; Fe: Eisen; SD: Schilddrüse; PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; Hb: Hämoglobin; ID: 2 Eisenparameter weisen auf Mangel und Hb mind. 12.0; IDA: dasselbe und Hb< 120 g/l; CN: ohne Eisenmangel; FJV: dietary fruit, juice or vegetables; M: Männer; F: Frauen.

3. Konsensfindung

3.1 Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

3.1.1 Formale Konsensfindung: Verfahren und Durchführung

Delphi-Technik

Hierbei handelt es sich um eine mehrstufige Befragungsmethode, welche unter Experten verschiedener Fachbereiche schriftlich durchgeführt wird. Durch einen entstehenden Rückkopplungsprozess durch die Information der Teilnehmer über die Gruppenantwort wird versucht, den Gruppenmitgliedern die Möglichkeit einer Überprüfung bzw. eines Vergleichs ihrer Aussagen zu geben.

Ablauf

- Einholen der Beiträge schriftlich und anonymisiert mittels strukturierter Fragebögen
- Zusammenfassung der Beiträge und Rückmeldung an die Gruppe
- Fortführung der Befragungsrunden bis zum Erreichen einer Gruppenantwort (Konsens oder begründeter Dissens)

Innerhalb von 2 Runden konnte zu jeder Empfehlungen mind. ein Konsens mit 75% Zustimmung erzielt werden. Die Protokolle der Delphirunden sind bei der Koordinatorin bzw. in der Geschäftsstelle der DEGAM hinterlegt.

Der **Anamnesebogen, Patientenversion und Kurzfassung** wurde entsprechend den Ergebnissen der erneuten Literaturrecherche und der Überarbeitungen der Leitlinie angepasst und im Layout leicht verändert (siehe http://www.degam.de/degam-leitlinien-379.html)

4. Externe Begutachtung und Verabschiedung

4.1 Pilottestung

Durchführung des Paneltests erfolgte nur für die Ursprungsversion der Leitlinie, da die Recherchen keine gravierenden neuen Erkenntnisse erbrachten, die eine komplette Neufassung der Leitlinie erfordert hätten.

4.2 Externe Begutachtung

4.2.1 Rückmeldung der Paten November 2016

Dr. Michael Becker: der Entwurf zur Aktualisierung der Leitlinie Müdigkeit findet meine Zustimmung. Gut finde ich die Praxisnähe und den Verzicht auf weitreichende zusätzliche somatische Abklärung, wo immer auch möglich.
Auch das strittige Thema fatigue finde ich ausreichend bearbeitet. Auf die Einwände der Interessengruppe wurde eingegangen. Allerdings wurde auch klar dargestellt, dass sich diese nicht überzeugend wissenschaftlich belegen lassen.
Konkrete wesentliche Verbesserungsschläge habe ich zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine.

Dr. Martin Beyer

Redaktionelle Hinweise: werden übernommen- danke (s. Änderungsmodus)

Ursachen.. (Kapitel 2.2): Die Argumentation hier umfaßt doch grundsätzlich drei Fragestellungen (und Folgerungen)

1) Müdigkeit als Schlüsselsymptom einer anderen Erkrankung (z.B. Malignom – es lohnt sich [oder auch nicht], dem Symptom Müdigkeit nachzuspüren, um diese andere bedeutende Störung zu entdecken)
2) Eine andere Störung als Ursache von Müdigkeit (es lohnt sich, oder nicht, die ursächliche Störung zu erkennen, zumindest um eine Erklärung für die Müdigkeit zu haben
3) Die ursächliche Störung zu behandeln, weil man dadurch die Müdigkeit lindern kann – oder auch nicht.

Jede der Fragestellungen erfordert etwas unterschiedliche Studienevidenz (vom S- oder D- oder P-Typ)

Ist das hier in allen der Unterkapitel von 2.2.x optimal gelungen?

Antwort der Autoren: das ist sicher nicht optimal gelungen- wir haben das in den Evidenztabellen allerdings berücksichtigt. Bei der primären Suchstrategie gab es diese Unterteilung nicht sondern dann nur im Duktus der Empfehlungen zur weiteren Vorgehensweise. Wir möchten daher nicht alles nochmal aufrollen.

2.2.2. bei Hinweis auf funktionelle Syndrome: Verweis auf und Abgleich mit relevanter LL

Wird aufgenommen durch folgende Passage: (50). Zum Umgang mit funktionellen Störungen und spezifischen Krankheitsbildern sei auf die entsprechenden Leitlinien und Manuale verwiesen, insbesondere das Manual zum Umgang mit Angststörungen in der Hausarztpraxis: http://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-Anwenderversionen/DEGAM%20Manual_Hausaerztliche%20Versorgung_Angststoerungen_06%2008%202016.pdf

Kommentar bei Literaturstelle 63: Verweis auf und Abgleich mit relevanter LL (gibt bisher Hinweise in der LL Psychoonkologie (http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/) gesonderte LL dazu ist wohl in Arbeit

Wurde umgesetzt: Hier sei auf die kurz vor dem Abschluss stehende Leitlinie zur supportiven Tumortherapie verwiesen: http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Supportive-Therapie.95.0.html sowie auf die Leitlinie zur Psychoonkologie: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-051OLm_S3_Psychoonkologische_Beratung_Behandlung_2014-01.pdf

2.2.4.2: Verweis auf und Abgleich mit relevanter LL (DEGAM 2016)

Wird angebracht: Details und konkrete Empfehlungenfinden sich in der neuen DEGAM-Leitlinie erhöhter TSH-Wert in der Hausarztpraxis (Link einfügen, sobald sie auf Homepage steht).

Kapitel **Therapeutische Beeinflussbarkeit der begleitenden Müdigkeit bei chronischen somatischen Erkrankungen**

Dekonditionoierungsspirale ist an dieser Stelle noch nicht erklärt

Am Satzende wurde auf 3.4. hingewiesen, wo das erklärt wird, zusätzlich Hinweis auf Patientenflyer.

COPD: Verweis auf und Abgleich mit relevanter LL sowie: Herzinsuffizienz Verweis auf und Abgleich mit relevanter LL (NVL, Muth 2006), dass bei Tumorerkrankungen. Auch Hinweis zu neuen Insomnie-Leitlinie und der zu schlafbezogenen Atmungsstörungen habe ich eingefügt.

Ist jetzt eingefügt

Passage Sildenafil verbessert zwar die hämodynamischen Parameter bei Herzinsuffizienz-Patienten mit reduzierter Auswurffraktion, nicht jedoch die subjektiven Beschwerden Kurzatmigkeit und Müdigkeit : Ist das a) richtig (nach LL) und b) gehört das in eine Müdigkeits-LL?

Möchten wir so belassen s Literaturhinweis und wegen Alltagsrelevanz und widerspricht auch nicht der NVL.

Blutdruckanhebende Mittel: stehen doch auf Negativliste?

Hinweis wurde aufgenommen

Patienteninformationen sollten am Schluss aktualisiert werden.

3.5: Positiver Verweis auf LL 'Nicht-erholsamer Schlaf' gerechtfertigt und ggf. Zitat einiger Empfehlungen von dort? LL 'Schlafapnoe' prüfen?
Wir haben jetzt weiter oben darauf verwiesen- hier nicht noch einmal

Seltene Erkrankungen Borelliose: Viel schlimmer ist doch das Post-Borreliose-Syndrom ohne eindeutige Serologie. Weiß M.Freitag da mehr?
Wir verweisen auf Leitlinie

3.7.1. CFS: Grundsätzlich bin ich mit diesem Kapitel völlig zufrieden.
Möchten wir nicht weiter vertiefen
3.7.4.

Hat eigentlich die T.Chalmers-Gruppe, auf deren Manual wir uns 2001 stark bezogen hatten, seitdem keine weiteren Studien (außer dem Coch Review) gemacht?
Ich habe jetzt noch 2 neuere Cochrane-Reviews eingefügt, die auch im Methodenreport genannt sind und zu dem gleichen Ergebnis gekommen sind.
Selbsthilfegruppe hat mir lange Liste neuer Literatur geschickt- da war nichts dabei, was uns im Kontext dieser Leitlinie weiterhilft. Es gibt jetzt noch einen erläuternden Satz am Ende des Abschnitts.

Konsensustreffen: Bisher das von 2011
Habe ich eingefügt

4.1. Die Abschnitte 4.1 bis 5.2. bringen außerordentlich starke Argumente – auf sie sollte in den Kapiteln 2 und 3 stärker verwiesen werden, weil sie sonst hinter der Kurzfassung 'verschwinden'
Bei 2.7.7. und 3.3. wurden entsprechende Hinweise eingefügt.

5.3. Blutbild: Das bestätigen übrigens Fehlerberichte aus Jeder-fehler-zählt: ist häufig symptomlos

5.4.: bei affektiven Störungen resultiert (363–365). Speziell beim CFS Hier ist aber syntaktisch nahegelegt, daß CFS eine affektive Störung sei?

Stimmt, wurde von uns nicht intendiert und daher umformuliert und ein erklärender Satz beigefügt.

<u>Prof. Guido Schmiemann</u>

Zum Methodenreport: Ich würde vorschlagen diesen Absatz (gemeint sind die neuen Schlüsselfragen) stärker herauszustellen (Kasten /eigener Unterpunkt/ Aufnahme in das Inhaltsverzeichnis). War die Bedeutung eines Eisenmangels keine eigene Schlüsselfrage? (wg der zusätzl Literatursuche)- dies ist tatsächlichder Fall und wurde im späteren Text auch entsprechend genannt.

Vorschlag wird aufgegriffen.

Publikation Stadje genauer bezeichnen: ist erfolgt durch Hinweis auf alpahbetisches Literaturverzeichnis, außerdem ist der Link zur zwischenzeitlich erschienenen Publikation angebracht worden.

Leitlinienbezug bei Medikamentennebenwirkungen: wurde spezifiziert (NVL unipolare Depression) und auf neue Version hingewiesen

Hinweis zur Nachrecherche

2011 ist zutreffend

Weitere redaktionelle Hinweise auch zu der Langfassung wurden aufgegriffen (siehe Änderungsmodus)

Langfassung 3.1.bei Schlafstörungen: Evtl hier ein Verweis auf standardisierte Testinstrumente wie hier bsp. Den Berliner Schlaffragebogen

Im Kontext der Müdigkeit ist das unzureichend evaluiert, daher unsererseits keine explizite Nennung. Wir verweisen jetzt aber weiter oben auf die neue Leitlinie zu schlafbezogenen Atmungsstörungen

Hinweis auf anamnesebogen (kommt der hier):

Nehmen wir wegen besserer Lesbarkeit lieber in die Anlage (wurde auch von Michael Mühlenfeld angemahnt)

Kurzversion: Im Text werden die Transaminasen genannt, hier stehen sie in Klammern, gibt es einen Grund? Wird korrigiert

Allgemein: Eine gendergerechte Sprache wird im gesamten Dokument sehr unterschiedlich genutzt- ich plädiere für eine einheitliche Gestaltung

Müssen wir am Schluss alles durchsehen und vereinheitlichen

5.4. Orale Eisentherapie: Evtl hier der zusätzliche Hinweis. Bei einer Unverträglichkeit von Tabletten ist häufig der Einsatz von Eisen-Tropfen erfolgreich

Ist eingefügt

Herzlichen Dank für die hilfreichen Hinweise

Von den anderen Paten erhielten wir trotz verlängerter Rückmeldefrist keine Kommentare. Nachträgliche Rückmeldung von Michael Mühlenfeld: s.o. und Wunsch nach Patientenflyer (letzterer wird erst nach Abschluss des Konsensprozesses aktualisiert), sonst keine Änderungswünsche.

4.2.2 Kommentare der Ständigen Leitlinien-Kommission der DEGAM

Anschließend wurden der Leitlinienentwurf und die überarbeiteten Materialien (Kurzfassung, Patientenversion, Anamnesebogen) der Ständigen Leitlinien-Kommission vorgelegt.

Es gab folgenden Kommentar:

- auf S. 32 und auf S. 57 ist von kleinem Blutbild und Ferritin die Rede. Eine Schweizer pädiatrische Kollegin erzählte, dort würde immer nach dem - teuren - Ferritin gesucht. Ein kurzer Blick in Pubmed zeigt insbesondere eine BMJ-Arbeit: http://www.bmj.com/content/326/7399/1124.long. Die sollte eventuell doch berücksichtigt werden: Besserung von Müdigkeit bei Frauen mit Ferritinmangel ohne Anämie.

Kommentar der Leitlinienautoren: Diese Arbeit von Verdon et al wurde bereits bei dem vorausgegangenen Update diskutiert. Sie führte aus den dort sowie in der Evidenztabelle zu Eisenmangel und Müdigkeit genannten Gründen nicht zu einer grundlegenden Änderung der Empfehlung.

Komentare Günther Egidi:

Wieder eine sehr schön gewordene neue Version der Leitlinie- vielen Dank dafür!
Ihr habt zwar die Transaminasen jetzt vor die gGT gestellt. Ich würde hier für etwas mehr Genauigkeit plädieren und die Bestimmung der GPT/ALAT empfehlen: die Prävalenz der Hepatitis C liegt in Deutschland bei 400.000. Die GPT ist ein bessere Maß für einen Leberzellschaden. Patienten mit Alkoholproblemen via gGT-Erhöhung "überführen" zu wollen, halte ich für problematisch.

Kommentar der Leitlinienautoren: gGT ist dennoch in diesem Kontext eine praktisch gleichwertige Alternative: es ist der sensitivste Leberwert (s 3.5.1), der bei einer klinisch relevanten Hepatitis selten im Normbereich liegt, aber auch andere Lebererkrankungen erfasst (es geht also nicht nur um die Erkennung toxischer Einflüsse- gegen das Überführen von Alkoholikern als Hauptgrund verwahren wir uns hier)

Uringlukose ist unzuverlässig - es wird doch eh meist Blut abgenommen - also Uringlukose streichen.

Kommentar der Leitlinienautoren: ist ok, wird korrigiert

CRP ist teurer. Bei der Müdigkeit handelt es sich um einen chronischen Zustand - da brauchen wir m.e. kein Akut-Phase-Protein.

Kommentar der Leitlinienautoren: Wir brauchen einen Entzündungsparameter (CRP oder BSG) um chronisch entzündliche Erkrankungen besser erkennen zu können. Streichen dieses Parameters ist daher nicht sinnvoll. BSG ist billig, CRP auch nicht sehr teuer.

Der Fragebogen ist sehr ausführlich. Habt ihr Erfahrungen damit gesammelt, ob er von den Patienten

auch ausgefüllt wird?

Kommentar der Leitlinienautoren: Ja, hat sich in diesem Kontext als sehr hilfreich erwiesen (den Patienten zum Ausfüllen bis zur nächsten Konsultation mit nach Hause geben).

Kommentare von Frau Escales zur redaktionellen Gestaltung der Kurzfassung werden bei der Endfassung berücksichtigt- herzlichen Dank für die hilfreichen Hinweise.

Folgende Einzelpersonen haben zusätzlich durch Anregungen und Kritik zur Erarbeitung der Leitlinie beigetragen:

Zur Bestätigung der Diagnose einer Depression (Abgleich mit NVL unipolare Depression insbesondere in der Kurzfassung):

Dr. phil. Dipl. Psych. Irene Fischer, Institut für Tumor-Fatigue-Forschung, Buchklingen 19, 91448 Emskirchen, Tel. 09104-897969, www.fatigue-forschung.de, irene.fischer (at) fatigue-forschung.de

4.2.3 Selbsthilfegruppen

Nach Publikation der Leitlinie 2012 erreichte uns ein Proteststurm durch Mitglieder von CFS/ME-Selbsthilfegruppen mit überwiegend gleichlautenden Aussagen sowie teils massiven Anfeindungen. Auch zum Ende des internen Überarbeitungsprozesses 2016 gab es vermehrte Anfragen und Vorschläge.

4.3 Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften / Organisationen

Den betroffenen Fachgesellschaften und Patientenvertretungen (siehe Leitlinienreport) wurde im Rahmen eines Delphi-Verfahrens der aktualisierte Leitlinienentwurf vorgelegt und Gelegenheit zu einer Stellungnahme gegeben. Die entsprechende umgearbeitete Version wurde von der Ständigen Leitlinienkommission der DEGAM und insbesondere drei Paten kritisch überprüft, diskutiert und genehmigt und anschließend vom Präsidium der DEGAM verabschiedet.

Die Vorstände der genannten beteiligten Fachgesellschaften / Orgnisationen stimmten den Inhalten der Leitlinie zu. Die Deutsche Gesellschaft für ME/ CFS und die Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin haben der Leitlinie nicht zugestimmt und tragen die Inhalte als beteiligte Fachgesellschaft nicht mit.

Rückmeldungen in der 1. Delphi-runde und Antworten der Leitliniengruppe darauf



Deutsche Gesellschaft für
Schlafforschung und Schlafmedizin
German Sleep Society

DGSM

Korrespondenzadresse:
DGSM - Geschäftsstelle 34613 Schwalmstadt-Treysa Schimmelpfengstraße 2
☎06691/2733 ✆06691/2823 **e-mail**: DGSM-Geschaeftsstelle@t-online.de

DEGAM Bundesgeschäftsstelle

Präsidentin
Professor Dr. med. Erika Baum
Friedrichstrasse 133
10117 Berlin

26.09.2017

Stellungnahme der DGSM zur S3 Leitlinie Müdigkeit der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin

Sehr geehrte Frau Professor Baum,

die DGSM hat mit dem beiliegenden Schreiben bereits der AWMF mitgeteilt, dass wir der LL Müdigkeit der DEGAM nicht zustimmen können. Der DGSM-Vorstand hat nach erneuter Diskussion das Votum bestätigt. Wir bitten um Ihr Verständnis. Selbstverständlich sind wir weiterhin Ihrer Fachgesellschaft gegenüber in schlafmedizinischen Fragen kooperationsbereit.

Mit freundlichen Grüßen

i.V. Dr. Martina Bögel
DGSM Vorstandsreferentin

Vorsitzender:
Dr. Alfred Wiater
Kinderklinik Krankenhaus
Porz am Rhein
Urbacher Weg 19
51149 Köln
Tel. 02203 5661354
eMail: a.wiater@khporz.de

Geschäftsführende Vorsitzende:
Prof. Dr.med. Maritta Orth
Theresienkrankenhaus
Innere Medizin III
Bassermannstr. 1
68165 Mannheim
Tel. 0621-424-4541
eMail: maritta.orth@rub.de

Schriftführer:
Prof. Dr.rer.physiol. Thomas Penzel
Charité – Universitätsmedizin Berlin
CCM
Charitéplatz 1
10117 Berlin
Tel.: 030-45 05 13 022
eMail: thomas.penzel@charite.de

Schatzmeister:
Dr. Dipl.-Psych. Hans-Günter Weeß
Leiter Schlafzentrum
Pfalzklinikum
Weinstraße 100
76889 Klingenmünster
Tel. 06349-900-2182
eMail: hans-guenter.weess@pfalzklinikum.de

Bankverbindung: VR Bank HessenLand eG **BLZ** 530 932 00 **Konto** 2123 096
Gläubiger-ID: DE53ZZZ00000455012 **IBAN-Nr.: DE69** 5309 3200 0002 1230 96 **BIC:** GENODE51ALS

Obwohl der Delegierte der DGSM final der Leitlinie zustimmte, erhielten die AWMF und die DEGAM folgenden Brief:

Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin

German Sleep Society

DGSM

Korrespondenzadresse:
DGSM - Geschäftsstelle 34613 Schwalmstadt-Treysa Schimmelpfengstraße 2
☎06691/2733 ⌚06691/2823 **e-mail**: DGSM-Geschaeftsstelle@t-online.de

AWMF Geschäftsstelle Berlin
Herrn Dennis Makoschey
Birkenstrasse 67
10559 Berlin

21.08.2017

Stellungnahme der DGSM zur S3 Leitlinie Müdigkeit der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin

Sehr geehrte Damen und Herren,

die DGSM kann der Leitlinie leider aus folgendem Grund nicht zustimmen:

Aus schlafmedizinischer Sicht ist „Müdigkeit" ein physiologisches Phänomen, allenfalls eine Befindlichkeitsstörung. Schlafmedizinisch relevant ist die Schläfrigkeit im Sinne eines krankhaft gesteigerten Schlafbedürfnisses mit Auftreten von Tagesschläfrigkeit. Auch wenn Patientinnen und Patienten in der hausärztlichen Praxis über Müdigkeit berichten, ergibt sich daraus nicht die Konsequenz, Müdigkeit in Form einer Leitlinie zu bewerten. Stattdessen wäre es für die hausärztliche Praxis angemessener gewesen, in Form eines Flussdiagramms Handlungskriterien zu definieren, um sich eventuell hinter der geschilderten Beschwerde Müdigkeit verbergende krankheitsrelevante Faktoren erkennen zu können.

Mit freundlichen Grüßen

i.V. Dr. Martina Bögel
DGSM Vorstandsreferentin

Vorsitzender:
Dr. Alfred Wiater
Kinderklinik Krankenhaus
Porz am Rhein
Urbacher Weg 19
51149 Köln
Tel. 02203 5661354
eMail: a.wiater@khporz.de

Geschäftsführende Vorsitzende:
Prof. Dr.med. Maritta Orth
Theresienkrankenhaus
Innere Medizin III
Bassermannstr. 1
68165 Mannheim
Tel. 0621-424-4541
eMail: maritta.orth@rub.de

Schriftführer:
Prof. Dr.rer.physiol. Thomas Penzel
Charité – Universitätsmedizin Berlin
CCM
Charitéplatz 1
10117 Berlin
Tel.: 030-45 05 13 022
eMail: thomas.penzel@charite.de

Schatzmeister:
Dr. Dipl.-Psych. Hans-Günter Weeß
Leiter Schlafzentrum
Pfalzklinikum
Weinstraße 100
76889 Klingenmünster
Tel. 06349-900-2182
eMail: hans-guenter.weess@pfalzklinikum.de

Bankverbindung: VR Bank HessenLand eG **BLZ** 530 932 00 **Konto** 2123 096
Gläubiger-ID: DE53ZZZ00000455012 **IBAN-Nr.: DE69** 5309 3200 0002 1230 96 **BIC:** GENODE51ALS

Mit der Deutsche Gesellschaft für ME/CFS e.V. gab es ausgedehnte Schriftwechsel. Im folgenden ist die von dieser Selbsthilfegruppe zusammengefasste Darstellung aufgeführt.

17. September 2017

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für ME/CFS

Die Deutsche Gesellschaft für ME/CFS zieht sich vorzeitig aus dem Überarbeitungsprozess der Leitlinie Müdigkeit zurück. Sie sieht grundlegende Mängel im Abschnitt zu ME/CFS und im Prozess, wie die Leitlinie zustande gekommen ist, und distanziert sich hiervon.

Die methodische Kritik zielt vor allem auf die Empfehlung der Aktivierungstherapie. **Die Deutsche Gesellschaft für ME/CFS ist überzeugt, dass die aktuelle Forschungslage es nicht mehr gestattet, Aktivierungs- und Bewegungstherapien bei ME/CFS zu empfehlen.** Sie hätte es für notwendig erachtet, dies in der Leitlinie deutlicher als bisher in den Handlungsempfehlungen herauszustellen, zum Beispiel in dieser Formulierung:

Aktivierungs- und Bewegungstherapien (GET und CBT) können die Symptomatik und den Allgemeinzustand von ME/CFS-Patienten verschlechtern und sind deshalb kontraindiziert. Das Kardinalsymptom von ME/CFS ist die Post-Exertional Malaise, die Verschlechterung der Symptomatik nach körperlicher und kognitiver Anstrengung. Damit verbunden ist eine ausgeprägte Belastungsintoleranz. Viele Patienten müssen daher sehr enge Belastungsgrenzen einhalten, um keine Verschlechterung der Symptomatik zu riskieren (sog. Pacing). Das amerikanische Institute of Medicine (**IOM**, heute National Academy of Medicine) hat in seinem Bericht zu ME/CFS die Post-Exertional-Malaise als Zustandsverschlechterung aller Symptome nach körperlicher und kognitiver Belastung besonders betont, unter anderem im Namen SEID sowie in den diagnostischen Kriterien. Auch die amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (**CDC**) und die National Institutes of Health (**NIH**) haben im letzten Monat die Empfehlungen zur Aktivierungs- und Verhaltenstherapie gestrichen. Die neuen Behandlungsempfehlungen benennen symptomatische Therapien und das Vermeiden von „Push-and-Crash"-Zyklen (sog. Pacing).

Das Autorenteam der DEGAM verkennt diesen Umstand und isoliert sich international mit seinen Handlungsempfehlungen. Die Deutsche Gesellschaft für ME/CFS muss sich davon entschieden distanzieren.

Deutsche Gesellschaft für MECFS e.V. 1

Inhaltsverzeichnis

1. Distanzierung zur Leitlinie Müdigkeit 2
1.1 Inhaltliche und methodische Unzulänglichkeit des Kapitels „Chronisches Müdigkeitssyndrom (CFS)" 2
1.2 Verletzung der Regularien von AWMF und DEGAM im Überarbeitungsprozess 3
2. Auseinandersetzung während der LL-Konsultation 4
2.1 Empfehlung und Standpunkt der Deutschen Gesellschaft für ME/CFS zur Konsultationsfassung der S3-Leitlinie Müdigkeit *(wie eingereicht am 17.04.2017)* .. 4
2.2 Ausführliche Kommentierung des Hintergrundtextes sowie der Kernaussagen der Konsultationsfassung der S3 LL-Müdigkeit *(wie eingereicht am 17.04.2017)* 8
2.3 Detaillierte methodische Kritik 25

Deutsche Gesellschaft für MECFS e.V. 2

1. Distanzierung zur Leitlinie Müdigkeit

Die Deutsche Gesellschaft für ME/CFS distanziert sich vom Inhalt der Leitlinie Müdigkeit – im Besonderen vom Kapitel „Chronisches Müdigkeitssyndrom (CFS)". Während der Konsultationsphase hat die Deutsche Gesellschaft für ME/CFS mehrmals auf die methodischen und inhaltlichen Unzulänglichkeiten dieses Kapitels hingewiesen (vgl. 1.1). Die Anmerkungen wurden weder von der Autorenschaft der Leitlinie noch vom Präsidium der DEGAM berücksichtigt und haben zu keiner signifikanten Änderung des Kapitels geführt. Darüber hinaus betrachtet die Deutsche Gesellschaft für ME/CFS den Überarbeitungsprozess der Leitlinie als nicht konform mit den Regularien von AWMF und DEGAM (vgl. 1.2).

1.1 Inhaltliche und methodische Unzulänglichkeit des Kapitels „Chronisches Müdigkeitssyndrom (CFS)"

Die Deutsche Gesellschaft für ME/CFS hat wiederholt methodische Schwierigkeiten in der Auswahl von Studien innerhalb des Methoden- und Evidenzreports angesprochen, ohne dass dies Beachtung fand. So wurden relevante ME/CFS-Studien zur klinischen Forschung, zur Grundlagenforschung und Expertenwissen in den Bereichen Therapie, Diagnose, Ätiologie und Symptomevaluation nicht in die Leitlinie mit einbezogen. Das Autorenteam antwortete, dass Studien zur Grundlagenforschung und Expertenmeinungen generell nicht mit einbezogen würden. Dies scheint der DG fragwürdig, da es noch nicht viele klinische Studien zu ME/CFS gibt und einige dieser klinischen Studien zudem unter methodische Kritik stehen. Die DG hat darauf hingewiesen, dass in anderen Kontexten in der Leitlinie Studien der Klasse IV durchaus zitiert werden. Dies ist besonders relevant, da die Leitlinie eine psychosoziale/psychosomatische Genese von ME/CFS sowie Aktivierungstherapien in den Vordergrund stellt, obwohl sich in den letzten Jahren die Hinweise auf eine autoimmune bzw. immunologische Ätiopathologie stetig mehren, neuere Studien einen gestörten Energiestoffwechsel, ein gestörtes Immunsystem und eine gestörte Kreislauffunktion nachweisen konnten und z.B. der IOM-Report sowie das amerikanische CDC die Belastungsintoleranz der Patienten mit Verschlechterung der Symptomatik nach körperlicher Aktivität (Post-Exertional Malaise) in den Vordergrund stellen. Aktivierungstherapien sind daher kontraindiziert und die Hypothese der psychosomatischen Genese ist nicht mehr aufrechtzuerhalten. Auf den Hinweis der DG, dass klinische Studien, die einen angeblich positiven Effekt von Aktivierungstherapien nachweisen konnten (z.B. PACE 2011, 2013), auf Grund von methodischen Mängeln und mangelnder Signifikanz aktuell unter breiter akademischer und öffentlicher Kritik stehen, geht das Autorenteam weder im Entwurf der Leitlinie noch im ergänzenden Schriftverkehr mit nur einem Wort ein. Die Leitlinie erscheint der Deutschen Gesellschaft für ME/CFS daher im Kapitel ME/CFS aktuell von einer einseitigen Haltung geprägt zu sein, bildet die möglichen Hypothesen und Expertenmeinungen zu ME/CFS nicht umfassend ab und entspricht daher nicht dem aktuellen Forschungsstand und den Anforderungen an eine S3-Leitlinie. Die DG ist außerdem betrübt darüber, dass es offenbar nicht gelungen ist, die Expertise der Berliner Charité in der Überarbeitung umfassend nutzbar zu machen, an der intensiv zu ME/CFS geforscht wird. Es drängt sich der Eindruck einer gewissen Voreingenommenheit auf.

Deutsche Gesellschaft für MECFS e.V. 3

1.2 Verletzung der Regularien von AWMF und DEGAM im Überarbeitungsprozess

Die Deutsche Gesellschaft für ME/CFS hat mehrmals und dringend darum gebeten, einen neutralen Moderator einzusetzen, um diese Fragen zu klären. Dies ist nicht gelungen. Die „Moderation“ eines Autors oder einer Autorin kann nicht neutral sein. Entsprechend wenig verwunderlich ist es, dass es im Schriftverkehr mit der Autorin der Leitlinie, Frau Professor Baum, nicht möglich war, den unter 1.1 erläuterten Dissens aufzuklären. Die Kritikpunkte der DG erhielten nur oberflächliche Antworten, oder die Anmerkungen wurden komplett übergangen. Das Autorenteam ist in der ersten Runde des Delphi-Prozesses zudem mit keinem Wort auf die Handlungsempfehlungen und kritischen Anmerkungen der Deutschen Gesellschaft für ME/CFS eingegangen. Es drängt sich der Eindruck auf, dass die Beteiligung von Patientenorganisationen nur pro forma erfolgen soll. Dafür steht die DG nicht zur Verfügung und beendet ihre Teilnahme am Überarbeitungsprozess.

Deutsche Gesellschaft für MECFS e.V. 4

2. Auseinandersetzung während der LL-Konsultation

2.1 Empfehlung und Standpunkt der Deutschen Gesellschaft für ME/CFS zur Konsultationsfassung der S3-Leitlinie Müdigkeit *(wie eingereicht am 17.04.2017)*

Die Deutsche Gesellschaft für ME/CFS beschränkt sich in ihrer Kommentierung auf Aspekte zu ME/CFS. Bisher existiert weder in der Konsultationsfassung der S3-LL Müdigkeit noch im Abstimmungsformular für das Delphiverfahren eine klare generelle Handlungsempfehlung für ME/CFS, die wir für angezeigt halten. Die Deutsche Gesellschaft für ME/CFS bringt daher folgende generelle Handlungsempfehlung für die Myalgische Enzephalomyelitis/das Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) zur Kommentierung und Abstimmung in das Delphiverfahren zur S3-LL Müdigkeit ein:

1. Die Diagnose sollte nach den Kanadischen Konsenskriterien/CCC (Carruthers et al. 2005) erfolgen.

Diese haben sich in den letzten Jahren unter Experten und Wissenschaftlern, die ME/CFS intensiv erforschen, zur Diagnostik durchgesetzt (Fluge et al. 2017, Loebel et al. 2016, Naviaux et al. 2016). Die

CCC sind darüber hinaus relativ spezifisch, schließen wie die IOM-Kriterien das Kardinalsymptom von ME/CFS mit ein (die Post-Exertional Malaise) und repräsentieren für viele Wissenschaftler und ME/CFS-Spezialisten am genauesten die Fälle von ME/CFS (Nacul et al. 2017). Alternativ können auch die IOM-Kriterien unter genauer Definition der Post-Exertional Malaise verwendet werden.

2. Bewegungs- und Aktivierungstherapien, wie sie z.B. bei Depressionen eingesetzt werden, können die Symptomatik und den Allgemeinzustand von ME/CFSPatienten verschlechtern und sind deshalb kontraindiziert.

Überlastung kann zur langanhaltender und dauerhafter Verschlechterung führen. Das Kardinalsymptom von ME/CFS ist die Post-Exertional Malaise, die Verschlechterung der Symptomatik nach körperlicher und kognitiver Anstrengung (IOM-Report 2015: S. 210, Harrison 464e). Damit verbunden ist eine ausgeprägte Belastungsintoleranz. Viele Patienten müssen daher sehr enge Belastungsgrenzen einhalten, um keine Verschlechterung der Symptomatik zu riskieren (Harrison 464e, ME/CFS Illness Management Survey 2015). Die potentiell negativen Auswirkungen von körperlicher und kognitiver Überlastung und ein eingeschränkter Energiestoffwechsel sind in zahlreichen Studien bestätigt worden (VanNess et al. 2010, Meeus et al. 2011, Snell et al. 2013, Keech et al. 2015, Cook et al. 2012/2017, Naviaux et al. 2016, Fluge et al. 2017).

3. Eine kausale Therapie für ME/CFS existiert nicht, daher sollte derzeit eine symptomorientierte Behandlung im Vordergrund stehen.

Dazu gehört z.B. die Behandlung von Schmerzen, Schlafstörungen, Reizdarmbeschwerden, Fatigue, wiederkehrenden Infektionen und der orthostatischen Intoleranz (Harison 464e, Carruthers et al. 2005). Eine medikamentöse Behandlung mit dem monoklonalem Antikörper Rituximab und dem Chemotherapeutikum Cyclophosphamid wird aktuell in zwei multizentrischen Studien in Norwegen auf seine Wirksamkeit überprüft (RituxME, CycloME). Ein Viertel der Patienten ist schwerstbetroffen und kann entweder die Wohnung nicht mehr verlassen oder ist bettlägerig (IOM-Report 2015: S.31f.). Vermutlich über 60 % sind arbeitsunfähig (Bateman et al. 2014). Viele Patienten benötigen daher eine engmaschige pflegerische und häusliche Betreuung.

Begründung

Die Schwere der Erkrankung (IOM-Report 2015: S.31f.), die im Durchschnitt äußerst niedrige Lebensqualität (Hvidberg et al. 2015), die nicht seltene Prävalenz (je nach Schätzungen zwischen 0,1–0,42 %) und die immens hohe Dunkelziffer von bis zu 90 % (IOM-Report 2015: S.15) machen es jedoch dringend notwendig, das Krankheitsbild in der Allgemein- und Fachöffentlichkeit bekannter zu machen und Ärzten und Patienten eine klare Empfehlung an die Hand zu geben.

Dies ist im Besonderen dringlich, da ME/CFS in der hausärztlichen und allgemeinmedizinischen Versorgung noch wenig bekannt ist und oft als psychisches Problem missverstanden wird. Dabei gibt es – neben dem täglichen Erleben der schweren Symptomatik durch die Patienten bis hin zur Bettlägerigkeit (IOM-Report 2015: S. 31) – inzwischen zahlreiche Studien, die physiologische und biochemische Auffälligkeiten bei ME/CFS-Patienten nachweisen konnten. Dies lässt auf eine organische Genese von ME/CFS schließen. Zudem stellt sich ME/CFS als eigene Krankheitsentität mit definiertem Symptomkomplex dar (IOM-Report 2015: S.5f.). Valide Hinweise auf eine psychosoziale Genese oder ein diffuses Krankheitsbild, wie in der LL Müdigkeit teilweise beschrieben, sehen wir nicht. Zu den belegten Anomalien gehören der massive Leistungsabfall nach wiederholter Ergospirometrie/ 2DayCPET (Snell et al. 2013), erhöhte Zytokine im Blutplasma und Liquor (Hornig et al. 2015a/b), ein dysfunktionaler und eingeschränkter Energiestoffwechsel (Armstrong et al. 2015, Yamano et al. 2016, Naviaux et al. 2016, Fluge et al. 2017), Hinweise auf Autoantikörper

(Loebel et al. 2016), Hinweise auf ein gestörtes Immunsystem (Bradley et al. 2012, Loebel et al. 2014, Nguyen et al. 2017), eine eingeschränkte Muskelfunktion (Rutherford et al. 2016) und das therapeutische Ansprechen auf den monoklonalen Antikörper Rituximab (Fluge et al. 2011, 2015).

Stellungnahme zum Leitlinienentwurf

Wir sind außerdem der Auffassung, dass der Hintergrundtext der aktuellen Konsultationsfassung der S3-LL Müdigkeit zu ME/CFS nicht dem aktuellen Forschungstand entspricht und angepasst werden muss. Eine ausführliche Kommentierung dazu liegt auf den folgenden Seiten vor. 2015 hat sich mit

dem European Network on Myalgic Encephalomyelitits/Chronic Fatigue Syndrome (EUROMENE) ein europaweites und von der EU gefördertes Forschungsnetzwerk gegründet mit dem Ziel, die Ätiologie und Pathophysiologie von ME/CFS endgültig zu klären. Die deutsche Vertreterin bei EUROMENE ist Prof. Dr. Scheibenbogen an der Charité Berlin. Wir schlagen deshalb vor, die Konsultationsfassung mit Hilfe von Prof. Scheibenbogen zu überarbeiten und zusammen mit ihr die diagnostischen und die symptomorientierten Behandlungsempfehlungen weiter zu vertiefen.

Literatur

Institute of Medicine (2015) Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. National Academies Press, Washington, DC Hvidberg MF et al. (2015) The Health-Related Quality of Life for Patients with Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). PlosOne. doi: 10.1371/journal.pone.0132421.

Snell CR et al. (2013) Discriminative validity of metabolic and workload measurements for identifying people with chronic fatigue syndrome. Phys. Ther., 93 (11) (2013), pp. 1484–1492

Hornig M et al. (2015a) Distinct plasma immune signatures in ME/CFS are present early in the course of illness. Science Advances 27 Feb 2015: E1400121

Hornig M et al. (2015b) Cytokine network analysis of cerebrospinal fluid in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Molecular Psychiatry (2016) 21, pp. 261–269; doi:10.1038/mp.2015.29

Fluge O et al. (2017) Metabolic profiling indicates impaired pyruvate dehydrogenase function in myalgic encephalopathy/ chronic fatigue syndrome, JCI Insight. 2017;1(21):e89376. doi:10.1172/jci.insight.89376

Armstrong CW et al. (2015) Metabolic profiling reveals anomalous energy metabolism and oxidative stress pathways in chronic fatigue syndrome patients. Metabolomics 11: 1626. doi:10.1007/s11306-015-0816-5

Naviaux RK et al. (2016) Metabolic features of chronic fatigue syndrome, PNAS vol. 113 no. 37, doi: 10.1073/pnas.160757111

Yamano E et al. (2016) Index markers of chronic fatigue syndrome with dysfunction of TCA and urea cycles, Sci. Rep. 6, 34990; doi: 10.1038/srep34990

Loebel M et al. (2016) Antibodies to β adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with Chronic Fatigue Syndrome. J. Brain Behav. Immun., Volume 52, February 2016, pp. 32–39, doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2015.09.013

Loebel M et al. (2014) Deficient EBV-Specific B- and T-Cell Response in Patients with Chronic Fatigue Syndrome. PLoS ONE 9(1): e85387, doi:10.1371/journal.pone.0085387

Nguyen T et al. (2017), Impaired calcium mobilization in natural killer cells from chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis patients is associated with transient receptor potential melastatin 3 ion channels. Clin Exp Immunol, 187: pp. 284–293. doi:10.1111/cei.12882

Bradley AS et al. (2012), Altered functional B cell subset populations in patients with chronic fatigue syndrome compared to healthy controls, Clinical and Experimental Immunology 172: pp. 73–80, doi:10.1111/cei.12043

Rutherford G et al. (2016). Understanding Muscle Dysfuntion in Chronic Fatigue Syndrome. J Aging Res. 2016;2016:2497348. doi: 10.1155/2016/2497348

Fluge et al. (2015), B-Lymphocyte Depletion in Myalgic Encephalopathy/ Chronic Fatigue Syndrome. An Open-Label Phase II Study with Rituximab Maintenance Treatment. PlosOne July 1 2015, doi: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0129898

Fluge et al. (2011) Benefit from B-Lymphocyte Depletion Using the Anti-CD20 Antibody Rituximab in Chronic Fatigue Syndrome. A Double-Blind and Placebo-Controlled Study. PlosOne October 19 2011. doi: http://journals. plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0026358

Carruthers B et al. (2005) Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Clinical Case Definition and Guidelines for Medical Practitioners, An Overview of the Canadian Consensus Document. The National Library of Canada Nacul L et al. (2017) How have selection bias and disease misclassification undermined the validity of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome studies?. J. Health Psychol. March 2017. doi: 10.1177/1359105317695803

Scheibenbogen, Grabowski (2017) in Harrisons Innere Medizin, 464e Chronisches Fatigue-Syndrom, https://immunologie. charite.de/index.php?id=39121&type=0&jumpurl=fileadmin%2Fuser_upload%2Fmicrosites% 2Fm_cc12%2Fimmunologie%2FImmundefektambulanz%2FH19-464e_Chronisches-Fatigue-Syndrom.pdf&juSecure=1&mimeType=application%2Fpdf&locationData=39121%3Asys_file_metadata%3A30234807&juHash=77b4b9b11056f2b7b0130d720a35217706180a78, abgerufen am 02. April 2017
MEAssociation (2015) ME/CFS Illness Management Survey Results. http://www.meassociation.org.uk/wp-content/ uploads/2015-ME-Association-Illness-Management-Report-No-decisions-about-me-without-me-30.05.15.pdf, abgerufen am 02. April 2017
Cook DB et al. (2017) Neural consequences of post-exerion malaise in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Brain Behav Immun. 2017 May; 62:87-99. doi: 10.1016/j.bbi.2017.02.009
VanNess JM et al. (2010) Postexertional malaise in women with chronic fatigue syndrome. Journal of women's health, Volume 19, Issue 2, February 2010, pp. 239–244
Meeus M et al. (2011) Symptom fluctuations and daily physical activity in patients with chronic fatigue syndrome: a case-control study. Arch. Phys. Med. Rehabil., 92 (11) (2011), pp. 1820–1826
Snell CR et al. (2013) Discriminative validity of metabolic and workload measurements for identifying people with chronic fatigue syndrome. Phys. Ther., 93 (11) (2013), pp. 1484–1492
Keech A et al. (2015) Capturing the post-exertional exacerbation of fatigue following physical and cognitive challenge in patients with chronic fatigue syndrome. J. Psychosom. Res., 79 (6) (2015), pp. 537–549
Cook DB et al. (2012) Responses to exercise differ for chronic fatigue syndrome patients with fibromyalgia- Med. Sci. Sports Exerc., 44 (6) (2012), p. 1186–1193
Haukeland University Hospital, Cyclophosphamide in Myalgic Encephalopathy/ Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) (CycloME). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02444091?term=Fluge+mella&rank=1
Haukeland University Hospital, B-lymphocyte Depletion Using Rituximab in Chronic Fatigue Syndrome/ Myalgic Encephalopathy (CFS/ME). A Randomized Phase-III Study. (RituxME). https://clinicaltrials. gov/ct2/show/NCT02229942?term=rituximab+me%2Fcfs&rank=1

European Network on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (EUROMENE). CA COST Action CA151111. http://www.cost.eu/COST_Actions/ca/CA15111, abgerufen am 02. April 2017
Bateman et al. (2014), Chronic fatigue syndrome and comorbid and consequent conditions: evidence from a multi-site clinical epidemiology study. Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior, doi:10.1080/21641846.2014.978109

2.2 Ausführliche Kommentierung des Hintergrundtextes sowie der Kernaussagen der Konsultationsfassung der S3 LL-Müdigkeit *(wie eingereicht am 17.04.2017)*

Kapitel 4.2.2 (Ursachen/ Assoziation mit seelischen Störungen und psychosozialen Belastungen), Version vom 13.03.2017 (Autor: DEGAM)

Empfehlung/Kernaussage: ME/CFS als funktionelles Syndrom/psychosomatisch dargestellt

„Müdigkeit ist ein wichtiger Bestandteil der funktionellen Syndrome mehrerer Organsysteme (irritables Kolon, prämenstruelles Syndrom, Fibromyalgie, CFS (siehe 5.7), Spannungskopfschmerz, Multiple Chemical Sensitivity usw.). Diese Syndrome haben epidemiologische (Frauen häufiger betroffen), psychologische (lineare Beziehung von somatischen Symptomen und emotionaler Beeinträchtigung; Anamnese von Misshandlung, Missbrauch) und physiologische Gemeinsamkeiten; außerdem zeichnen sie sich häufig durch für beide Seiten unbefriedigende Arzt-Patient-Beziehungen und gehäuften Praxiskontakten aus (siehe 5.4, (49). Vor diesem Hintergrund ist postuliert worden, dass hier eine einheitliche Störung zu Grunde liegt und die Definition der einzelnen Syndrome ein Artefakt medizinischer Spezialisierung sei (50).“ (Seite 6, Absatz 2) ähnliche Aussage: **Kapitel 5.4 (Diagnostisches Vorgehen/ Betreuung im weiteren Verlauf)**

„Bei einer kleinen Gruppe von Patienten mit länger bestehender Symptomatik wird die Arzt- Patient-Beziehung von beiden Seiten als besonders unbefriedigend erlebt (275). In der Wahrnehmung der

Patienten wiederholt sich im Kontakt mit dem Arzt die ihnen vertraute Kränkung, dass ihr Symptom in ihrer Umgebung nicht als "legitim" angenommen wird. Der Hinweis auf psychische Faktoren wird oft noch als stigmatisierend empfunden. Ärzte erfahren diese Gruppe von Patienten als besonders zeitaufwändig und schwer zugänglich. Obwohl aus angelsächsischen Ländern immer wieder berichtet wird, dass die Diagnose des CFS eine positive Auswirkung für die Betroffenen im Sinne einer Erklärung und Legitimierung ihrer Beschwerden habe, ist andererseits auch eine Perpetuierung von Beschwerden und Behinderungen (sich selbst erfüllende Prophezeiung) zu befürchten (siehe 5.7)."
(S. 20, Absatz 3)

Deutsche Gesellschaft für MECFS e.V. 9

[…] „Diagnosen wie CFS, Multiple Sensitivity-Syndrom, Amalgam-Belastung, Elektromagnetische Überempfindlichkeit usw. werden oft von Patienten selbst als Erklärung für ihre Beschwerden vorgebracht. Ärzte und Patienten müssen sich gemeinsam um Erklärungen für diesen schwierigen Bereich bemühen, gegensätzliche Auffassungen respektieren und eine bio-psychosoziale Sicht erarbeiten (246). Von allgemeinärztlicher Seite muss ein Gegensteuern versucht werden, wenn bestimmte Auffassungen von Patienten zu schädlichen Verhaltensweisen führen (Inaktivität, soziale Isolation, Doctor-Shopping, Durchführung fragwürdiger Tests oder Therapien-oft als IGeL-Leistungen angeboten-usw.)." (S. 20, Absatz 5)

Abstimmung der Empfehlung:
Stimme zu
Stimme nicht zu X
Alternativvorschlag:
ME/CFS stellt sich als eigene Krankheitsentitat mit definiertem Symptomkomplex dar (Carruthers et al. 2005, IOM-Report 2015: S. 5 f.) dar. Physiologische und biochemische Auffalligkeiten sowie abnormale Befunde lassen auf eine organische Genese von ME/CFS schliesen.
Begründung/Literaturangabe:
Carruthers B et al. (2005) Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Clinical Case Definition and Guidelines for Medical Practitioners, An Overview of the Canadian Consensus Document.
The National Library of Canada Institute of Medicine (2015) Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. National Academies Press, Washington, DC (S. 5 f.)
Anmerkungen zum Text Kap. (Ursachen/ Assoziation mit seelischen Störungen und psychosozialen Belastungen, Nr. 4.4.2, S. 6 / Diagnostisches Vorgehen/Betreuung im weiteren Verlauf Nr. 5.4, S. 20):
Wir stimmen mit der Einstufung von ME/CFS als funktionellem Syndrom nicht uberein. Es gibt inzwischen zahlreiche Studien, die physiologische und biochemische Auffalligkeiten bei ME/CFS-Patienten nachweisen konnten. Dies lasst auf eine organische Genese von ME/CFS schliesen (Quellen: siehe Alternativvorschlag zu Kapitel 5.7.3: Atiologie).
Ebenfalls wenden wir uns gegen die Sicht, dass ME/CFS „ein Artefakt medizinischer Spezialisierung" oder Symptome „eine sich selbst erfullende Prophezeiung" seien. Dies widerspricht ebenfalls der Einschatzung des IOM-Reports, der in seiner 300-seitigen Literaturanalyse zu dem Schluss kommt, dass es sich bei ME/CFS um eine eigene schwerwiegende Krankheitsentitat mit einem definierten Symptomkomplex handelt (IOM-Report 2015: S. 5 f.) und dabei keine Hinweise auf eine psychosomatische Genese feststellen konnte.

Deutsche Gesellschaft für MECFS e.V. 10

Kapitel 5.7.1 (CFS/ Epidemiologie), Version vom 13.03.2017 (Autor: DEGAM)
Empfehlung/Kernaussage: ME/CFS wird als selten dargestellt
„Das streng definierte Chronische Müdigkeitssyndrom (CFS), das teilweise auch als chronisches Erschöpfungssyndrom bezeichnet wird, ist ein seltenes Beratungsergebnis.
[…]
Eine neuere Untersuchung fand unter 18 bis 64-Jährigen eine Prävalenz von 0.2 % in britischen Allgemeinpraxen („practices with GPs with experience in diagnosing ME/CFS"); diese Schätzung variierte allerdings mit Region, Geschlecht und benutzter Falldefinition (1). In Korea betrug die Prävalenz 0.6% (48). In einer sozial und ethnisch heterogenen Bevölkerungsstichprobe aus Chicago

(USA) wurde eine Prävalenz des CFS von 0.42% festgestellt; dieses (wie auch übrige Formen der Müdigkeit) war mit weiblichem Geschlecht, Zugehörigkeit zu einer Minderheit, niedrigem Ausbildungsstand und beruflichem Status assoziiert (301).“ (S. 22, Absatz 1)

Abstimmung der Empfehlung:

Stimme zu

Stimme nicht zu X

Alternativvorschlag:

ME/CFS gehort mit einer geschatzten Pravalenz von 0,1–0,42 % nicht zu den seltenen Erkrankungen. Die Krankheit tritt bei Frauen dreimal haufiger auf. Es gibt zwei Altersgipfel: 10–19 und 30–39 Jahren (Bakken et al. 2014).

Begründung/Literaturangabe:

Bakken IJ et al. (2014) Two age peaks in the incidence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a population-based registry study from Norway 2008-2012. BMC Medicine 2014 12:167 doi: 10.1186/s12916-014-0167-5

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp&mid=WC0b01ac05800240ce, abgerufen am 02. April 2017

Anmerkungen zum Text Kap. (CFS/ Epidemiologie, Nr. 5.7.1, S. 22):

Nach der Europaischen Arzneimittel-Agentur ist ein seltenes Leiden ein solches, „das […] eine chronische Invaliditat nach sich zieht“ und von dem in der Europaischen Gemeinschaft „nicht mehr als funf von zehntausend Personen betroffen sind“. Dies entspricht einer Pravalenz von 0,05 %. Auch nach konservativen Kriterien (z.B. CCC) wird die Pravalenz von ME/CFS auf mindestens 0,1 % der Bevolkerung geschatzt. Die Krankheit ist damit nicht als selten einzustufen.

Kapitel 5.7.1 (CFS/ Epidemiologie), Version vom 13.03.2017 (Autor: DEGAM)

Empfehlung/Kernaussage: Diagnostische Kriterien von ME/CFS werden als austauschbar und nicht valide dargestellt

„Zahlreiche Falldefinitionen sind publiziert worden, von denen jedoch keine allgemein akzeptiert wird oder, nach einer aktuellen Übersicht (303), eine höhere Validität als andere beanspruchen könnte.“ (S.23, Absatz 2)

ahnliche Aussage: **Kapitel 5.7.2 (CFS/ Definition und Diagnose)**

„Da diesen Untersuchungen ein klarer Referenzstandard fehlt, sind diese von Studie zu Studie differierenden Befunde kaum zu interpretieren (303). Da bei der Überweisung bzw. klinischen Diagnose die jeweiligen Falldefinitionen benutzt worden sind, besteht die Gefahr von Zirkelschlüssen.“ (S.23, Absatz 5)

Abstimmung der Empfehlung:

Stimme zu

Stimme nicht zu X

Alternativvorschlag:

In den letzten Jahren haben sich unter Experten und Wissenschaftlern, die ME/CFS intensiv erforschen, die Kanadischen Konsenskriterien/CCC (Carruthers et al. 2005) zur Diagnostik durchgesetzt (Fluge et al. 2017, Loebel et al. 2016, Naviaux et al. 2016). Diese sind relativ spezifisch, schliesen wie die IOM-Kriterien das Kardinalsymptom von ME/CFS mit ein (die Post-Exertional Malaise) und reprasentieren fur viele [Wissenschaftler] am genauesten die Falle von ME/CFS (Nacul et al. 2017).

Begründung/Literaturangabe:

Nacul L et al. (2017) How have selection bias and disease misclassification undermined the validity of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome studies?. J. Health Psychol. March 2017. doi: 10.1177/1359105317695803

Carruthers B et al. (2005) Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Clinical Case Definition and Guidelines for Medical Practitioners, An Overview of the Canadian Consensus Document. The National Library of Canada Fluge O et al. (2017) Metabolic profiling indicates impaired pyruvate dehydrogenase function in myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome, JCI Insight. 2017;1(21):e89376. doi:10.1172/jci.insight.89376

Loebel M et al. (2016) Antibodies to β adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with Chronic Fatigue Syndrome. J. Brain Behav. Immun., Volume 52, February 2016, Pages 32–39, doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2015.09.013
Naviaux RK et al. (2016) Metabolic features of chronic fatigue syndrome. PNAS vol. 113 no.37, doi: 10.1073/pnas.160757111 National Institute of Health (2014) Pathways to Prevention Workshop: Advancing the Research on Myalgic Encephalomyelitis/ Chronic Fatigue Syndrome. Office of Disease Prevention, NIH. 2014 Dec 9-10.

Anmerkungen zum Text Kap. (CFS/ Epidemiologie, Nr. 5.7.1, S. 23 / CFS/ Definition und Diagnose, Nr. 5.7.2, S.23):
Auch wenn eine Prufung der Validitat der einzelnen Falldefinitionen aufgrund des bis heute fehlenden Biomarkers schwierig ist, so haben sich in den letzten Jahren unter Experten und Wissenschaftlern, die das Krankheitsbild intensiv erforschen, die Kanadischen Konsenskriterien (CCC) durchgesetzt (Fluge et al. 2016, Naviaux et al. 2016, Loebel et al. 2016). Diese schliesen wie die IOM-Kriterien das Kardinalsymptom von ME/CFS mit ein (die Post-Exertional Malaise), sind relativ spezifisch und bilden gleichzeitig den Symptomkomplex umfassend ab (Nacul et al. 2017). Oft wird auch eine Kombination aus CCC und Fukuda/CDC 1994 fur klinische Studien verwendet, um ME/CFS-Patienten anhand des Symptomkomplexes sicher diagnostizieren und fur Studien auswahlen zu konnen. Die fruher verwendeten Oxford-Kriterien haben sich als zu breit herausgestellt, vor allem die Abgrenzung von ME/CFS gegenuber psychischen Krankheiten und einfachen Mudigkeitszustanden ist nicht gewahrleistet. So empfiehlt der PHP-Report des amerikanischen NIH, die Oxford-Kriterien auf Grund der erwahnten Probleme endgultig aufzugeben und nicht mehr zu verwenden (PHPReport 2014: S.16). Studien, die auf den Oxford-Kriterien basieren, sind in ihrer Validitat kritisch zu sehen.
Kapitel 5.7.2 (CFS/ Definition und Diagnose), Version vom 13.03.2017 (Autor: DEGAM)
Empfehlung/Kernaussage: PEM nicht korrekt dargestellt
„Die Diagnose erfordert demnach die folgenden drei dauerhaft vorliegenden (mindestens die Hälfte der Zeit) Symptome:
1. Eine im Vergleich zur Zeit vor der Erkrankung substanzielle Einschränkung der Fähigkeit zu beruflichen, schulischen, sozialen oder persönlichen Aktivitäten, die länger als 6 Monate besteht und von Müdigkeit begleitet ist
2. Abgeschlagenheit nach körperlicher Belastung (engl. post-exertional malaise)
3. Nicht erholsamer Schlaf
Außerdem muss mindestens eines der beiden folgenden Symptome vorliegen:
• Kognitive Einschränkungen
• Orthostatische Intoleranz“
(S.24, Absatz 1)
Abstimmung der Empfehlung:
Stimme zu
Stimme nicht zu X

Alternativvorschlag:
„Die Diagnose erfordert demnach die folgenden drei dauerhaft (mindestens die Halfte der Zeit) vorliegenden Symptome:
1. Eine im Vergleich zur Zeit vor der Erkrankung substanzielle Einschrankung der Fahigkeit zu beruflichen, schulischen, sozialen oder personlichen Aktivitaten, die langer als 6 Monate besteht und von Fatigue begleitet ist, die tiefgreifend, neu aufgetreten und nicht das Resultat von ubermasiger Anstrengung ist und sich durch Ruhe und Erholung nicht substantiell verbessert
2. Post-Exertional Malaise (die Exazerbation aller Symptome nach korperlicher und kognitive Anstrengung)
3. Nicht erholsamer Schlaf
Auserdem muss mindestens eines der beiden folgenden Symptome vorliegen:
• Kognitive Einschrankungen
• Orthostatische Intoleranz“

Begründung/Literaturangabe:
Institute of Medicine (2015) Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. National Academies Press, Washington, DC (S. 78, S. 210)
Anmerkungen zum Text Kap. (CFS/ Definition und Diagnose, Nr. 5.7.2, S. 24):
Die vom IOM-Komitee vorgeschlagenen diagnostischen Kriterien (SEID) werden hier von den LL-Autoren verkurzt und nicht korrekt ubersetzt wiedergegeben. So muss die im Punkt 1 genannte Mudigkeit („fatigue“) laut IOM-Bericht tiefgreifend („profound“) und neu aufgetreten („new onset“) sowie nicht das Resultat von ubermasiger Anstrengung („excessive exertion“) sein. Zudem darf sie sich durch Ruhe und Erholung nicht substantiell verbessern („not substantially alleviated by rest“). (IOM-Report 2015: S.210).
Auch ist mit Post-Exertional Malaise nicht „Abgeschlagenheit“ gemeint, sondern wie im IOM-Bericht beschrieben die Verschlimmerung aller Symptome nach korperlicher oder kognitiver Anstrengung. Zu diesen Symptomen gehoren u.a. Fatigue, grippeartige Symptome, Halsschmerzen, Fieber, druckschmerzhafte Lymphknoten, Muskelschmerzen, Benommenheit, Schwindel und Tachykardien (IOM-Report 2015: S.78): „PEM is an exacerbation of some or all of an individual’s ME/CFS symptoms that occurs after physical or cognitive exertion and leads to a reduction in functional ability.“
Deutsche Gesellschaft für MECFS e.V. 14
Kapitel 5.7.3 (CFS/ Ätiologie), Version vom 13.03.2017 (Autor: DEGAM)
Empfehlung/Kernaussage: ME/CFS auf Grund der ungeklärten Ätiologie als unbedeutend dargestellt
„Dass die Erkrankung in Deutschland kaum eine Rolle spielt, kann seinen Grund in unterschiedlichen diagnostischen Gewohnheiten bei ansonsten gleicher Morbidität haben; so ist denkbar, dass diese Patienten hier z.B. als "depressiv" oder "neurasthenisch" diagnostiziert werden. Die alternative Erklärung, dass die „objektive“ Morbidität zwischen entwickelten Ländern variiere, erscheint wenig überzeugend. Fraglich ist allerdings, ob bei der ungeklärten Ätiopathologie und fehlenden spezifischen Behandlungsmöglichkeiten beim CFS es sinnvoll ist, das Bewusstsein für diese Entität in der allgemeinen und Fachöffentlichkeit weiter zu vertiefen.“ (S.25, Absatz 1)
ahnliche Aussage: **Kapitel 5.7.2 (CFS/ Definition und Diagnose)**
„Vertreter der Organisationen von Betroffenen betonen, dass das CFS nicht nur das Ende des weiten Spektrums eines Symptoms darstelle, sondern eine abgrenzbare Krankheits-Entität bilde. Damit hat diese Bezeichnung nur für eine sehr kleine Untergruppe von Patienten mit chronischer Müdigkeit eine Relevanz. Sie wehren sich dagegen, dass das das CFS ein primär psychisches Problem darstelle; vielmehr weisen sie auf die Analogie zu körperlichen Erkrankungen hin, ohne dass allerdings bisher eine konkrete Ätiologie demonstriert worden sei (deshalb der Vorzug für die Bezeichnung „ME“ allein oder als Zusatz).“ (S. 24, Absatz 4)
Deutsche Gesellschaft für MECFS e.V. 15
Abstimmung der Empfehlung:
Stimme zu
Stimme nicht zu X
Alternativvorschlag:
Die Schwere der Erkrankung (IOM-Report 2015: S. 31 f.), die im Durchschnitt auserst niedrige Lebensqualitat (Hvidberg et al. 2015), die nicht seltene Pravalenz (je nach Schatzung zwischen 0,1–0,42 %), die immens hohe Dunkelziffer von bis zu 90 % (IOM-Report 2015: S. 15) machen es dringend notwendig, die Krankheit in der allgemeinen und Fachoffentlichkeit bekannter zu machen. In diesem Zuge sollte die Versorgung massiv ausgebaut und sollten die Forschungsanstrengungen wesentlich intensiviert werden. Dazu gehort die Klarung der Atiologie, Pathophysiologie und moglicher Therapien sowie der die Aufnahme von ME/CFS in die Lehrplane der Universitatskliniken (PHP-Report 2014: S. 14).
Begründung/Literaturangabe:
Institute of Medicine (2015) Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. National Academies Press, Washington, DC Hvidberg MF et al. (2015)
The Health-Related Quality of Life for Patients with Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). PlosOne. doi: 10.1371/journal.pone.0132421.

Bateman L et al. (2014), Chronic fatigue syndrome and comorbid and consequent conditions: evidence from a multi-site clinical epidemiology study. Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior, doi:10.1080/21641846.2014.978109.
National Institute of Health (2014) Pathways to Prevention Workshop: Advancing the Research on Myalgic Encephalomyelitis/ Chronic Fatigue Syndrome. Office of Disease Prevention, NIH. 2014 Dec 9-10
Carruthers B et al. (2005) Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Clinical Case Definition and Guidelines for Medical Practitioners, An Overview of the Canadian Consensus Document.
The National Library of Canada Scheibenbogen, Grabowski (2017) in Harrisons Innere Medizin, 464e Chronisches Fatigue-Syndrom, https://immunologie. charite.de/index.php?id=39121&type=0&jumpurl=fileadmin%2Fuser_upload%2Fmicrosites%2Fm_cc12%2Fimmunologie%2FImmundefektambulanz%2FH19-464e_Chronisches-Fatigue-Syndrom.pdf&juSecure=1&mimeType=application%2Fpdf&locationData=39121%3Asys_file_metadata%3A30234807&juHash=77b4b9b11056f2b7b0130d720a35217706180a78, abgerufen am 02. April 2017
Collins, Koroshetz (2017) Moving Towards Answers in ME/CFS. https://directorsblog.nih.gov/2017/03/21/movingtoward-answers-in-mecfs/, abgerufen am 02. April 2017

Anmerkungen zum Text Kap. (CFS/ Ätiologie, Nr. 5.7.3, S. 25 / CFS/ Definition und Diagnose, Nr. 5.7.2, S. 24):

Deutsche Gesellschaft für MECFS e.V. 16

Das Gegenteil ist aus unserer Sicht der Fall. Wie bereits im Alternativvorschlag (s.o.) ausfuhrlich dargestellt, machen die Schwere der Erkrankung sowie die hohe Dunkelziffer es dringend notwendig, die Krankheit in der allgemeinen und Fachoffentlichkeit bekannter zu machen und die Versorgung massiv auszubauen. Zur Dringlichkeit einer umfassenden Aufklarung hier weitere Daten: Ein Viertel der Patienten kann entweder die Wohnung nicht mehr verlassen oder ist bettlagerig (IOMReport 2015: S. 31 f.), die Lebensqualitat von ME/CFS-Kranken ist im Schnitt niedriger als die von Multiple-Sklerose-, Schlaganfall- oder Lungenkrebspatienten (Hvidverg et al. 2015). Vermutlich uber 60 % der Patienten sind arbeitsunfahig (Bateman et al. 2014).
Des Weiteren ist eine Aufklarung der medizinischen Fachoffentlichkeit elementar, da es spezifische Empfehlungen fur das Krankheitsmanagement gibt, die sich von Diagnosen wie Depressionen oder Neurasthenie wesentlich unterscheiden (Harrison 464e, Carruthers et al. 2005). Hierzu gehort in erster Linie das Symptom der Post-Exertional Malaise, welches auch fur die IOM-Kriterien mandatorisch ist (IOM-Report 2015: S. 78, S. 210). Damit verbunden ist eine oft ausgepragte Belastungsintoleranz. Bewegungstherapien, wie sie bei Depressionen eingesetzt werden, sind daher fur ME/CFS kontraindiziert. Distinkte Symptome von ME/CFS, wie wiederkehrende Infektionen, Schlafprobleme, Schmerzen und orthostatische Intoleranz, sind symptomatisch behandelbar und konnen die Funktionalitat der Patienten verbessern (Harrison 464e, Carruthers et al. 2005). Patienten also willentlich nicht zu diagnostizieren bzw. nicht entschieden auf eine verbesserte Diagnostik bei bekannt hoher Dunkelziffer hinzuarbeiten ware fatal.

Deutsche Gesellschaft für MECFS e.V. 17

Zu 5.7.2. Absatz 4, S.24:
Es ist zudem unzutreffend, dass sich lediglich Patientenorganisationen dagegen verwahren, dass ME/CFS als primar psychisches Problem betrachtet wird. Der von der DEGAM selbst zitierte Bericht des IOM, der eine ausfuhrliche Bestandsaufnahme der Literatur vorgenommen hat, kommt ebenfalls zu einem anderen Schluss: "Many health care providers are skeptical about the seriousness of ME/CFS, mistake it for a mental health condition, or consider it a figment of the patient's imagination. Misconceptions or dismissive attitudes on the part of health care providers make the path to diagnosis long and frustrating for many patients. The committee stresses that health care providers should acknowledge ME/CFS as a serious illness that requires timely diagnosis and appropriate care" (IOM-Report 2015, S. 2). Auch wenden sich viele renommierte Wissenschaftler und Arzte gegen eine primar psychologische oder psychosomatische Einordnung von ME/CFS und ordnen das Krankheitsbild inzwischen als organisch ein. Darunter Prof. Ron Davis (Stanford), Prof. Ian Lipkin (Columbia NY),

Prof. Mady Hornig (Columbia NY) und der Direktor des National Institutes of Health Francis Collins (Collins und Koroshetz 2017), u.v.m.
Wir mochten ebenfalls darauf hinweisen, dass bei vielen korperlichen Erkrankungen die genaue Atiologie bis heute nicht geklart wurde (Multiple Sklerose, Lupus Erythematodes, Rheumatoide Arthritis, etc.). Dies heist im Umkehrschluss aber nicht, dass es sich um psychosomatische Beschwerden oder diffuse Symptome eines heterogenen Krankheitsbildes handelt. Beachtet werden mussen in diesem Zusammenhang ebenso die vergleichsweise auserst niedrigen Forschungsbudgets, die eine Klarung der Atiologie zusatzlich erschweren.

Kapitel 5.7.3 (CFS/ Ätiologie), Version vom 13.03.2017 (Autor: DEGAM)

Empfehlung/Kernaussage: ME/CFS als erlernte Aktivitätsvermeidung/Vermeidungsverhalten nach Infektion mit Dekonditionierung dargestellt (psychosoziales Model nach Wessely)

„Die internationale Diskrepanz der diagnostischen Gewohnheiten stützt auch die Annahme eines komplexen INeinanderwirkens somatischer und psychosozialer Faktoren in der Entstehung des CFS. So ist postuliert worden (306,307), dass bei manchen Menschen z.B. eine virale Infektion und die damit verbundenen Symptome (mangelnde Leistungsfähigkeit, Muskelschmerzen usw.) bestimmte kognitive und Verhaltensänderungen aktivieren. So führt die Auffassung, eine körperliche Erkrankung zu haben, die sich durch Bewegung und Belastung nur verschlimmere, zu verlängerter Bettruhe und Aktivitätsvermeidung. Die sich bald einstellenden physiologischen Sekundärveränderungen durch fehlende Aktivität (Dekonditionierung) bestätigen diese eigentlich ja nicht begründeten Auffassungen: Bewegung führt jetzt definitiv zu Beschwerden, die sich durch Ruhe kurzfristig bessern! Damit ist ein Teufelskreis in Gang gekommen, der wiederum zu Ausweichen, Vermeidung, Hilflosigkeit und depressiver Stimmung führt. Es kann vermutet werden, dass die Entwicklung dieser Abläufe durch die öffentliche Präsenz von Krankheitsbegriffen wie der myalgischen Enzephalomyelitis, der Yuppie Flu, Postviral Fatigue usw. gefördert wird (308,309).“ (S.25, Absatz 2)

Abstimmung der Empfehlung:

Stimme zu

Stimme nicht zu X

Alternativvorschlag:

Deutsche Gesellschaft für MECFS e.V. 18

Neben dem taglichen Erleben der schweren Symptomatik durch die Patienten bis hin zur Bettlagerigkeit (IOM-Report 2015: S. 31) gibt es inzwischen zahlreiche Studien, die physiologische und biochemische Auffalligkeiten bei ME/CFS-Patienten nachweisen konnten. Dies lasst auf eine organische Genese von ME/CFS schliesen. Zu den belegten Anomalien gehoren der massive Leistungsabfall nach wiederholter Ergospirometrie/ 2DayCPET (Snell et al. 2013), erhohte Zytokine im Blutplasma und Liquor (Hornig et al. 2015a/b), ein dysfunktionaler und eingeschrankter Energiestoffwechsel (Fluge et al. 2017, Naviaux et al. 2016, Armstrong et al. 2015, Yamano et al. 2016), Hinweise auf Autoantikorper (Loebel et al. 2016), Hinweise auf ein gestortes Immunsystem (Loebel et al. 2014, Nguyen et al. 2017, Bradley et al. 2012), eine eingeschrankte Muskelfunktion (Rutherford et al. 2016) und das therapeutische Ansprechen auf den monoklonalen Antikorper Rituximab (Fluge et al. 2011, 2015).

Begründung/Literaturangabe:

Snell CR et al. (2013) Discriminative validity of metabolic and workload measurements for identifying people with chronic fatigue syndrome. Phys. Ther., 93 (11) (2013), pp. 1484–1492
Hornig M et al. (2015a) Distinct plasma immune signatures in ME/CFS are present early in the course of illness. Science Advances 27 Feb 2015 : E1400121
Hornig M et al. (2015b) Cytokine network analysis of cerebrospinal fluid in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Molecular Psychiatry (2016) 21, 261–269; doi:10.1038/mp.2015.29
Fluge O et al. (2017) Metabolic profiling indicates impaired pyruvate dehydrogenase function in myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome, JCI Insight. 2017;1(21):e89376. doi:10.1172/jci.insight.89376
Armstrong, C.W., McGregor, N.R., Lewis, D.P. et al. Metabolomics (2015) 11: 1626. coi:10.1007/s11306-015-0816-5 (2015)

Naviaux RK et al. (2016) Metabolic features of chronic fatigue syndrome, PNAS vol. 113 no.37, doi: 10.1073/pnas.160757111
Yamano, E. et al. (2016) Index markers of chronic fatigue syndrome with dysfunction of TCA and urea cycles, Sci. Rep. 6, 34990; doi: 10.1038/srep34990
Loebel, M et al. (2016) Antibodies to β adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with Chronic Fatigue Syndrome. J. Brain Behav. Immun., Volume 52, February 2016, Pages 32–39, doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2015.09.013 (2016)
Loebel M, Strohschein K, Giannini C, Koelsch U, Bauer S, et al. (2014), *Deficient EBV-Specific B- and T-Cell Response in Patients with Chronic Fatigue Syndrome*, PLoS ONE 9(1): e85387, doi:10.1371/journal.pone.0085387.
Nguyen, T., Johnston, S., Clarke, L., Smith, P., Staines, D. and Marshall-Gradisnik, S. (2017), Impaired calcium mobilization in natural killer cells from chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis patients is associated with transient receptor potential melastatin 3 ion channels. Clin Exp Immunol, 187: 284–293. doi:10.1111/cei.12882
Bradley et al. (2012), Altered functional B cell subset populations in patients with chronic fatigue syndrome compared to healthy controls, Clinical and Experimental Immunology 172: 73–80, doi:10.1111/cei.12043.
Rutherford G et al. (2016). Understanding Muscle Dysfuntion in Chronic Fatigue Syndrome. J Aging Res. 2016;2016:2497348. doi: 10.1155/2016/2497348.
Fluge O et al. (2015), B-Lymphocyte Depletion in Myalgic Encephalopathy/ Chronic Fatigue Syndrome. An Open-Label Phase II Study with Rituximab Maintenance Treatment, PlosOne July 1 2015, DOI: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0129898
Fluge et al. (2011) Benefit from B-Lymphocyte Depletion Using the Anti-CD20 Antibody Rituximab in Chronic Fatigue Syndrome. A Double-Blind and Placebo-Controlled Study. PlosOne October 19 2011. DOI: http://journals. plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0026358

Wilhire et al. (2017) Can patients with chronic fatigue syndrome really recover after graded exercise or cognitive behavioural therapy? A critical commentary and preliminary re-analysis of the PACE trial. J Fatigue: Biomedicine, Health & Behaviour Volume 5, 2017 Pages 43-56. Doi: 10.1080/21641846.2017.1259724

Anmerkungen zum Text Kap. (CFS/ Ätiologie, Nr. 5.7.3, S. 25):

Wir sehen keine ausreichende Evidenzgrundlage fur die hier zu Grunde gelegte psychosoziale Hypothese, wonach ME/CFS eine Verhaltensanderung nach einem Infekt bzw. Aktivitatsvermeidung mit anschliesender Dekonditionierung sein soll. Fruhere Studien, die dies postulierten, stutzen sich vor allem auf die oft kritisierten Oxfordkriterien, die laut dem amerikanischen PHP-Report auf Grund ihrer mangelnden Abgrenzung gegenuber psychischen Krankheiten und einfachen Mudigkeitszustanden nicht mehr verwendet werden sollten (PHP-Report 2014: S. 16).

Auch die aktuell neueste Studie zu der genannten psychosozialen Hypothese (PACE 2013) konnte nach einer Neuberechnung unabhangiger Wissenschaftler keine signifikante Wirksamkeit von Aktivierungstherapie und Verhaltenstherapie feststellen (Wilshire et al. 2017). Die Autoren der Re-Analyse werteten hierzu die Rohdaten an Hand des ursprunglichen Studienprotokolls des PACE-Trials neu aus. Kritisiert wurde, dass die PACE-Autoren das Studienprotokoll wahrend der laufenden Studie verandert hatten und die Kriterien fur eine Verbesserung der Symptomatik und einer Genesung erheblich abschwachten. Nach der Neuberechnung fielen die Genesungsraten nach einem Jahr von 22 % auf 7 % fur Verhaltenstheraphie (CBT) und von 22 % auf 4 % fur Aktivierungstherapie (GET). Damit kann die PACE-Studie keinen signifikanten Hinweis fur die Wirksamkeit von CBT und GET erbringen. Im Gegensatz dazu haben gerade im letzten Jahrzehnt zahlreiche Studien physiologische und biochemische Auffalligkeiten nachweisen konnen. Dies lasst auf eine organische Genese von ME/CFS schliesen (Quellen: s.o. Alternativvorschlag).

Kapitel 5.7.4 (CFS/ Vorgehen), Version vom 13.03.2017 (Autor: DEGAM)

Empfehlung/Kernaussage: Angeblich positive Wirksamkeit von Aktivitäts- und Verhaltenstherapie

„Mehrere Studien ergaben Verbesserungen unter aerobem Training (310,311). Dies wird bestätigt durch ein neues Cochrane-Review (Larun et al 20141). Dabei ist eine Überlastung der Patienten zu vermeiden (312). Ebenfalls wirksam sind kognitiv-behaviorale Verfahren, level of evidence T I (313,314, Price et al 20082). Eine rehabilitative Behandlung durch speziell ausgebildete Pflegekräfte hatte nur einen geringen, kurz dauernden Effekt auf Müdigkeit und körperliche Funktion (315). Kognitive Verhaltenstherapie als auch schrittweise körperliche Aktivierung zusätzlich zur spezialistischen Betreuung führten zu moderate Verbesserungen, nicht hingegen die von Selbsthilfegruppen favorisierte adaptive Anpassungstherapie.“ (S.25, Absatz 4)

Deutsche Gesellschaft für MECFS e.V. 21

ahnliche Aussage: **Kapitel 5.7.4 (CFS/ Vorgehen)**

„Zusammenfassend ergibt sich aus Sicht der Leitliniengruppe folgendes Statement:
Das chronische Müdigkeitssyndrom (CFS/ME oder neu systemische Belastungsintoleranzerkrankung, Definitionen siehe Langtext) ist selten. Ihm liegen unterschiedliche Ätiologien und Verläufe zugrunde, so dass hier keine generellen Empfehlungen ausgesprochen werden, sondern ein individuelles Vorgehen unter Wahrung der allgemeinmedizinischen Prinzipien angemessen ist.
Sinnvoll sind (GCP):
- ein positives Akzeptieren der Person und Verständnis für die Beeinträchtigung durch das Symptom
- eine integrierte psychosoziale und somatische Betreuung
- aerobes Training unter Vermeidung einer Überlastung der Patienten
- kognitiv-behaviorale Verfahren.“
(S. 26, Absatz 3)

Abstimmung der Empfehlung:
Stimme zu
Stimme nicht zu X
Alternativvorschlag:

Das Kardinalsymptom von ME/CFS ist die Post-Exertional Malaise, die Verschlechterung der Symptomatik nach korperlicher und geistiger Anstrengung (IOM-Report 2015: S.210, Harrison 464e). Zu den Symptomen, die sich verschlechtern konnen, zahlen grippeartige Symptome wie Halsschmerzen, druckschmerzhafte Lymphknoten und Fieber, Kopfschmerzen, generalisierte Muskelschmerzen und -schwache, kognitive Einschrankungen, Benommenheit, Schwindel, Schlafstorungen und verlangerte Erholungsphasen (IOM-Report 2015: S.78, Harrison 464e). Damit verbunden ist eine ausgepragte Belastungsintoleranz. Viele Patienten mussen daher sehr enge Belastungsgrenzen einhalten, um keine Verschlechterung der Symptomatik zu riskieren (Harrison 464e, ME/CFS Illness Management Survey 2015). Die potentiell negativen Auswirkungen von korperlicher und kognitiver Uberlastung sind in vielen Studien bestatigt worden (VanNess et al. 2010, Meeus et al. 2011, Snell et al. 2013, Keech et al. 2015, Cook et al. 2012/2017).
Bewegungs- und Aktivierungstherapien, wie sie z.B. bei Depressionen eingesetzt werden, sind daher kontraindiziert und konnen den Allgemeinzustand und die Symptomatik des Patienten verschlechtern. Die Erkrankung kann symptomorientiert behandelt werden. Dazu gehoren die Behandlung von Schmerzen, Schlafstorungen, Reizdarmbeschwerden, Fatigue, wiederkehrenden Infektionen und der orthostatischen Intoleranz (Harison 464e, Carruthers et al. 2005). Eine medikamentose Behandlung mit dem monoklonalem Antikorper Rituximab und dem Chemotherapeutikum Cyclophosphamid wird aktuell in zwei multizentrischen Studien in Norwegen auf seine Wirksamkeit uberpruft (CycloME, RituxME).

Deutsche Gesellschaft für MECFS e.V. 22

Eine Diagnose sollte entweder nach den Kanadischen Konsenskriterien/CCC (Caruthers et al. 2005) erfolgen. Diese schliesen wie die IOM-Kriterien das Kardinalsymptom von ME/CFS mit ein (die Post-Exertional Malaise), sind relativ spezifisch und bilden gleichzeitig den Symptomkomplex umfassend ab (vgl. Nacul et al. 2017). Oder die IOM-Kriterien sollten in der Langfassung mit korrekter Darstellung der Post-Exertional Malaise verwendet werden.

Begründung/Literaturangabe:

Institute of Medicine (2015) Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. National Academies Press, Washington, DC

Scheibenbogen, Grabowski (2017) in Harrisons Innere Medizin, 464e Chronisches Fatigue-Syndrom, https://immunologie. charite.de/index.php?id=39121&type=0&jumpurl=fileadmin%2Fuser_upload%2Fmicrosites% 2Fm_cc12%2Fimmunologie%2FImmundefektambulanz%2FH19-464e_Chronisches-Fatigue-Syndrom.pdf&juSecure=1&mimeType=application%2Fpdf&locationData=39121%3Asys_file_metadata%3A30234807&juHash=77b4b9b11056f2b7b0130d720a35217706180a78, abgerufen am 02. April 2017

MEAssociation (2015) ME/CFS Illness Management Survey Results. http://www.meassociation.org.uk/wp-content/uploads/2015-ME-Association-Illness-Management-Report-No-decisions-about-me-without-me-30.05.15.pdf, abgerufen am 02.April 2017

Carruthers et al. (2005) Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Clinical Case Definition and Guidelines for Medical Practitioners, An Overview of the Canadian Consensus Document. The National Library of Canada Cook DB et al. (2017) Neural consequences of post-exerion malaise in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Brain Behav Immun. 2017 May;62:87-99. doi: 10.1016/j.bbi.2017.02.009.

VanNess et al. (2010) Postexertional malaise in women with chronic fatigue syndrome. Journal of women's health, Volume 19, Issue 2, February 2010, Pages 239-244

1. Meeus et al. (2011) Symptom fluctuations and daily physical activity in patients with chronic fatigue syndrome: a case-control study. Arch. Phys. Med. Rehabil., 92 (11) (2011), pp. 1820–1826

2.1. Snell et al. (2013) Discriminative validity of metabolic and workload measurements for identifying people with chronic fatigue syndrome. Phys. Ther., 93 (11) (2013), pp. 1484–1492

1. 2. Keech A et al. (2015) Capturing the post-exertional exacerbation of fatigue following physical and cognitive challenge in patients with chronic fatigue syndrome. J. Psychosom. Res., 79 (6) (2015), pp. 537–549

3.1. Cook DB et al. (2012) Responses to exercise differ for chronic fatigue syndrome patients with fibromyalgia-Med. Sci. Sports Exerc., 44 (6) (2012), p. 1186

Haukeland University Hospital, Cyclophosphamide in Myalgic Encephalopathy/ Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) (CycloME). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02444091?term=Fluge+mella&rank=1

Haukeland University Hospital, B-lymphocyte Depletion Using Rituximab in Chronic Fatigue Syndrome/ Myalgic Encephalopathy (CFS/ME). A Randomized Phase-III Study. (RituxME). https://clinicaltrials. gov/ct2/show/NCT02229942?term=rituximab+me%2Fcfs&rank=1

Nacul et al. (2017) How have selection bias and disease misclassification undermined the validity of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome studies?. J. Health Psychol. March 2017. doi: 10.1177/1359105317695803

Chaudhuri 2001. Trial has too many shortcomings. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1120585/, abgerufen am 02. April 2017

Anmerkungen zum Text Kap. (CFS/ Vorgehen, Nr. 5.7.4, S. 25,26):

Die hier aufgefuhrte Wirksamkeit von aeroben Training, korperlicher Aktivierung und kognitiver Verhaltenstherapie hat unserer Meinung nach eine umstrittene Evidenzgrundlage, widerspricht eklatant dem taglichen Erleben der Patienten (ME/CFS Illness Management Survey 2015) und steht dem Kardinalsymptom von ME/CFS, der Post-Exertional Malaise, der Zustandsverschlechterung nach korperlicher Aktivitat, diametral entgegen. So schlug der von den LL-Autoren selbst zitierte IOM-Bericht den Namen SEID vor, um die systemische Belastungsintoleranz ausdrucklich ins Zentrum der Erkrankung zu stellen (IOM-Report, S. 11). Die potentiell negativen Auswirkungen von korperlicher und kognitiver Uberlastung sind zudem in vielen Studien bestatigt worden. Es kommt zu einer Verschlimmerung der Symptome und zu verlangerten Erholungszeiten (VanNess et al. 2010, Meeus et al. 2011, Keech et al. 2015, Cook et al. 2017) und zu verminderter kardiovaskularer Leistungsfahigkeit (Cook et al. 2012, Snell et al. 2013).

Die hier von den LL-Autoren zitierte Studie von Lloyd et al. 1993 kommt ebenfalls zu dem Schluss, dass Verhaltenstherapie keinen therapeutischen Vorteil bietet und dass stattdessen die pathophysiologischen Grundlagen der Erkrankung erforscht werden sollten. Die Studie von Powell et al. 2003 wurde schon kurz nach ihrer Veroffentlichung von Chaudhuri dafur kritisiert, sich rein auf eine subjektive Einschatzung der korperlichen Fitness zu stutzen und keine adaquate Placebogruppe zu besitzen (Chaudhuri 2001). Zudem ist sie nicht geblindet und verwendet die Oxford-Kriterien, die sich als zu breit und unsicher herausgestellt haben (PHP-Report 2014). Die Ergebnisse mussen angezweifelt werden. Funf der im aktuellen Cochrane-Report (2014) untersuchten Studien verwendeten ebenfalls die zu breiten Oxford-Kriterien. Dazu gehort die zuvor erwahnte Studie von Powell et al. sowie die PACE-Studie 2011, 2013, die nach Neuberechnungen unabhangiger Wissenschaftler nach dem ursprunglichen Studienprotokoll keine signifikante Wirksamkeit von Aktivierungstherapie (GET) oder Verhaltenstherapie feststellen konnte.

Kapitel 6.2 (Therapeutisches Vorgehen/ Medikamentöse Therapie), Version vom 13.03.2017 (Autor: DEGAM)

Empfehlung/Kernaussage: Unklare Therapieempfehlung bei ME/CFS

„Bei Müdigkeit allgemein- also nicht beschränkt auf Menschen mit CFS- haben medikamentöse Interventionen überwiegend enttäuscht, wobei erhebliche Placeboeffekte beobachtet wurden (345–347), oder sind methodisch unzureichend/ inkonsistent (164).“ (S. 26, Absatz 3)

ahnliche Aussage: **Kapitel 5.5 (Diagnostisches Vorgehen/ Überweisung)**

„Eine Überweisung an spezialisierte Praxen bzw. Abteilungen halten wir in folgenden Fällen für sinnvoll:

• zur Abklärung definierter zusätzlicher Beschwerden oder Befunde (z.B. Schlafmedizin bei Verdacht auf schlafbezogene Atemstörung; Gastroenterologie bei Gewichtsverlust und chronischen Durchfällen zusätzlich zum Symptom Müdigkeit) (level of evidence D IV),

• zum Management definierter Erkrankungen, sofern nicht ausreichende eigene Kompetenz auf diesem Gebiet besteht (level of evidence D IV),

• bei Verdacht auf eine Berufskrankheit oder schädigende Umgebungsexposition an eine arbeits-/ umweltmedizinische Spezialpraxis oder -einrichtung (level of evidence D IV), sofern nicht ausreichende eigene Kompetenz auf diesem Gebiet besteht (siehe Hinweis S.11).“ (S. 20, Absatz 5)

Abstimmung der Empfehlung:

Stimme zu

Stimme nicht zu X

Alternativvorschlag:

Die Erkrankung kann symptomorientiert behandelt werden. Dazu gehoren die Behandlung von Schmerzen, Schlafstorungen, Reizdarmbeschwerden, Fatigue, wiederkehrenden Infektionen und der orthostatischen Intoleranz (Harison 464e, Carruthers et al. 2005). Eine medikamentose Behandlung mit dem monoklonalem Antikorper Rituximab und dem Chemotherapeutikum Cyclophosphamid wird aktuell in zwei multizentrischen Studien in Norwegen auf seine Wirksamkeit uberpruft (CycloME, RituxME).

Begründung/Literaturangabe:

siehe Empfehlung Kapitel 5.7.4 (CFS/Vorgehen)

Anmerkungen zum Text Kap. (Therapeutisches Vorgehen/ Medikamentöse Therapie, Nr. 6.2, S.26 / Diagnostisches Vorgehen/ Überweisung, Nr.5.5, S. 20:

Hier sollte ME/CFS mit aufgefuhrt werden, da in der Regel Haus- und Allgemeinarzte mit der Diagnostik und Behandlung des komplexen Krankheitsbildes uberfordert sind. Leider gibt es derzeit keine flachendeckenden facharztlichen Angebote fur ME/CFSPatienten in Deutschland. Als Kompetenzzentrum hat sich jedoch die Immundefektambulanz der Berliner Charite unter Leitung von Prof. Dr. Scheibenbogen etabliert.

Die Ambulanz sieht zahlreiche ME/CFS-Patienten aus dem ganzen Bundesgebiet, fuhrt eine immunologische Laboruntersuchung durch (bei vielen Patienten werden immunologische Auffalligkeiten gefunden) und diagnostiziert anhand der etablierten Kriterienkataloge. Aufgrund des starken Andrangs wurde die Sprechstunde kurzlich auf Patienten aus Berlin/Brandenburg beschrankt. Hausarzte

konnen sich jedoch bundesweit an das Team der Charite wenden. Auserdem bietet die Charite seit letztem Jahr Fortbildungsveranstaltungen fur Hausarzte zum Thema ME/CFS an.

2.3 Detaillierte methodische Kritik

Die Deutsche Gesellschaft für ME/CFS hat ihre Kritik weiter spezifiziert: Die Literaturauswahl des Autorenteams wird den methodischen Kriterien zur Literaturauswahl nicht in jeder Hinsicht gerecht. Nach den Kriterien (Suche Juli 2015 Medline/PubMed/Cochrane) müssten folgende Studien in der Leitlinie Berücksichtigung finden:

Fluge et al. (2011) Benefit from B-Lymphocyte Depletion Using the Anti-CD20 Antibody Rituximab in Chronic Fatigue Syndrome. A Double-Blind and Placebo-Controlled Study. PlosOne October 19 2011. doi: http://jour-nals.plos.org/plosone/article? id=10.1371/journal.pone.0026358 **(Evidenzlevel TIb: RCT)**

Fluge et al. (2015), B-Lymphocyte Depletion in Myalgic Encephalopathy/ Chronic Fatigue Syndrome. An Open-Label Phase II Study with Rituximab Maintenance Treatment. PlosOne July 1 2015, doi: http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0129898 **(Evidenzlevel TIIa: klinische Studie)**

VanNess JM et al. (2010) Postexertional malaise in women with chronic fatigue syndrome. Journal of women's health, Volume 19, Issue 2, February 2010, pp. 239–244 **(Evidenzlevel T IV: Grundlagenforschung)**

Meeus M et al. (2011) Symptom fluctuations and daily physical activity in patients with chronic fatigue syndrome: a case-control study. Arch. Phys. Med. Rehabil., 92 (11) (2011), pp. 1820–1826 **(Evidenzlevel T IV: Grundlagenforschung)**

Cook DB et al. (2012) Responses to exercise differ for chronic fatigue syndrome patients with fibromyalgia- Med. Sci. Sports Exerc., 44 (6) (2012), p. 1186–1193 **(Evidenzlevel T IV: Grundlagenforschung)**

Snell CR et al. (2013) Discriminative validity of metabolic and workload measurements for id entifying people with chronic fatigue syndrome. Phys. Ther., 93 (11) (2013), pp. 1484–1492 **(Evidenzlevel T IV: Grundlagenforschung)**

Keech A et al. (2015) Capturing the post- exertional exacerbation of fatigue following physical and cognitive chal-lenge in patients with chronic fatigue syndrome. J. Psychosom. Res., 79 (6) (2015), pp. 537–549 **(Evidenzlevel T IV: Grundlagenforschung)**

Carruthers B et al. (2005) Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Clinical Case Definition and Guidelines for Medical Practitioners, An Overview of the Canadian Consensus Document. The National Library of Canada **(Evidenzlevel T IV und D IV: Expertenmeinung)**

Dazu sind folgende Studien unter der Rubrik Kausalität/Ätiologie (K) und Symptomevaluation (S) zu fassen:

Loebel M et al. (2014) Deficient EBV- Specific B- and T- Cell Response in Patients with Chronic Fatigue Syndrome. PLoS ONE 9(1): e85387, doi:10.1371/journal.pone.0085387 **(Ätiologie)**

Hvidberg MF et al. (2015) The Health- Related Quality of Life for Patients with Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). PlosOne. doi: 10.1371/journal. pone.0132421. **(Symptomevaluation)**

Hornig M et al. (2015a) Distinct plasma immune signatures in ME/CFS are present early in the course of illness. Science Advances 27 Feb 2015: E1400121 **(Ätiologie)**

Hornig M et al. (2015b) Cytokine network analysis of cerebrospinal fluid in myalgic encephalomyelitis/ chronic fa-tigue syndrome. Molecular Psychiatry (2016) 21, pp. 261–269; doi:10.1038/mp.2015.29 **(Ätiologie)**

Armstrong CW et al. (2015) Metabolic profiling reveals anomalous energy metabolism and oxidative stress path-ways in chronic fatigue syndrome patients. Metabolomics 11: 1626. doi:10.1007/s11306-015-0816-5 **(Ätiologie)**

Dies sind nur die Studien vor dem Stichtag vor Juli 2015. Angesichts der massiven Forschungsaktivität zum Thema ME/CFS in den letzten zwei Jahren hielte die DG es für unzulänglich, wenn diese Forschungsergebnisse in der Leitlinie ignoriert würden. Die Leitlinie zitiert auch andere Literatur aus 2016 und vereinzelt sogar 2017. Es würde recht eklektisch wirken, wenn die Literatur nur deshalb keine Berücksichtigung finden sollte, weil sie nach Juli 2015 erschienen ist.

Naviaux RK et al. (2016) Metabolic features of chronic fatigue syndrome, PNAS vol. 113 no. 37, doi: 10.1073/pnas.160757111 **(Ätiologie)**
Yamano E et al. (2016) Index markers of chronic fatigue syndrome with dysfunction of TCA and urea cycles, Sci. Rep. 6, 34990; doi: 10.1038/srep34990 **(Ätiologie)**
Loebel M et al. (2016) Antibodies to β adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with Chronic Fatigue Syndrome. J. Brain Behav. Immun., Volume 52, February 2016, pp. 32–39, doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2015.09.013 **(Ätiologie)**
Rutherford G et al. (2016). Understanding Muscle Dysfuntion in Chronic Fatigue Syndrome. J Aging Res. 2016;2016:2497348. doi: 10.1155/2016/2497348 **(Ätiologie/Symptomevaluation)**
Fluge Ø et al. (2017) Metabolic profiling indicates impaired pyruvate dehydrogenase function in myalgic encepha-lopathy/chronic fatigue syndrome, JCI Insight. 2017;1(21):e89376. doi:10.1172/jci.insight.89376 **(Ätiologie)**
Cook DB et al. (2017) Neural consequences of post- exertion in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Brain Behav Immun. 2017 May; 62:87-99. doi: 10.1016/j.bbi.2017.02.009 **(Evidenzlevel: T IV: Grundlagenforschung)**

Montoya JG et al (2017) Cytokine signature associated with disease severity in chronic fatigue syndrome patients PNAS 2017 : 1710519114v1-201710519 **(Evidenzlevel D IV: Grundlagenforschung)**
Die Autoren der Leitlinie haben sich dahingehend eingelassen, dass Fragen zur Pathophysiologie der einzelnen Krankheitsbilder nicht vertieft in der Leitlinie behandelt worden seien. Dies überrascht die DG insofern, als dass die Leitlinie auf S. 25 (sowie auf S. 6 und S. 20) Hypothesen zur Ätiopathologie von CFS aufstellt und – unberechtigterweise – eine biopsychosoziale Genese in den Vordergrund stellt. Es versteht sich von selbst, dass die Auswahl der zugrundeliegenden Studien dann ebenfalls den Anforderungen an eine S3-Leitlinie genügen müssen und nicht nur kursorisch sein darf. Die ausgewählten Behauptungen zu Ätiologie und Pathophysiologie sind durch die engere Methodik der Literaturrecherche nicht valide gestützt. Dies zeigt sich ebenfalls in der aktuellen akademischen Kritik an Studien, die GET/CBT erforscht haben. So waren die Ergebnisse des PACE-Trials (2011, 2013) nach einer Neuberechnung der Rohdaten nicht signifikant (Wilshire et al. 2017). Weiteres zur Kritik an GET/CBT wurde im Juli 2017 im Journal of Health Psychology veröffentlicht:
http://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1359105317722370
Das Autorenteam hat zu dieser Kritik wie folgt Stellung genommen:
Die Literaturstelle Fluge 2015 sei übernommen worden und decke auch Fluge 2011 mit ab.
Die DG merkt dazu an, dass es sich bei Fluge 2011 um eine randomisierte kontrollierte Studie handelt, die über die Ergebnisse von 2015 hinausgeht. Die Studien sind zusätzlich innerhalb einer vielversprechenden Forschungsreihe zu sehen, zu der eine Pilotstudie (2009) und eine aktuell laufende multizentrische Phase III-Studie gehören. Die Ergebnisse von Fluge et al. sollten also in ihrem gesamten Kontext besprochen werden, vor allem da sie eine autoimmune Genese wahrscheinlicher machen.

Antworten der DEGAM-Leitliniengruppe in der 1. Delphi-Runde dazu

Tatsächlich handelt es sich beim CFS um ein seltenes Beratungsergebnis. „Selten“ und „häufig“ sind hier pragmatisch von der Arbeitsweise der Primärversorgung her definiert. Diese Definition mag sich von der offiziellen Definition von „seltenen“ oder nicht seltenen Erkrankungen unterscheiden- Formulierung nicht verändert.

Siehe Anmerkungen oben Punkte 1 und 2. Formulierungen bleiben unverändert.

Siehe Allgemeine Vormerkungen oben, v.a. Punkt 2, Formulierungen geringfügig verändert entsprechend Hinweisen Prof. Scheibenbogen.

Diese Überlegungen stellen eine willkürlich wirkende Zusammenstellung von persönlichen Meinungen und Statements und Laborbefunden von fragwürdiger Relevanz dar. Keine Konsequenzen für die Formulierungen der Leitlinie.

Die Vorschläge sind teilweise bereits in der Leitlinie enthalten (Anerkennung des Leids, individualisiertes Vorgehen, Berücksichtigung der Bedürfnisse und Fähigkeiten des Patienten), teilweise halten wir sie für unangemessen (Rolle der „Pathophysiologie"). Formulierungen unverändert.

Die Literaturstelle Fluge 2015 haben wir bereits nachträglich eingefügt (s Kommentarfunktion in letzter Version). Dies deckt auch Fluge 2011 mit ab. Hvidberg werden wir ebenfalls nicht gesondert zitieren, weil es überhaupt keinen Zweifel gibt, dass viele Patienten in dieser Gruppe eine schlechte Lebensqualität haben. Wir haben solche Analysen auch nicht bei den anderen Ätiologien zitiert. In den Evidenztabellen und systematischen Literaturübersicht werden wir die nachträglichen Einfügungen erst bei der Endredaktion einarbeiten.

Wir werden keine Studien mit Evidenzlevel IV aufnehmen, da wir höherwertige Evidenzen und Publikationen haben.

Bei der Diagnostik sind die Studien so widersprüchlich und wenig abgesichert/bestätigt, dass wir dies ebenfalls nicht in die Leitlinie aufnehmen werden.

Die Selbsthilfegruppe monierte, dass es keine moderierte Konsensuskonferenz gab. Aus Gründen der besseren Transparanz und genügend Zeit für interne Beratungen aller beteiligten Gruppen haben wir statt dessen das Delphi-Verfahren gewählt, das immer von der Leitlinien-Koordinierungsstelle der DEGAM überwacht wurde. Das DEGAM-Präsidium hat dieses Vorgehen ausdrücklich und einstimmig gebilligt.

Tabellarische Rückmeldung von Fatigatio e.V. und Umgang der DEGAM-Leitliniengruppe damit:

5.7.1	
das teilweise auch als chronisches Erschöpfungssyndrom oder Chronisches Fatiguesyndrom bezeichnet wird	Wurde entsprechend geändert
assoziiert (301). Auch vor der Entwicklung eines CFS haben die Patienten jahrelang gehäufte Hausarztkontakte mit sehr variablen Beschwerden (302).	Vorgeschlagene Streichung nicht akzeptiert, da empirischer Befund
5.7.2	
encephalomyelitis" (ME) besonders verbreitet, auch unter Laien und der allgemeinen Öffentlichkeit. Die WHO klassifizierte CFS im ICD als neurologische Erkrankung unter G93.3 und nennt darunter auch das postivrale Müdigkeitssyndrom und CFS bei Immundysfunktion.	Wurde entsprechend geändert
• **Belastung (körperliche, aber auch mentale oder emotionale) verschlechtert die Symptomatik. Das Kardinalsymptom von CFS ist die Zunahme der Beschwerden (> 24 Stunden) nach einer nicht im Verhältnis dazu stehenden körperlichen oder geistigen Anstrengung, im engl. als post-exertionelle malaise bezeichnet.** • **Eine andere Erkrankung als mögliche Ursache der Fatigue wurde ausgeschlossen**	Änderung erscheint uns nicht angemessen, da wir die Gemeinsamkeit der verschiedenen Falldefinitionen herausarbeiten wollten, also hier keine Empfehlung o.ä. geben wollten

Da das Etikett „CFS“ inzwischen zur Stigmatisierung der Betroffenen beitrage… Vorschlag, diesen Abschnitt zu streichen	Vorgeschlagene Streichung nicht akzeptiert, da hier die Argumentation des IOM wiedergegeben wird.
Vertreter der Organisationen von Betroffenen betonen, dass das CFS nicht nur… Vorschlag, diesen Abschnitt zu streichen (ohne Begründung)	Vorgeschlagene Streichung nicht akzeptiert
5.7.3	
Zumindest für eine Untergruppe von Patienten gibt es inzwischen klare Evidenzen für eine autoimmune Erkrankung. Eine plazebokontrollierte Studie aus Norwegen zeigte die Wirksamkeit des B-Zell-depletierenden Antikörpers Rituximab bei CFS, eine Folgestudie die anhaltende Remission nach Ende der Therapie bei einem Teil der Patienten (Fluge 2015). Das Ergebnis der laufenden Multizenterstudie in Norwegen wird Ende 2017 erwartet. Mehrere aktuelle Untersuchungen zeigen übereinstimmend schwere metabolische Störungen bei Patienten mit CFS (Naviaux 2016, Yamano 2016, Fluge 2016). Die Studien aus Norwegen und Stanford zeigten, dass diese metabolischen Veränderungen in gesunden Zellen durch Zugabe von Serum von CFS-Patienten ausgelöst werden können.	Nur teilweise, in vorsichtigerer Formulierung, übernommen
Die meisten Patienten berichten von einer Infektion als Auslöser ihrer Erkrankung (Carruthers 2011). Unterschiedliche Infektionserreger können CFS auslösen, so ist das gehäufte Aufteten in in Folge einer Infektiösen Mononukleose, Enterovirus-, Denguevirusinfektion, Q-Fieber und Lyme-Krankheit beschrieben. Bei vielen Patienten beginnt CFS jedoch mit einem uncharakteristischem viralem Atemwegsinfekt. Häufig berichten die Patienten von begleitenden Ereignissen, wie Stress, psychische Belastung, Operationen oder einem Unfall.	Etwas modifiziert übernommen
Fraglich ist allerdings, ob bei der ungeklärten Ätiopathologie und fehlenden spezifischen Behandlungsmöglichkeiten beim CFS es sinnvoll ist, das Bewusstsein für diese Entität in der allgemeinen und Fachöffentlichkeit weiter zu vertiefen. Die internationale Diskrepanz der diagnostischen Gewohnheiten stützt auch die Annahme – Vorschlag der Streichung dieser beiden Absätze	Wir verstehen, dass diese Argumentation nicht auf Zustimmung stößt, siehe unsere allgemeine Anmerkung
5.7.4	
Von den verschiedenen Diagnosekriterien werden die sog. »Kanadischen Kriterien«, die 2003 veröffentlicht wurden, international weiterhin am häufigsten verwendet (Carruthers 2003). Sie	Änderung erscheint uns nicht angemessen, denn die vorgeschlagene Argumentation passt nicht zu einem Unter-Kapitel zum „Vorgehen“. Dabei soll nicht wieder wissenschaftliche Literatur,

schließen neben Fatigue auch CFS-typische Symptome…	Befunde bei Subgruppen mit unklarer Wertigkeit o.ä. diskutierte werden, sondern ein kohärentes und plausibles Vorgehen in der Versorgung dargestellt werden.
bei diesem seltenen und umstrittenen Syndrom	Vorgeschlagene Streichung nicht akzeptiert, da es sich in der Primärversorgung tatsächlich um eine seltene Entität handelt
Dabei ist eine Überlastung der Patienten zu vermeiden, da es dann zu einer Zunahme der Beschwerden für viele Tage kommen kann, der postexertionellen Malaise, und bei andauernder Überbelastung auch zu zunehmender Krankheitsverschlechterung	Vorgeschlagene Ergänzung erscheint uns zu einengend und fixiert auf eine bestimmte Sicht des CFS
Belastende Symptome wie Schmerzen und Schlafstörungen sollten medikamentös behandelt werden (Bested 2015, Carruthers 2011). Einzig zugelassen in Deutschland gegen Fatigue ist Ginseng ohne dass dazu bislang überzeugende Daten aus kontrollierten Studien vorliegen. Nahrungsergänzungsmittel, die häufig darauf zielen, den Energiestoffwechsel zu unterstützen wie Vitamin B1, B6, B12, Coenzym Q10, NADH und Ribose werden von vielen Patienten eingenommen. Für Ribose, Coenzym Q10 und NADH gibt es Daten aus kleinen kontrollierten Studien (Teitelbaum 2006, Castro 2015). Viele Patienten leiden an häufigen Infektionen, die oft zu einer wochenlangen Zunahme der Symptome führen. Eine ergänzende allergologische und HNO-ärztliche Abklärung sowie der Ausschluss eines Immunglobulinmangels sollten abhängig von der Klinik erfolgen.	Hinweis auf Begleitsymptome wurde übernommen (entsprechend auch bei den GCP) , die übrigen Hinweise siehe oben Kommentar zu „Vorgehen“
Kritisch ist zu der oben genannten britischen Studie (316) anzumerken, dass die Einschlußkriterien sehr weit….	Nicht passend zu diesen rein prozeduralen Erläuterungen, Ergänzungsvorschlag nicht angenommen
Selten / hat eine Prävalenz von 0,2 – 0,4%.	Siehe Kommentar oben
Sinnvoll sind (GCP): - ein positives Akzeptieren der Person und Verständnis für die Beeinträchtigung durch das Symptom - eine integrierte psychosoziale und somatische Betreuung - körperliche Aktivität nur…	Wurde entsprechend geändert
Gegenwärtig werden europäische Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von CFS im Rahmen eines EU-geförderten europäischen Netzwerkes zu CFS, EUROMENE, erarbeitet.	Nach Abschluss dieses Verfahrens werden wir die Leitlinie berücksichtigen. Bitte um Benachrichtigung und entsprechende bibliografische Angaben, sobald das verfügbar ist.

Rückmeldungen und Umgang damit in der 2. Runde des Delphi-Prozesses

Scheibenbogen (Euromene): Danke für das Angebot am Delphi-Prozess teilzunehmen, aber mein Anliegen war nur die Mitarbeit am Kapitel CFS. Hier habe ich gesehen, dass leider nur ein kleiner Teil meiner Vorschläge übernommen werden konnten.

Antwort von Frau Klasing in der 2. Dephi-runde für Fatigatio eV:

Ich hoffe, dass die nächsten Jahre noch besseres Licht zum CFS geben werden, da mittlerweile sehr viele Studien durchgeführt werden. Ich sehe vieles auch wie Sie. Die Prävalenz ist meines Erachtens zu hoch gegriffen mit 250.000-300.000 Erkrankten in Deutschland. Man kann nicht die Prävalenzzahlen von Amerika übernehmen, zumal es in Amerika auch zu Epidemien kam, welches hier in Deutschland nicht auftauchte. Damit wäre CFS eine ansteckende Krankheit, das können wir hier für Deutschland nicht bestätigen.

Allerdings gibt es Familien, bei dem ein Elternteil an CFS erkrankt ist und dann teilweise auch die Kinder CFS aufweisen. Dies kommt möglicherweise durch epigenetische Veränderungen bei den Genen des Elternteils. Es gibt eine holländische Studie, die zeigt, dass Hungern in den Kriegsjahren 1944-45 bei einer schwangeren Frau sich auf das Erbgut des ungeborenen Kindes auswirkte. Nachgewiesenermaßen kam es bei den geborenen Kindern zu langfristiger DNA-Methylierung im Gen IGF2, während es bei den unexponierten Geschwistern, die später geboren wurden, zu keiner Veränderung der Methylierung im Gen IGF2 kam. http://www.pnas.org/content/105/44/17046.full

Ausgedehnte epidemiologische Studien haben gezeigt, dass das Risiko der Erwachsenen eine Krankheit zu bekommen mit negativen Umgebungsbedingungen in der Entwicklung verbunden ist. Obwohl die Mechanismen hinter diesen Beziehungen unklar sind, wird eine Beteiligung der epigenetischen Dysregulation vermutet.

Interessant sind auch weitere Studien, die zeigen, dass frühkindliches Trauma oder Stress in der Schwangerschaft sowie Umweltbelastungen die Gene durch Methylierung verändern und zwar teilweise bis in weitere Generationen hiNein. http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=6438

Bei Tabak rauchende Schwangeren ist das auch bekannt. Die Stoffe in der Zigarette können die Plazentaschranke überwinden und die DNA nachhaltig verändern. https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/59569/Rauchen-in-der-Schwangerschaft-kann-fetale-DNA-veraendern

In unserem Verein gibt es viele Ärzte, darunter auch Humangenetiker und Molekularbiologen. Diese führen eigene Studien durch und haben diese auch veröffentlicht. Insbesondere ist auch bekannt, dass die Cortisolachse bei CFS-Erkrankten verändert ist. Ursache scheint eine Veränderung des Gens NR3C1 zu sein. Dies ist einer der wenigen Marker, die Aussagekraft haben.

Des Weiteren stimme ich Ihnen zu, dass eine Dekonditionierung nicht der richtige Weg ist. Ständige Bettlägerigkeit führt letztendlich zu einer gesamten Zustandsverschlechterung und nicht Verbesserung. Daher sollte der CFS-Kranke individuell und nach seinen Kräften/Energiehaushalt unter ärztlicher/therapeutischer Aufsicht aktiviert werden.

Ich bedanke mich sehr herzlich, dass Sie weiter über das Thema diskutieren und freue mich schon auf den Anruf von Prof. Donner-Banzhoff.

Vielen Dank auch, dass Sie uns nicht in einen Topf stecken mit manch anderen aus der CFS-Szene. Wir möchten auf der sachlichen und inhaltlichen Ebene diskutieren und nicht auf einer persönlichen und selbstgestrickten Einstellung/Vorstellung.

Im Übrigen bin ich auch im Juli geboren (6.7.1958), ich habe in der Vita gelesen, dass Sie am 20.7.1951 geboren sind. Sicherlich haben wir damit viele Gemeinsamkeiten, auch die Vorstellung von Anstand und Respekt.

Ich wünsche Ihnen alles Gute und hoffentlich auch Freude als Präsidentin der Degam und erste Frau an der Spitze der Degam!!!

Viele Grüße

Edelgard Klasing

Vorsitzende des Fatigatio e.V.

Nach mehreren Telefonaten wurden noch textliche Änderungen in dem Kapitel 5.7. vorgenommen.
Formale Prüfung durch AWMF (Schreiben Susanne Blödt) im Dezember 2017 und unsere Reaktion darauf (blauer Text)
Herzlichen Dank für die Zusendung der Leitlinien-Dokumente, die wir wie üblich vor Publikation im 4-Augenprinzip auf Erfüllung der formalen Anforderungen geprüft haben.

Wir haben folgende Rückmeldung:

- Gültigkeit: Leitlinie Seite 2: Stand 11/2016; Revision geplant: 2021 LL-Report S. 100: Gültigkeit 2022. Können Sie das bitte vereinheitlichen unter Beachtung, dass die Leitlinie 5 Jahre nach der letzten inhaltlichen Überarbeitung aktualisiert werden muss.
- Wurde auf 2021 vereinheitlicht
- Empfehlungsgrad: Leitlinie Seite 1: Empfehlungsgrad A entspricht einem sollen, Empfehlungsgrad B einem sollten; evt. redaktionell Empfehlungsgrad A wird bei Empfehlung 3.1.2 mit „sollten“ angegeben.
- Text geändert in sollen
- Empfehlung S. 3 ("Häufig sind mehrere Erklärungen anzunehmen und zu behandeln“) und S 4 (Bei einer großen Zahl von zugrunde liegenden Störungen oder Erkrankungen verbessern Verhaltenstherapie (A) oder symptomorientierte aktivierende Maßnahmen (A) die Müdigkeit und das Allgemeinbefinden) sind formuliert wie Statements, da „soll“ bzw. „sollte“ fehlen. Bitte hier überprüfen und anpassen.
- Neue Formulierungen: Es sollte beachtet werden, dass häufig mehrere Erklärungen anzunehmen und zu behandeln sind.
- Bei einer großen Zahl von zugrunde liegenden Störungen oder Erkrankungen verbessern Verhaltenstherapie (A) oder symptomorientierte aktivierende Maßnahmen (A) die Müdigkeit und das Allgemeinbefinden sollen dann empfohlen werden
- Level of evidence: Angabe „ GCP": Das ist keine Evidenzangabe, hier sollte der Grad der Evidenz angegeben werden (wie beim nachfolgenden Statement) und die Literaturstellen genannt werden. Falls es keine Evidenz dafür gibt, müssten Sie dies kennzeichnen (indem Sie zb. angeben, dass es sich um einen Expertenkonsens handelt).
- GCP wurde geändert in Expertenkonsens

- Aufgrund der Bedeutung des Themas Interessenkonflikte würden wir Ihnen empfehlen, noch Bewertungskriterien für diese zu nennen: was wurde als Interessenkonflikt gewertet?
- Wurde eingefügt unter 5.2. im Leitlinienreport: In der Leitlinie werden keine Medikamente mit Patentschutz explizit empfohlen, ebensowenig Hilfsmittel oder aufwändige technische Diagnostik. Die Zusammensetzung der Votierenden im Delphi-Verfahren bewirkte Ausgewogenheit bei der Zuordnung zu verschiedenen Berufsgruppen.

5. Redaktionelle Unabhängigkeit

5.1 Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung der vorliegenden Leitlinie wurde aus Mitteln der Abteilung für Allgemeinmedizin, Rehabilitative und Präventive Medizin der Universität Marburg finanziert; die beauftragten Autoren erhielten für ihre Arbeit keine Vergütung oder sonstigen Zuwendungen.

Die Literaturbeschaffung erfolgte über den Etat der Abteilung Allgemeinmedizin in Marburg und des Centrums für Allgemeinmedizin in Münster. Die DEGAM erstattete die Fahrtkosten zu den Sitzungen der ständigen Leitlinien- und der Konsensuskonferenz und übernahm Koordinierungsaufgaben sowie die redaktionelle Bearbeitung.

5.2 Darlegung von und Umgang mit potenziellen Interessenkonflikten

Die Angaben zu den Interessen aller Autoren und Beteiligter an der Leitlinie wurden mit dem neuen Formblatt der AWMF eingeholt. Aufgrund der Angaben und der Einschätzung der Koordinatorin Frau Prof. Baum konnten keine bedeutsamen Interessenkonflikten,die zur Enthaltung bei der Abstimmung oder gar zum Ausschluss aus der Leitliniengruppe geführt hätten, festegestellt werden: In der Leitlinie werden keine Medikamente mit Patentschutz explizit empfohlen, ebensowenig Hilfsmittel oder aufwändige technische Diagnostik. Die Zusammensetzung der Votierenden im Delphi-Verfahren bewirkte Ausgewogenheit bei der Zuordnung zu verschiedenen Berufsgruppen. Die Angaben sind in den nachfolgenden Tabellen dokumentiert.

Tabellarische Übersicht zu den Erklärungen über Interessenskonflikte der Autoren und der Teilnehmer an der Konsensuskonferenz:

Leitlinie Müdigkeit Leitlinienkoordinator: Erika Baum AWMF-Registernummer: 053-002						
Name		Erika Baum	Peter Maisel	Norbert Donner-Banzhoff	Guido Schmie-mann	Martin Beyer
Funktion in der Leitliniengruppe		Autor	Autor	Autor	Pate	Pate
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Nein	Beendet mit Fusionierung der Krankenkasse: Mitglied des wiss. Beirats im Projekt „persönlich plus“ der IKK classic)	Nein	Nein	Nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Nein	Nein	Nein	Diverse Ärztekammern, Hausärzteverband, Apothekerkammern	Nein
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Nein	Nein	Nein	Innovationsfond, AOK Bremen, BMBF	Nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z.B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	Nein	Nein	Eingetragene Marke „arriba“	Nein	Nein

5	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	Mitglied in der SLK der DEGAM	Mitglied in der SLK der DEGAM	Mitglied in der SLK der DEGAM	Sprecher Sektion, Qualitätsförderung DEGAM	Nein
6	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen	Nein	Nein	Nein	Hausärztetag Bremen	Nein
7	Persönliche Beziehungen, wissenschaftliche Interessen, klinische Tätigkeiten	Nein	Nein	Ehefrau ist leitende Angestellte bei Novartis Vaccines and Diagnostics	Nein	Nein
	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Universität Marburg, eigene Praxis	Eigene Praxis, Westfälische Wilhelms-Universität Münster	Eigene Praxis, Universität Marburg	Gesundheitspraxis Georgstraße, Verden Universität Bremen	Institut für Allgemeinmedizin / Institute of General Practice, Johann Wolfgang Goethe-Universität
	Relevanz der Interessenkonflikte					

Tabellarische Übersicht zu den Erklärungen über Interessenskonflikte der Mandatsträger und Fachgesellschaften an der Konsensuskonferenz:

Leitlinie Müdigkeit Leitlinienkoordinatorin: Erika Baum AWMF-Registernummer: 053-002								
Name		Stefan Andreas	Geert Mayer	Carmen Scheibenbogen	Angela Spelsberg	Nicole Krüger	Edelgard Klasing	Sebastian Musch
Funktion in der Leitliniengruppe: Mandatsträger		DGIM	DGSM / DGN	Euromene	KS Aachen	ME/CFS-LV	Fatigatio	DG ME/CFS
1	Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Arzneimittelindustrie (nur COPD)	Paul Ehrlich Institut Langen; UCB Pharma, Brüssel Bioprojet, Paris	Celltrend Wörwag; CureVac	Nein	Nein	Nein	Nein
2	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Vorlesungen Universitätsmedizin Göttingen	UCB Brüssel und Neuss	Baxalta Octapharma dsai	Nein	Nein	Nein	Nein
3	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Astra Zeneca (COPD)	Micheal J Fox Foundation NY Bioprojet	Baxalta Fresenius Behring Lost Voices Fatigatio	Nein	Nein	Nein	Nein
4	Eigentümerinteresse an Arzneimitteln/Medizinprodukten (z.B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz) Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft		European Narcolepsy Network International RBD study group	Nein	Leiterin AG Gesundheitswesen Transparency International Deutschland e.V. Stellvertr. Vorsitzende KBS Aachen e.V.	nein	Fatigatio e.V., Schwerpunkt Information und Beratung zum Krankheitsbild CFS	Deutsche Gesellschaft für ME/CFS / Vorsitzender

5	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	Deutsche Gesell Pneumologie ABNR ; DGIM	European Narcolepsy Network International RBD study group	Dt Ges. Hämato/Onkologie Dt. Ges. Immunologie EUROMENE	Leiterin AG Gesundheitswesen Transparency International Deutschland e.V. Stellvertr. Vorsitzende KBS Aachen e.V.	Nein	Fatigatio e.V., Schwerpunkt Information und Beratung zum Krankheitsbild CFS	Nein
6	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen	Nein	Nein	CFS, Immundefekte; Fortbildungen zum Thema Immundefekte und CFS	Krebsepidemiologie, epidemiologische Methoden Krebsfrüherkennungsprogramme Mammographie-Screening Interessenkonflikte Post-Marketing Studien (Anwendungsbeobachtungen)	Nein	Nein	Nein
7	Persönliche Beziehungen, wissenschaftliche Interessen, klinische Tätigkeiten	LL Tabakentwöhnung COPD	nein	CFS, Immundefekte	keine	Nein	Nein	Nein
	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Lungenfachklinik Immenhausen	Hephata, Hessische Diakonie	Institut für Med Immunologie, Charité	Tumorzentrum Aachen e.V	Lost Voices Stiftung	Fatigatio e.V.	Lufthansa Technik AG
	Relevanz der Interessenkonflikte							

6. Verbreitung und Implementierung

6.1 Konzept zur Verbreitung und Implementierung

In Deutschland gibt es eine große Skepsis gegenüber Leitlinien. Bei der Vieldeutigkeit des Symptom muss von einer erheblichen Unsicherheit und Variation in der Vorgehensweise der Hausärzte ausgegangen werden. Hier bietet die Leitlinie eine wichtige Entscheidungshilfe. Insbesondere durch das in der Kurzfassung beschriebene Vorgehen und die Anwendung des Anamnesebogens bei unklarer Zuordnung wird die Entscheidungsfindung erleichtert und schützt bei objektiv nicht gerechtfertigten Anschuldigungen, wichtige Dinge übersehen zu haben.

Die Ursprungs-Leitlinie wurde in der Zeitschrift für Allgemeinmedizin 2002 veröffentlicht; die aktuelle Überarbeitung soll dort wieder zusammengefasst dargestellt und außerdem auf der Homepage von DEGAM und AWMF abrufbar sein.

Um die Anwendung in der Praxis zu erleichtern, stehen neben dieser Langfassung eine Kurzfassung, eine Patienteninformation mit Anamnesebogen und weitere Umsetzungshilfen (wie z.B. Schlafprotokolle) zur Verfügung.

Die Inhalte der Leitlinie wurden und werden in der ZfA sowie einschlägigen Lehrbüchern und weiteren allgemeinmedizinischen Zeitschriften publiziert.

6.2 Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie

Geplant ist außerdem die Aktualisierung des Minimoduls für das Institut für hausärztliche Fortbildung IhF.

6.3 Diskussion möglicher organisatorischer / finanzieller Barrieren gegenüber der Anwendung der Leitlinienempfehlungen

Die Leitlinienempfehlungen bedeuten eine rationale und rationelle Verhaltensweise, die konsequent Überdiagnostik sowie überzogene beziehungsweise riskante therapeutische Empfehlungen vermeidet und consequent an die Versorgungsrealität im hausärztlichen Bereich angepasst ist. Daher sind keine wesentlichen organisatorische oder finanzielle Barrieren erkennbar

6.4 Messgrößen für das Monitoring: Qualitätsziele, Qualitätsindikatoren

- Einhaltung der Empfehlungen zur Anamnese bei primär ungeklärten Beschwerden durch Verwendung des Anamnesebogens
- Vermeidung überzogener Labordiagnostik
- Weitergehende apparative Diagnostik nur bei hinweisenden klinischen oder empfohlenen Laborbefunden
- Regelmäßige Folgetermine bei anhaltenden Beschwerden und Betreuungsbedarf der Patienten

7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

7.1 Datum der letzten inhaltlichen Überarbeitung und Status

Diese Leitlinie wurde von 2015 bis 2017 überarbeitet.

Verantwortlich für die kontinuierliche Fortschreibung, Aktualisierung und Bekanntmachung ist die Ständige Leitlinienkommission der DEGAM. Formal ist die Leitlinie bis zum Jahre 2022 gültig. Eine erneute Überarbeitung ist vorgesehen bis 2022.

Die DEGAM beobachtet laufend die zu den Themen ihrer Leitlinien neu erscheinenden klinischen Studien und Grundlagen-Publikationen. Sie behält sich vor, vor Ablauf der zu einer veröffentlichten Leitlinie angesetzten Gültigkeitsdauer eine Akut-Aktualisierung vorzunehmen oder diese zu verlängern, wenn sich aus den inzwischen erschienenen Studien kein wesentlicher Änderungsbedarf für die Leitlinie ergibt, diese also inhaltlich weiterhin als richtig anzusehen ist und zu einer guten Praxis beitragen kann.

7.2 Aktualisierungsverfahren

Von Juni 2015 bis März 2016 haben die Autoren der Leitlinie Müdigkeit eine Aktualisierung vorgenommen. Dazu wurden die Themen Ätiologie des Symptoms in der hausärztlichen Praxis und spezifische therapeutische Fragestellungen in der Datenbank MEDLINE und der Cochrane Library nachrecherchiert und die entsprechenden Arbeiten auf ihre Relevanz untersucht. Stellungnahme und Empfehlungen anderer Fachgesellschaften und Organisationen, die seit der Erst-Publikation der Leitlinie abgegeben worden waren, wurden ebenfalls berücksichtigt.

An den grundsätzlichen Analysen und Empfehlungen der Leitlinie mussten durch diese neuen Erkenntnisse keine wesentlichen Veränderungen vorgenommen werden. Die Aussagen zur Ätiologie sowie Empfehlungen zur körperlichen Aktivierung und Verhaltenstherapie konnten weiter untermauert werden. Geringfügige Veränderungen betrafen die Epidemiologie, eine Diskussion von Belegen zur Behandlung mit Eisensubstitution Das Kapitel zum chronischen Müdigkeitssyndrom wurde aufgrund neuer Entwicklungen einschließlich eines neuen Definitionsvorschlages überarbeitet.

Den betroffenen Fachgesellschaften und Patientenvertretungen (siehe Leitlinienreport) wurde im Rahmen eines Delphi-Verfahrens der aktualisierte Leitlinienentwurf vorgelegt und Gelegenheit zu einer Stellungnahme gegeben. Die entsprechende umgearbeitete Version wurde von der Ständigen Leitlinienkommission der DEGAM und insbesondere drei Paten kritisch überprüft, diskutiert und genehmigt und anschließend vom Präsidium der DEGAM verabschiedet.

8. Literatur

Alphabetisch geordnet

Abholz, HH. 1994. “Der ‘Leistungsknick’ - Bericht Über Den Ungewöhnlichen Verlauf Eines Qualitätszirkels. Z Allg Med. 1994;70:268-9.” 70: 268–69.

Aggarwal, Vishal R., John McBeth, Joanna M. Zakrzewska, Mark Lunt, and Gary J. Macfarlane. 2006. “The Epidemiology of Chronic Syndromes That Are Frequently Unexplained: Do They Have Common Associated Factors?” *International Journal of Epidemiology* 35 (2): 468–76. doi:10.1093/ije/dyi265.

Altmann, LC. 1996. “52nd Annual Meeting of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI). New Orleans, Louisiana, March 15-20, 1996. Abstracts.” *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 97 (1 Pt 3): 183–576.

APA. 1994. “American Psychiatric Association 1994.”

Appleton, Sarah, Terry Jones, Phillippa Poole, Toby J Lasserson, Robert Adams, Brian Smith, and Julia Muhammed. 2006. “Ipratropium Bromide versus Long-Acting Beta-2 Agonists for Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease.” In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006101/abstract.

Appleton, Sarah, Phillippa Poole, Brian J Smith, Antony Veale, Toby J Lasserson, Matthew Ming Ki Chan, and Christopher J Cates. 2006. “Long-Acting beta2-Agonists for Poorly Reversible Chronic Obstructive Pulmonary Disease.” In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001104.pub2/abstract.

Arriaga, Felipe, Pedro Rosado, and Teresa Paiva. 1990. “The Sleep of Dysthymic Patients: A Comparison with Normal Controls.” *Biological Psychiatry* 27 (6): 649–56. doi:10.1016/0006-3223(90)90533-8.

“Available from: Http://Www.scribd.com/Doc/50211936/CEBM-Levels-of-Evidence.” n.d. http://www.scribd.com/doc/50211936/CEBM-Levels-of-Evidence.

Avni, Tomer, Leonard Leibovici, and Anat Gafter-Gvili. 2012. “Iron Supplementation for the Treatment of Chronic Heart Failure and Iron Deficiency: Systematic Review and Meta-Analysis.” *European Journal of Heart Failure* 14 (4): 423–429. doi:10.1093/eurjhf/hfs017.

Baig, Fahd, Michael Lawton, Michal Rolinski, Claudio Ruffmann, Kannan Nithi, Samuel G. Evetts, Hugo R. Fernandes, Yoav Ben-Shlomo, and Hu, Michele T M. 2015. “Delineating Nonmotor Symptoms in Early Parkinson’s Disease and First-Degree Relatives.” *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*. doi:10.1002/mds.26281.

Bailer, J., F. Rist, A. Rudolf, H. J. Staehle, P. Eickholz, G. Triebig, M. Bader, and U. Pfeifer. 2001. “Adverse Health Effects Related to Mercury Exposure from Dental Amalgam Fillings: Toxicological or Psychological Causes?” *Psychological Medicine* 31 (2): 255–63.

Ballin, A., M. Berar, U. Rubinstein, Y. Kleter, A. Hershkovitz, and D. Meytes. 1992. “Iron State in Female Adolescents.” *American Journal of Diseases of Children (1960)* 146 (7): 803–5.

Balzan, M. V., G. Agius, and A. Galea Debono. 1996. “Carbon Monoxide Poisoning: Easy to Treat but Difficult to Recognise.” *Postgraduate Medical Journal* 72 (850): 470–73.

Bao, Wei, Ying Rong, Shuang Rong, and Liegang Liu. 2012. “Dietary Iron Intake, Body Iron Stores, and the Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *BMC Medicine* 10: 119. doi:10.1186/1741-7015-10-119.

Barrett-Connor, E., and L. A. Palinkas. 1994. “Low Blood Pressure and Depression in Older Men: A Population Based Study.” *BMJ : British Medical Journal* 308 (6926): 446–49.

Bassetti, Claudio L., Milena Milanova, and Matthias Gugger. 2006. “Sleep-Disordered Breathing and Acute Ischemic Stroke Diagnosis, Risk Factors, Treatment, Evolution, and Long-Term Clinical Outcome.” *Stroke* 37 (4): 967–72. doi:10.1161/01.STR.0000208215.49243.c3.

Bates DW, Schmitt W, Buchwald D, and et al. 1993. “PRevalence of Fatigue and Chronic Fatigue Syndrome in a Primary Care Practice.” *Archives of Internal Medicine* 153 (24): 2759–65. doi:10.1001/archinte.1993.00410240067007.

Bates, Michael N., Jackie Fawcett, Nick Garrett, Terry Cutress, and Tord Kjellstrom. 2004. “Health Effects of Dental Amalgam Exposure: A Retrospective Cohort Study.” *International Journal of Epidemiology* 33 (4): 894–902. doi:10.1093/ije/dyh164.

Bazzano, Lydia A., Zia Khan, Kristi Reynolds, and Jiang He. 2007. “Effect of Nocturnal Nasal Continuous Positive Airway Pressure on Blood Pressure in Obstructive Sleep Apnea.” *Hypertension* 50 (2): 417–23. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.085175.

Beguin, Yves, Matti Aapro, Heinz Ludwig, Lee Mizzen, and Anders Osterborg. 2014. “Epidemiological and Nonclinical Studies Investigating Effects of Iron in Carcinogenesis–a Critical Review.” *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 89 (1): 1–15. doi:10.1016/j.critrevonc.2013.10.008.

Behan, P. O., W. M. Behan, and D. Horrobin. 1990. “Effect of High Doses of Essential Fatty Acids on the Postviral Fatigue Syndrome.” *Acta Neurologica Scandinavica* 82 (3): 209–16.

Bélanger, Lynda, Robert Ladouceur, and Charles M. Morin. 2005. “Generalized Anxiety Disorder and Health Care Use.” *Canadian Family Physician* 51 (10): 1362–63.

Bengtsson, C., K. Edström, B. Furunes, J. A. Sigurdsson, and G. Tibblin. 1987. “Prevalence of Subjectively Experienced Symptoms in a Population Sample of Women with Special Reference to Women with Arterial Hypertension.” *Scandinavian Journal of Primary Health Care* 5 (3): 155–62.

Bercea, Raluca Mihaela, Traian Mihaescu, Cristian Cojocaru, and Bjorn Bjorvatn. 2015. “Fatigue and Serum Testosterone in Obstructive Sleep Apnea Patients.” *The Clinical Respiratory Journal* 9 (3): 342–349. doi:10.1111/crj.12150.

Berger, Ann M., Kathi Mooney, Amy Alvarez-Perez, William S. Breitbart, Kristen M. Carpenter, David Cella, Charles Cleeland, et al. 2015. “Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015.” *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN* 13 (8): 1012–39.

Berrios, G. E. 1990. “Feelings of Fatigue and Psychopathology: A Conceptual History.” *Comprehensive Psychiatry* 31 (2): 140–51.

BEUTLER, E., S. E. LARSH, and C. W. GURNEY. 1960. “IRON THERAPY IN CHRONICALLY FATIGUED, NONANEMIC WOMEN: A DOUBLE-BLIND STUDY*.” *Annals of Internal Medicine* 52 (2): 378–94. doi:10.7326/0003-4819-52-2-378.

Bhalla, Mary Colleen, Scott T. Wilber, Kirk A. Stiffler, Jason E. Ondrejka, and Lowell W. Gerson. 2014. “Weakness and Fatigue in Older ED Patients in the United States.” *The American Journal of Emergency Medicine* 32 (11): 1395–1398. doi:10.1016/j.ajem.2014.08.027.

Bixler, E. O., A. N. Vgontzas, H.-M. Lin, S. L. Calhoun, A. Vela-Bueno, and A. Kales. 2005. “Excessive Daytime Sleepiness in a General Population Sample: The Role of Sleep Apnea, Age, Obesity, Diabetes, and Depression.” *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90 (8): 4510–15. doi:10.1210/jc.2005-0035.

Bixler, Edward O., Alexandros N. Vgontzas, Thomas Ten Have, Kathy Tyson, and Anthony Kales. 1998. “Effects of Age on Sleep Apnea in Men.” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 157 (1): 144–48. doi:10.1164/ajrccm.157.1.9706079.

Black, David S., Gillian A. O’Reilly, Richard Olmstead, Elizabeth C. Breen, and Michael R. Irwin. 2015. “Mindfulness Meditation and Improvement in Sleep Quality and Daytime Impairment among Older Adults with Sleep Disturbances: A Randomized Clinical Trial.” *JAMA Internal Medicine* 175 (4): 494–501. doi:10.1001/jamainternmed.2014.8081.

Boden-Albala, Bernadette, Eric T Roberts, Carl Bazil, Yeseon Moon, Janet De Rosa, Mitchell S. V. Elkind, Tatjana Rundek, Myunghee C Paik, and Ralph L Sacco. 2012. “Daytime Sleepiness and Risk of Stroke and Vascular Disease: Findings from the Northern Manhattan Study (NOMAS).” *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes* 5 (4): 500–507. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.111.963801.

Bohlius, Julia, Kurt Schmidlin, Corinne Brillant, Guido Schwarzer, Sven Trelle, Jerome Seidenfeld, Marcel Zwahlen, et al. 2009. “Erythropoietin or Darbepoetin for Patients with Cancer--Meta-Analysis Based on Individual Patient Data.” *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 3: CD007303. doi:10.1002/14651858.CD007303.pub2.

Boland, B. J., P. C. Wollan, and M. D. Silverstein. 1995. “Review of Systems, Physical Examination, and Routine Tests for Case-Finding in Ambulatory Patients.” *The American Journal of the Medical Sciences* 309 (4): 194–200.

Bourke, Liam, Dianna Smith, Liz Steed, Richard Hooper, Anouska Carter, James Catto, Peter C. Albertsen, Bertrand Tombal, Heather A. Payne, and Derek J. Rosario. 2016. “Exercise for Men with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *European Urology* 69 (4): 693–703. doi:10.1016/j.eururo.2015.10.047.

Bresnitz, Eddy A., Rochelle Goldberg, and Robert M. Kosinski. 1994. “Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea.” *Epidemiologic Reviews* 16 (2): 210–27.

Brown, JB, WW Weston, and M Stewart. 1995. “The Third Component: Finding Common Ground. In: Stewart M, (Et.al.), Editors. Patient-Centered Medicine: Transforming the Clinical Method. Thousand Oaks: ;,” 35–48.

Brurberg, Kjetil Gundro, Marita Sporstol Fonhus, Lillebeth Larun, Signe Flottorp, and Kirsti Malterud. 2014. “Case Definitions for Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis (CFS/ME): A Systematic Review.” *BMJ Open* 4 (2): e003973. doi:10.1136/bmjopen-2013-003973.

Buchwald, D, J Blair, and PJ Mease. 1991. “Treatment of Chronic Fatigue Syndrome with Acupuncture” 2: 231–36.

Buchwald D, Sullivan JL, and Komaroff AL. 1987. “FRequency of ‘Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection’ in a General Medical Practice.” *JAMA* 257 (17): 2303–7. doi:10.1001/jama.1987.03390170059028.

Buchwald, Dedra, Phoebe Umali, Jovine Umali, Phalla Kith, Tsilke Pearlman, and Anthony L. Komaroff. 1995. “Chronic Fatigue and the Chronic Fatigue Syndrome: Prevalence in a Pacific Northwest Health Care System.” *Annals of Internal Medicine* 123 (2): 81–88. doi:10.7326/0003-4819-123-2-199507150-00001.

Bullinger, Monika. 2008. “Umweltbezogene Gesundheitsstörungen.” *PPmP - Psychotherapie · Psychosomatik · Medizinische Psychologie* 58 (11): 430–42. doi:10.1055/s-0028-1090032.

Bultmann, Ute, Nielsen, Maj Britt D, Madsen, Ida E H, Hermann Burr, and Reiner Rugulies. 2013. “Sleep Disturbances and Fatigue: Independent Predictors of Sickness Absence? A Prospective Study among 6538 Employees.” *European Journal of Public Health* 23 (1): 123–128. doi:10.1093/eurpub/ckr207.

Burden, Richard J., Katie Morton, Toby Richards, Gregory P. Whyte, and Charles R. Pedlar. 2014. “Is Iron Treatment Beneficial In, Iron-Deficient but Non-Anaemic (IDNA) Endurance Athletes? A Meta-Analysis.” *British Journal of Sports Medicine*. doi:10.1136/bjsports-2014-093624.

CADTH. 2012. “Modafinil for Sleep Disorders and Fatigue Secondary to Multiple Sclerosis: A Review of the Clinical Efficacy and Safety | CADTH.ca.” Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/aug-2012/RC0372%20Modafinil%20Final.pdf.

Cantor, Amy G., Christina Bougatsos, Tracy Dana, Ian Blazina, and Marian McDonagh. 2015. “Routine Iron Supplementation and Screening for Iron Deficiency Anemia in Pregnancy: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force.” *Annals of Internal Medicine* 162 (8): 566–576. doi:10.7326/M14-2932.

Cardenas, D. D., and N. G. Kutner. 1982. “The Problem of Fatigue in Dialysis Patients.” *Nephron* 30 (4): 336–40.

Carskadon, M. A., and W. C. Dement. 1979. “Effects of Total Sleep Loss on Sleep Tendency.” *Perceptual and Motor Skills* 48 (2): 495–506. doi:10.2466/pms.1979.48.2.495.

Carter, A., A. Daley, L. Humphreys, N. Snowdon, N. Woodroofe, J. Petty, A. Roalfe, J. Tosh, B. Sharrack, and Jm Saxton. 2014. “Pragmatic Intervention for Increasing Self-Directed Exercise Behaviour and Improving Important Health Outcomes in People with Multiple Sclerosis: A Randomised Controlled Trial.” *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 20 (8): 1112–1122. doi:10.1177/1352458513519354.

Cathébras, P. J., J. M. Robbins, L. J. Kirmayer, and B. C. Hayton. 1992. “Fatigue in Primary Care: Prevalence, Psychiatric Comorbidity, Illness Behavior, and Outcome.” *Journal of General Internal Medicine* 7 (3): 276–86.

CDC, Prevention. 2008. “Nonfatal, Unintentional, Non--Fire-Related Carbon Monoxide Exposures --- United States, 2004--2006.” http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5733a2.htm.

Chalder, T, P Wallace, and S. Wessely. 1997. “Self-Help Treatment of Chronic Fatigue in the Community: A Randomized Controlled Trial” 2 (3): 189–97.

Chartier-Kastler, Emmanuel, Damien Leger, Denis Comet, Francois Haab, and Maurice M. Ohayon. 2012. “Prostatic Hyperplasia Is Highly Associated with Nocturia and Excessive Sleepiness: A Cross-Sectional Study.” *BMJ Open* 2 (3). doi:10.1136/bmjopen-2011-000505.

Chen, M. K. 1986. “The Epidemiology of Self-Perceived Fatigue among Adults.” *Preventive Medicine* 15 (1): 74–81.

Cho, Hyong Jin, Paulo Rossi Menezes, Matthew Hotopf, Dinesh Bhugra, and Simon Wessely. 2009. “Comparative Epidemiology of Chronic Fatigue Syndrome in Brazilian and British Primary Care: Prevalence and Recognition.” *The British Journal of Psychiatry* 194 (2): 117–22. doi:10.1192/bjp.bp.108.051813.

Christensen, T. 1995. “Postoperative Fatigue.” *Danish Medical Bulletin* 42 (4): 314–22.

Cleare, A. J., E. Heap, G. S. Malhi, S. Wessely, V. O’Keane, and J. Miell. 1999. “Low-Dose Hydrocortisone in Chronic Fatigue Syndrome: A Randomised Crossover Trial.” *Lancet (London, England)* 353 (9151): 455–58. doi:10.1016/S0140-6736(98)04074-4.

Committee WIC, (WICC). ICPC-2 – Deutsch International Classification of Primary Care. n.d. http://www.globalfamilydoctor.com/groups/WorkingParties/wicc.aspx.

Connolly, Deirdre, Lynn O’Toole, Patrick Redmond, and Susan M. Smith. 2013. “Managing Fatigue in Patients with Chronic Conditions in Primary Care.” *Family Practice* 30 (2): 123–124. doi:10.1093/fampra/cmt005.

Cope, H., A. Mann, A. Pelosi, and A. David. 1996. “Psychosocial Risk Factors for Chronic Fatigue and Chronic Fatigue Syndrome Following Presumed Viral Illness: A Case-Control Study.” *Psychological Medicine* 26 (6): 1197–1209.

Cox, I. M., M. J. Campbell, and D. Dowson. 1991. “Red Blood Cell Magnesium and Chronic Fatigue Syndrome.” *Lancet (London, England)* 337 (8744): 757–60.

Craig, Timothy J., Stephanie Teets, Erik B. Lehman, Vernon M. Chinchilli, and Clifford Zwillich. 1998. “Nasal Congestion Secondary to Allergic Rhinitis as a Cause of Sleep Disturbance and Daytime Fatigue and the Response to Topical Nasal Corticosteroids.” *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 101 (5): 633–37. doi:10.1016/S0091-6749(98)70171-X.

Cramp, Fiona. 2008. “Exercise for the Management of Cancer-Related Fatigue in Adults - Cramp - 2008 - The Cochrane Library - Wiley Online Library.” doi:10.1002/14651858.

Cramp, Fiona, and James Byron-Daniel. 2012. “Exercise for the Management of Cancer-Related Fatigue in Adults.” *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 11: CD006145. doi:10.1002/14651858.CD006145.pub3.

Cramp, Fiona, Sarah Hewlett, Celia Almeida, John R. Kirwan, Choy, Ernest H S, Trudie Chalder, Jon Pollock, and Robin Christensen. 2013. “Non-Pharmacological Interventions for Fatigue in Rheumatoid Arthritis.” *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 8: CD008322. doi:10.1002/14651858.CD008322.pub2.

Cranston, Josephine M, Alan Crockett, David Currow, and Magnus Ekström. 2013. “Oxygen Therapy for Dyspnoea in Adults.” In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004769.pub3/abstract.

Crocker, B. D., L. G. Olson, N. A. Saunders, M. J. Hensley, J. L. McKeon, K. M. Allen, and S. G. Gyulay. 1990. "Estimation of the Probability of Disturbed Breathing during Sleep before a Sleep Study." *The American Review of Respiratory Disease* 142 (1): 14–18. doi:10.1164/ajrccm/142.1.14.

D'Adamo, Christopher R., Charles R. McMillin, Kevin W. Chen, Elisabeth K. Lucas, and Brian M. Berman. 2015. "Supervised Resistance Exercise for Patients with Persistent Symptoms of Lyme Disease." *Medicine and Science in Sports and Exercise*. doi:10.1249/MSS.0000000000000683.

Daltroy, L. H., C. Robb-Nicholson, M. D. Iversen, E. A. Wright, and M. H. Liang. 1995. "Effectiveness of Minimally Supervised Home Aerobic Training in Patients with Systemic Rheumatic Disease." *Rheumatology* 34 (11): 1064–69. doi:10.1093/rheumatology/34.11.1064.

Darbishire, L, L Ridsdale, and P T Seed. 2003. "Distinguishing Patients with Chronic Fatigue from Those with Chronic Fatigue Syndrome: A Diagnostic Study in UK Primary Care." *The British Journal of General Practice* 53 (491): 441–45.

David, A, A Pelosi, E McDonald, D Stephens, D Ledger, R Rathbone, and A Mann. 1990. "Tired, Weak, or in Need of Rest: Fatigue among General Practice Attenders." *BMJ : British Medical Journal* 301 (6762): 1199–1202.

David, A. S. 1991. "Postviral Fatigue Syndrome and Psychiatry." *British Medical Bulletin* 47 (4): 966–88.

de Waal, Margot W. M., Ingrid A. Arnold, Philip Spinhoven, Just A. H. Eekhof, and Albert M. van Hemert. 2005. "The Reporting of Specific Physical Symptoms for Mental Distress in General Practice." *Journal of Psychosomatic Research* 59 (2): 89–95. doi:10.1016/j.jpsychores.2005.02.011.

Dimeo, F., B. G. Rumberger, and J. Keul. 1998. "Aerobic Exercise as Therapy for Cancer Fatigue." *Medicine and Science in Sports and Exercise* 30 (4): 475–78.

Donner-Banzhoff, N., L. Kreienbrock, and E. Baum. 1994. "Hypotension--Does It Make Sense in Family Practice?" *Family Practice* 11 (4): 368–74.

Donner-Banzhoff, Norbert, Yolanda Chan, John P. Szalai, and John R. Hilditch. 1997. "Low Blood Pressure Associated with Low Mood: A Red Herring?" *Journal of Clinical Epidemiology* 50 (10): 1175–81. doi:10.1016/S0895-4356(97)00157-1.

Donner-Banzhoff, Norbert, Regina Kunz, and Walter Rosser. 2001. "Studies of Symptoms in Primary Care." *Family Practice* 18 (1): 33–38. doi:10.1093/fampra/18.1.33.

Dryman, A., and W. W. Eaton. 1991. "Affective Symptoms Associated with the Onset of Major Depression in the Community: Findings from the US National Institute of Mental Health Epidemiologic Catchment Area Program." *Acta Psychiatrica Scandinavica* 84 (1): 1–5.

Duport, N., P. Preziosi, M.-C. Boutron-Ruault, S. Bertrais, P. Galan, A. Favier, J. L. Lafond, and S. Hercberg. 2003. "Consequences of Iron Depletion on Health in Menstruating Women." *European Journal of Clinical Nutrition* 57 (9): 1169–75. doi:10.1038/sj.ejcn.1601669.

Dures, E., K. Kitchen, C. Almeida, N. Ambler, A. Cliss, A. Hammond, B. Knops, M. Morris, A. Swinkels, and S. Hewlett. 2012. "They Didn't Tell Us, They Made Us Work It out Ourselves\d Q: Patient Perspectives of a Cognitive-Behavioral Program for Rheumatoid Arthritis Fatigue." *Arthritis Care & Research* 64 (4): 494–501. doi:10.1002/acr.21562.

Dutta, Nirjhar, Gabriel A. Koepp, Steven D. Stovitz, James A. Levine, and Mark A. Pereira. 2014. "Using Sit-Stand Workstations to Decrease Sedentary Time in Office Workers: A Randomized Crossover Trial." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 11 (7): 6653–6665. doi:10.3390/ijerph110706653.

Edinger JD, Wohlgemuth WK, Radtke RA, Marsh GR, and Quillian RE. 2001. "Cognitive Behavioral Therapy for Treatment of Chronic Primary Insomnia: A Randomized Controlled Trial." *JAMA* 285 (14): 1856–64. doi:10.1001/jama.285.14.1856.

Edmonds M et al. 2004. "Exercise Therapy for Chronic Fatigue Syndrome - Edmonds - 2004 - The Cochrane Library - Wiley Online Library." http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003200.pub2/abstract;jsessionid=A2B37A5822FA1CBA0042065D1E51E708.f01t02.

Elbers, Roy G, John Verhoef, Erwin EH van Wegen, Henk W Berendse, and Gert Kwakkel. 2015. "Interventions for Fatigue in Parkinson's Disease." In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010925.pub2/abstract.

Elliott, H. 1999. "Use of Formal and Informal Care among People with Prolonged Fatigue: A Review of the Literature." *The British Journal of General Practice* 49 (439): 131–34.

Elnegaard, Sandra, Rikke Sand Andersen, Anette Fischer Pedersen, Pia Veldt Larsen, Jens Sondergaard, Sanne Rasmussen, Kirubakaran Balasubramaniam, Rikke Pilsgaard Svendsen, Peter Vedsted, and Dorte Ejg Jarbol. 2015.

"Self-Reported Symptoms and Healthcare Seeking in the General Population -Exploring \d qThe Symptom Iceberg\d Q." *BMC Public Health* 15 (1): 685. doi:10.1186/s12889-015-2034-5.

Elwood, P. C., W. E. Waters, W. J. Greene, P. Sweetnam, and M. M. Wood. 1969. "Symptoms and Circulating Haemoglobin Level." *Journal of Chronic Diseases* 21 (9): 615–28.

Engleman, H. M, S. E Martin, N. J Douglas, and I. J Deary. 1994. "Originally Published as Volume 1, Issue 8897Effect of Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Daytime Function in Sleep Apnoea/Hypopnoea Syndrome." *The Lancet* 343 (8897): 572–75. doi:10.1016/S0140-6736(94)91522-9.

Enright, S. J. 1997. "Cognitive Behaviour Therapy--Clinical Applications." *BMJ (Clinical Research Ed.)* 314 (7097): 1811–16.

Fan, Helen G. Mar, Mark Clemons, Wei Xu, Irene Chemerynsky, Henriette Breunis, Sharon Braganza, and Ian F. Tannock. 2007. "A Randomised, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial of the Effects of D-Methylphenidate on Fatigue and Cognitive Dysfunction in Women Undergoing Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer." *Supportive Care in Cancer* 16 (6): 577–83. doi:10.1007/s00520-007-0341-9.

Favrat, Bernard, Katharina Balck, Christian Breymann, Michael Hedenus, Thomas Keller, Anna Mezzacasa, and Christoph Gasche. 2014. "Evaluation of a Single Dose of Ferric Carboxymaltose in Fatigued, Iron-Deficient women–PREFER a Randomized, Placebo-Controlled Study." *PLOS ONE* 9 (4): e94217. doi:10.1371/journal.pone.0094217.

Fawcett, T. A., R. E. Moon, P. J. Fracica, G. Y. Mebane, D. R. Theil, and C. A. Piantadosi. 1992. "Warehouse Workers' Headache. Carbon Monoxide Poisoning from Propane-Fueled Forklifts." *Journal of Occupational Medicine.: Official Publication of the Industrial Medical Association* 34 (1): 12–15.

Fernandez-Gaxiola, Ana C., and Luz Maria De-Regil. 2011. "Intermittent Iron Supplementation for Reducing Anaemia and Its Associated Impairments in Menstruating Women." *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 12: CD009218. doi:10.1002/14651858.CD009218.pub2.

Fisk, J. D., A. Pontefract, P. G. Ritvo, C. J. Archibald, and T. J. Murray. 1994. "The Impact of Fatigue on Patients with Multiple Sclerosis." *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques* 21 (1): 9–14.

Flachenecker, P., T. Kümpfel, B. Kallmann, M. Gottschalk, O. Grauer, P. Rieckmann, C. Trenkwalder, and K. V. Toyka. 2002. "Fatigue in Multiple Sclerosis: A Comparison of Different Rating Scales and Correlation to Clinical Parameters." *Multiple Sclerosis* 8 (6): 523–26. doi:10.1191/1352458502ms839oa.

Fletcher, A. J. F., and S. M. Standen. 1973. "A Multi-Centre Study of Potassium Deficiency in the Elderly." *Current Medical Research and Opinion* 1 (10): 584–90. doi:10.1185/03007997309111725.

Flo, Elisabeth, Stale Pallesen, Bente Elisabeth Moen, Siri Waage, and Bjorn Bjorvatn. 2014. "Short Rest Periods between Work Shifts Predict Sleep and Health Problems in Nurses at 1-Year Follow-Up." *Occupational and Environmental Medicine* 71 (8): 555–561. doi:10.1136/oemed-2013-102007.

Forsyth, L. M., H. G. Preuss, A. L. MacDowell, L. Chiazze, G. D. Birkmayer, and J. A. Bellanti. 1999. "Therapeutic Effects of Oral NADH on the Symptoms of Patients with Chronic Fatigue Syndrome." *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 82 (2): 185–91. doi:10.1016/S1081-1206(10)62595-1.

Foster, Gill, Stephanie JC Taylor, Sandra Eldridge, Jean Ramsay, and Chris J Griffiths. 2007. "Self-Management Education Programmes by Lay Leaders for People with Chronic Conditions." In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005108.pub2/abstract.

Franssen, Marloes, Charlotte Winward, Johnny Collett, Derick Wade, and Helen Dawes. 2014. "Interventions for Fatigue in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Movement Disorders* 29 (13): 1675–78. doi:10.1002/mds.26030.

Freal, J. E., G. H. Kraft, and J. K. Coryell. 1984. "Symptomatic Fatigue in Multiple Sclerosis." *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 65 (3): 135–38.

Friedman, J., and H. Friedman. 1993. "Fatigue in Parkinson's Disease." *Neurology* 43 (10): 2016–18.

Fulcher, K. Y., and P. D. White. 1997. "Randomised Controlled Trial of Graded Exercise in Patients with the Chronic Fatigue Syndrome." *BMJ : British Medical Journal* 314 (7095): 1647–52.

Gallagher, Arlene M, Janice M Thomas, William T Hamilton, and Peter D White. 2004. "Incidence of Fatigue Symptoms and Diagnoses Presenting in UK Primary Care from 1990 to 2001." *Journal of the Royal Society of Medicine* 97 (12): 571–75.

Gath, D, and L Mynors-Wallis. 1997. “Problem-Solving Treatment in Primary Care. In: Clark DM, Fairburn CG, Al. E, Editors. Scienc E and Practice of Cognitive Behaviour Therapy. Oxford:,” 415–31.

George, C. 2001. “Reduction in Motor Vehicle Collisions Following Treatment of Sleep Apnoea with Nasal CPAP.” *Thorax* 56 (7): 508–12. doi:10.1136/thorax.56.7.508.

Gera, Tarun, Harshpal Singh Sachdev, and Erick Boy. 2012. “Effect of Iron-Fortified Foods on Hematologic and Biological Outcomes: Systematic Review of Randomized Controlled Trials.” *The American Journal of Clinical Nutrition* 96 (2): 309–324. doi:10.3945/ajcn.111.031500.

Gerber, P. D., J. E. Barrett, J. A. Barrett, T. E. Oxman, E. Manheimer, R. Smith, and R. D. Whiting. 1992. “The Relationship of Presenting Physical Complaints to Depressive Symptoms in Primary Care Patients.” *Journal of General Internal Medicine* 7 (2): 170–73.

Gialamas, Angela, Justin J. Beilby, Nicole L. Pratt, Rhys Henning, John E. Marley, and John F. Roddick. 2003. “Investigating Tiredness in Australian General Practice. Do Pathology Tests Help in Diagnosis?” *Australian Family Physician* 32 (8): 663–66.

Gieler, U., and U. Heudorf. 2001. “Werden Patienten in Der Umweltmedizin ‘psychiatrisiert’? Ratschläge Zum Umgang Mit Umweltbedingten Belastungen.” 2: 59–64.

Giles et al. 2006. “Continuous Positive Airways Pressure for Obstructive Sleep Apnoea in Adults - Giles - 2006 - The Cochrane Library - Wiley Online Library.” http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001106.pub2/abstract.

Goedendorp, Martine M., Marlies E.W.J. Peters, Marieke F.M. Gielissen, J. Alfred Witjes, Jan Willem Leer, Constans A.H.H.V.M. Verhagen, and Gijs Bleijenberg. 2010. “Is Increasing Physical Activity Necessary to Diminish Fatigue During Cancer Treatment? Comparing Cognitive Behavior Therapy and a Brief Nursing Intervention with Usual Care in a Multicenter Randomized Controlled Trial.” *The Oncologist* 15 (10): 1122–32. doi:10.1634/theoncologist.2010-0092.

Goedendorp, Martine Margaretha, Gielissen, Marieke F M, Verhagen, Constantijn A H H V M, and Gijs Bleijenberg. 2009. “Psychosocial Interventions for Reducing Fatigue during Cancer Treatment in Adults.” *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 1: CD006953. doi:10.1002/14651858.CD006953.pub2.

Greig, Alecia J., Amanda J. Patterson, Clare E. Collins, and Kerry A. Chalmers. 2013. “Iron Deficiency, Cognition, Mental Health and Fatigue in Women of Childbearing Age: A Systematic Review.” *Journal of Nutritional Science* 2: e14. doi:10.1017/jns.2013.7.

Griggs, RC, and WG Bradley. 1994. “Approach to Th E Patient with Neuromuscular Disease. In: Isselbacher AB, Al. E, Editors. Harrison’s Principles of Internal Medicine. 13th Ed Ed. New York: McGraw-Hill Professional.”

Haas, Jere D., and Thomas Brownlie. 2001. “Iron Deficiency and Reduced Work Capacity: A Critical Review of the Research to Determine a Causal Relationship.” *The Journal of Nutrition* 131 (2): 676S–690S.

Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, and et al. 2007. “The Impact of Continuous Positive Airway Pressure on Blood Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Evidence from a Meta-Analysis of Placebo-Controlled Randomized Trials.” *Archives of Internal Medicine* 167 (8): 757–64. doi:10.1001/archinte.167.8.757.

Haller, Heidemarie. 2015. “Somatoforme Störungen Und Medizinisch Unerklärbare Symptome in Der Pimärversorgung: Systematischer Review Und Metaanalyse Der Prävalenzen.” *Deutsches Ärzteblatt* 112 (16): 279–288.

Hamilton, W T. 2005. “The Prognosis of Different Fatigue Diagnostic Labels: A Longitudinal Survey.” http://fampra.oxfordjournals.org/content/22/4/383.long.

Hamilton, W T, G H Hall, and A P Round. 2001. “Frequency of Attendance in General Practice and Symptoms before Development of Chronic Fatigue Syndrome: A Case-Control Study.” *The British Journal of General Practice* 51 (468): 553–58.

Hanevik, Kurt, Knut-Arne Wensaas, Guri Rortveit, Geir Egil Eide, Kristine Morch, and Nina Langeland. 2014. “Irritable Bowel Syndrome and Chronic Fatigue 6 Years after Giardia Infection: A Controlled Prospective Cohort Study.” *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 59 (10): 1394–1400. doi:10.1093/cid/ciu629.

Haustein, KO. 1997. *Antihypotonika. In: Schwabe U, Editor. Arzneiverordnungsreport ’97. Stuttgart:* Gustav Fischer Verlag.

Hebel, SK. 2000. *Drug Facts and Comparisons. Drug Facts and Comparisons. St. Louis: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.*

Heinz, G. 1993. “Kurz- oder langwirksam? Die praktische Bedeutung der Pharmakokinetik von Benzodiazepinen.” *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift* 118 (31): 1121–26. doi:10.1055/s-2008-1059435.

Henningsen, Peter, and Martin Sack. 1998. “Diagnostik Und Therapie Umweltbezogener Körperbeschwerden — Eine Übersicht Der Empirischen Literatur.” *Zeitschrift Für Psychosomatische Medizin Und Psychoanalyse* 44 (3): 251–67.

Herring, Matthew P., Timothy W. Puetz, Patrick J. O’Connor, and Rodney K. Dishman. 2012. “Effect of Exercise Training on Depressive Symptoms among Patients with a Chronic Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.” *Archives of Internal Medicine* 172 (2): 101–111. doi:10.1001/archinternmed.2011.696.

Hickie, I. B., A. W. Hooker, D. Hadzi-Pavlovic, B. K. Bennett, A. J. Wilson, and A. R. Lloyd. 1996. “Fatigue in Selected Primary Care Settings: Sociodemographic and Psychiatric Correlates.” *The Medical Journal of Australia* 164 (10): 585–88.

Hickie, I., A. Koschera, D. Hadzi-Pavlovic, B. Bennett, and A. Lloyd. 1999. “The Temporal Stability and Co-Morbidity of Prolonged Fatigue: A Longitudinal Study in Primary Care.” *Psychological Medicine* 29 (4): 855–61.

Hickie, Ian, Tracey Davenport, Denis Wakefield, Ute Vollmer-Conna, Barbara Cameron, Suzanne D Vernon, William C Reeves, and Andrew Lloyd. 2006. “Post-Infective and Chronic Fatigue Syndromes Precipitated by Viral and Non-Viral Pathogens: Prospective Cohort Study.” *BMJ : British Medical Journal* 333 (7568): 575. doi:10.1136/bmj.38933.585764.AE.

Hin, Harold, Graham Bird, Peter Fisher, Nick Mahy, and Derek Jewell. 1999. “Coeliac Disease in Primary Care: Case Finding Study.” *BMJ : British Medical Journal* 318 (7177): 164–67.

Hoffstein, V., and J. P. Szalai. 1993. “Predictive Value of Clinical Features in Diagnosing Obstructive Sleep Apnea.” *Sleep* 16 (2): 118–22.

Hohagen, F., K. Rink, C. Käppler, E. Schramm, D. Riemann, S. Weyerer, and M. Berger. 1993. “Prevalence and Treatment of Insomnia in General Practice. A Longitudinal Study.” *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 242 (6): 329–36.

Ho-Yen, D O, and I McNamara. 1991. “General Practitioners’ Experience of the Chronic Fatigue Syndrome.” *The British Journal of General Practice* 41 (349): 324–26.

Hublin, C., J. Kaprio, M. Partinen, and M. Koskenvuo. 2001. “Insufficient Sleep--a Population-Based Study in Adults.” *Sleep* 24 (4): 392–400.

Hunt, L. M. 1985. “Relativism in the Diagnosis of Hypoglycemia.” *Social Science & Medicine (1982)* 20 (12): 1289–94.

Institute of Medicine. 2015. *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness*. Washington, D.C.: National Academies Press. http://www.nap.edu/catalog/19012.

Jason LA, Richman JA, Rademaker AW, and et al. 1999. “A Community-Based Study of Chronic Fatigue Syndrome.” *Archives of Internal Medicine* 159 (18): 2129–37. doi:10.1001/archinte.159.18.2129.

Jenkinson, Crispin, Robert JO Davies, Rebecca Mullins, and John R Stradling. 1999. “Comparison of Therapeutic and Subtherapeutic Nasal Continuous Positive Airway Pressure for Obstructive Sleep Apnoea: A Randomised Prospective Parallel Trial.” *The Lancet* 353 (9170): 2100–2105. doi:10.1016/S0140-6736(98)10532-9.

Jennum, Poul, and Jakob Kjellberg. 2011. “Health, Social and Economical Consequences of Sleep-Disordered Breathing: A Controlled National Study.” *Thorax* 66 (7): 560–566. doi:10.1136/thx.2010.143958.

Jerrett, W. A. 1981. “Lethargy in General Practice.” *The Practitioner* 225 (1355): 731–37.

Jiang, D, and P Franks. 1994. “Analysis of 50 Cases of M.E. Treated with Chinese Herbs and Acupuncture. .,” no. 1: 13–20.

Joyce, J., M. Hotopf, and S. Wessely. 1997. “The Prognosis of Chronic Fatigue and Chronic Fatigue Syndrome: A Systematic Review.” *QJM* 90 (3): 223–33. doi:10.1093/qjmed/90.3.223.

Kales, S. N. 1993. “Carbon Monoxide Intoxication.” *American Family Physician* 48 (6): 1100–1104.

Kapuniai, L. E., D. J. Andrew, D. H. Crowell, and J. W. Pearce. 1988. “Identifying Sleep Apnea from Self-Reports.” *Sleep* 11 (5): 430–36.

Katon, W., A. Kleinman, and G. Rosen. 1982. “Depression and Somatization: A Review. Part II.” *The American Journal of Medicine* 72 (2): 241–47.

Kenter, E. G. H., I. M. Okkes, S. K. Oskam, and H. Lamberts. 2003. “Tiredness in Dutch Family Practice. Data on Patients Complaining of And/Or Diagnosed With ‘tiredness.’” *Family Practice* 20 (4): 434–40.

Kenter, E. G., and I. M. Okkes. 1999. “[Patients with fatigue in family practice: prevalence and treatment].” *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde* 143 (15): 796–801.

Kerek-Bodden, HE. n.d. “Von 1982 Bis 1989 Haben Fälle von Arbeitsunfähigkeit Wegen Hypotonie Um 19% Abgenommen. . Zentralinstitut Für Die Kassenärztliche Versorgung Der Bundesrepublik Deutschland, Persönliche Mitteilung.”

Kim, Cheol Hwan, Ho Cheol Shin, and Chang Won Won. 2005. “Prevalence of Chronic Fatigue and Chronic Fatigue Syndrome in Korea: Community-Based Primary Care Study.” *Journal of Korean Medical Science* 20 (4): 529–34. doi:10.3346/jkms.2005.20.4.529.

Kirmayer, L. J., and J. M. Robbins. 1991. “Three Forms of Somatization in Primary Care: Prevalence, Co-Occurrence, and Sociodemographic Characteristics.” *The Journal of Nervous and Mental Disease* 179 (11): 647–55.

Kitai, Eliezer, Gari Blumberg, David Levy, Avivit Golan-Cohen, and Shlomo Vinker. 2012. “Fatigue as a First-Time Presenting Symptom: Management by Family Doctors and One Year Follow-Up.” *The Israel Medical Association Journal : IMAJ* 14 (9): 555–559.

Klemenc-Ketis, Zalika, Miljenko Krizmaric, and Janko Kersnik. 2013. “Age- and Gender-Specific Prevalence of Self-Reported Symptoms in Adults.” *Central European Journal of Public Health* 21 (3): 160–164.

Knottnerus, J. A., P. G. Knipschild, and F. Sturmans. 1989. “Symptoms and Selection Bias: The Influence of Selection towards Specialist Care on the Relationship between Symptoms and Diagnoses.” *Theoretical Medicine* 10 (1): 67–81.

Knottnerus, J. A., P. G. Knipschild, J. W. J. van Wersch, and A. H. J. Sijstermanns. 1986. “Unexplained Fatigue and Hemoglobin: A Primary Care Study.” *Canadian Family Physician* 32 (August): 1601–4.

Koch, H., MA van Bokhoven, P. J. E. Bindels, T. van der Weijden, G. J. Dinant, and G. ter Riet. 2009. “The Course of Newly Presented Unexplained Complaints in General Practice Patients: A Prospective Cohort Study.” *Family Practice* 26 (6): 455–65. doi:10.1093/fampra/cmp067.

Koch, Hèlen, Marloes A van Bokhoven, Gerben ter Riet, JM Tineke van Alphen-Jager, Trudy van der Weijden, Geert-Jan Dinant, and Patrick JE Bindels. 2009. “Ordering Blood Tests for Patients with Unexplained Fatigue in General Practice: What Does It Yield? Results of the VAMPIRE Trial.” *The British Journal of General Practice* 59 (561): e93–100. doi:10.3399/bjgp09X420310.

Kompier, Michiel A J, Toon W. Taris, and Marc van Veldhoven. 2012. “Tossing and Turning–insomnia in Relation to Occupational Stress, Rumination, Fatigue, and Well-Being.” *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 38 (3): 238–246. doi:10.5271/sjweh.3263.

Kop, W. J., A. P. Appels, C. F. Mendes de Leon, H. B. de Swart, and F. W. Bär. 1994. “Vital Exhaustion Predicts New Cardiac Events after Successful Coronary Angioplasty.” *Psychosomatic Medicine* 56 (4): 281–87.

Kop, W. J., A. P. W. M. Appels, C. F. Mendes de Leon, and F. W. Bar. 1996. “The Relationship between Severity of Coronary Artery Disease and Vital Exhaustion.” *Journal of Psychosomatic Research* 40 (4): 397–405. doi:10.1016/0022-3999(95)00613-3.

Korenromp, Ingrid H E, Cobi J. Heijnen, Vogels, Oscar J M, van den Bosch, Jules M M, and Jan C. Grutters. 2011. “Characterization of Chronic Fatigue in Patients with Sarcoidosis in Clinical Remission.” *Chest* 140 (2): 441–447. doi:10.1378/chest.10-2629.

Krapf, R., and H. P. Köchli. 1985. “[Can carboxyhemoglobin determination be performed in family practice?].” *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 115 (2): 46–48.

Kraus et al. 1995. “Zur Häufigkeit Umweltbezogener Somatisierungsstörungen,” no. 30: 147–51.

Krayenbuehl, Pierre-Alexandre, Edouard Battegay, Christian Breymann, Joerg Furrer, and Georg Schulthess. 2011. “Intravenous Iron for the Treatment of Fatigue in Nonanemic, Premenopausal Women with Low Serum Ferritin Concentration.” *Blood* 118 (12): 3222–3227. doi:10.1182/blood-2011-04-346304.

Kroenke K, Wood DR, Mangelsdorff A, Meier NJ, and Powell JB. 1988. “Chronic Fatigue in Primary Care: Prevalence, Patient Characteristics, and Outcome.” *JAMA* 260 (7): 929–34. doi:10.1001/jama.1988.03410070057028.

Kruis, Annemarije L, Nynke Smidt, Willem JJ Assendelft, Jacobijn Gussekloo, Melinde RS Boland, Maureen Rutten-van Mölken, and Niels H Chavannes. 2013. “Integrated Disease Management Interventions for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.” In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009437.pub2/abstract.

Kump, K., C. Whalen, P. V. Tishler, I. Browner, V. Ferrette, K. P. Strohl, C. Rosenberg, and S. Redline. 1994. “Assessment of the Validity and Utility of a Sleep-Symptom Questionnaire.” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 150 (3): 735–41. doi:10.1164/ajrccm.150.3.8087345.

Kwekkeboom, Kristine L., and Lisa C. Bratzke. 2015. “A Systematic Review of Relaxation, Meditation, and Guided Imagery Strategies for Symptom Management in Heart Failure.” *The Journal of Cardiovascular Nursing*, June. doi:10.1097/JCN.0000000000000274.

Landrigan, PJ. 1996. “The Occupational and En Vironmental Medicine - Radiation and Electrical Injury. . In: Bennett J, Plum F, Ed Itors. Cecil Textbook of Medicine. 20th Ed Ed. Philadelphia: Saunders (W.B.) Co Ltd; 1996.” In *Cecil Textbook of Medicine.* Saunders (W.B.) Co Ltd.

Lane, Thomas J., Dale A. Matthews, and Peter Manu. 1990. “The Low Yield of Physical Examinations and Laboratory Investigations of Patients with Chronic Fatigue.” *The American Journal of the Medical Sciences* 299 (5): 313–18. doi:10.1097/00000441-199005000-00005.

Larkin, David, Violeta Lopez, and Edoardo Aromataris. 2014. “Managing Cancer-Related Fatigue in Men with Prostate Cancer: A Systematic Review of Non-Pharmacological Interventions.” *International Journal of Nursing Practice* 20 (5): 549–60. doi:10.1111/ijn.12211.

Larun, Lillebeth, Kjetil G. Brurberg, Jan Odgaard-Jensen, and Jonathan R. Price. 2015. “Exercise Therapy for Chronic Fatigue Syndrome.” *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2: CD003200. doi:10.1002/14651858.CD003200.pub3.

Lawrie, S. M., D. N. Manders, J. R. Geddes, and A. J. Pelosi. 1997. “A Population-Based Incidence Study of Chronic Fatigue.” *Psychological Medicine* 27 (2): 343–53.

Lee, Yong-Jae, Wan-Je Cho, Jong-Koo Kim, and Duk-Chul Lee. 2011. “Effects of Coenzyme Q10 on Arterial Stiffness, Metabolic Parameters, and Fatigue in Obese Subjects: A Double-Blind Randomized Controlled Study.” *Journal of Medicinal Food* 14 (4): 386–390. doi:10.1089/jmf.2010.1202.

Leger, Damien, Virginie Bayon, Maurice M. Ohayon, Pierre Philip, Philippe Ement, Arnaud Metlaine, Mounir Chennaoui, and Brice Faraut. 2014. “Insomnia and Accidents: Cross-Sectional Study (EQUINOX) on Sleep-Related Home, Work and Car Accidents in 5293 Subjects with Insomnia from 10 Countries.” *Journal of Sleep Research* 23 (2): 143–152. doi:10.1111/jsr.12104.

Lennartsson, J., C. Bengtsson, L. Hallberg, and E. Tibblin. 1979. “Characteristics of Anaemic Women. The Population Study of Women in Göteborg 1968-1969.” *Scandinavian Journal of Haematology* 22 (1): 17–24.

Lewis, G, and S Wessely. 1992. “The Epidemiology of Fatigue: More Questions than Answers.” *Journal of Epidemiology and Community Health* 46 (2): 92–97.

Lim, BO, and TM Mac Donald. 1996. *Antianginal and ß-Adrenoceptor Blocking Drugs. In: Dukes MNG, Editor. Meylers Side Effects of Drugs.* Amsterdam: Elsevier.

Lloyd, Andrew R., Ian Hickie, Alan Brockman, Catherine Hickie, Andrew Wilson, John Dwyer, and Denis Wakefield. 1993. “Immunologic and Psychologic Therapy for Patients with Chronic Fatigue Syndrome: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.” *The American Journal of Medicine* 94 (2): 197–203. doi:10.1016/0002-9343(93)90183-P.

Lo Iacono, Oreste, Salvatore Petta, Giovanna Venezia, Vito Di Marco, Giuseppe Tarantino, Francesco Barbaria, Claudia Mineo, Stefania De Lisi, Piero Luigi Almasio, and Antonio Craxì. 2005. “Anti-Tissue Transglutaminase Antibodies in Patients with Abnormal Liver Tests: Is It Always Coeliac Disease?” *The American Journal of Gastroenterology* 100 (11): 2472–77. doi:10.1111/j.1572-0241.2005.00244.x.

Lohmann, K., A. Pröhl, and E. Schwarz. 1996. “Vielfache Chemikalienunverträglichkeit (Multiple Chemical Sensitivity Disorder) bei Patienten mit neurotoxischen Gesundheitsstörungen.” *Das Gesundheitswesen* 58 (6): 322–31.

London, Royal College of Physicians of. 1997. *Chronic Fatigue Syndrome: Report of a Joint Working Group of the Royal Colleges of Physicians, Psychiatrists and General Practitioners*. Royal College of Physicians.

Lötzke, Désirée, Thomas Ostermann, and Arndt Büssing. 2015. “Argentine Tango in Parkinson Disease – a Systematic Review and Meta-Analysis.” *BMC Neurology* 15 (November). doi:10.1186/s12883-015-0484-0.

Lou, Jau-Shin, Diana M. Dimitrova, Byung S. Park, Sarah C. Johnson, Ryan Eaton, Grace Arnold, and John G. Nutt. 2009. “Using Modafinil to Treat Fatigue in Parkinson Disease: A Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study.” *Clinical Neuropharmacology* 32 (6): 305–10. doi:10.1097/WNF.0b013e3181aa916a.

Luban-Plozza, B. 1998. “Hintergründe Aus Der Ar Beit Der Balint-Gruppen.” 65: 34–38.

Luciano, Juan V., Ramon Sabes-Figuera, Eugenia Cardenosa, Maria T Penarrubia-Maria, Rita Fernandez-Vergel, Javier Garcia-Campayo, Martin Knapp, and Antoni Serrano-Blanco. 2013. “Cost-Utility of a Psychoeducational Intervention in Fibromyalgia Patients Compared with Usual Care: An Economic Evaluation alongside a 12-Month Randomized Controlled Trial.” *The Clinical Journal of Pain* 29 (8): 702–711. doi:10.1097/AJP.0b013e318270f99a.

Luctkar-Flude, Marian, and Dianne Groll. 2015. “A Systematic Review of the Safety and Effect of Neurofeedback on Fatigue and Cognition.” *Integrative Cancer Therapies* 14 (4): 318–40. doi:10.1177/1534735415572886.

MacLean, G., and S. Wessely. 1994. “Professional and Popular Views of Chronic Fatigue Syndrome.” *BMJ : British Medical Journal* 308 (6931): 776–77.

Magill et al. 1998. “Multiple Chemical Sensitivity Syndrome - American Family Physician.” September. http://www.aafp.org/afp/1998/0901/p721.html.

Mahboub, Bassam, Shahid Afzal, Hassan Alhariri, Ashraf Alzaabi, Mayank Vats, and Annie Soans. 2013. “Prevalence of Symptoms and Risk of Sleep Apnea in Dubai, UAE.” *International Journal of General Medicine* 6: 109–114. doi:10.2147/IJGM.S40001.

Maislin, G., A. I. Pack, N. B. Kribbs, P. L. Smith, A. R. Schwartz, L. R. Kline, R. J. Schwab, and D. F. Dinges. 1995. “A Survey Screen for Prediction of Apnea.” *Sleep* 18 (3): 158–66.

Mann, Ronald D, Gillian L Pearce, Nicholas Dunn, and Saad Shakir. 2000. “Sedation with ‘non-Sedating’ Antihistamines: Four Prescription-Event Monitoring Studies in General Practice.” *BMJ : British Medical Journal* 320 (7243): 1184–87.

Månsson, J., B. Marklund, C. Bengtsson, and B. Fridlund. 1999. “Evaluation of an Educational Programme for the Early Detection of Cancer.” *Patient Education and Counseling* 37 (3): 231–42.

Månsson, Jörgen, Gunilla Johansson, Mona Wiklund, Amir Baigi, and Bertil Marklund. 2005. “Symptom Panorama in Upper Secondary School Students and Symptoms Related to Iron Deficiency. Screening with Laboratory Tests, Questionnaire and Interventional Treatment with Iron.” *Scandinavian Journal of Primary Health Care* 23 (1): 28–33.

Manu, P., D. A. Matthews, and T. J. Lane. 1988. “The Mental Health of Patients with a Chief Complaint of Chronic Fatigue. A Prospective Evaluation and Follow-Up.” *Archives of Internal Medicine* 148 (10): 2213–17.

McAteer, Anne, Alison M Elliott, and Philip C Hannaford. 2011. “Ascertaining the Size of the Symptom Iceberg in a UK-Wide Community-Based Survey.” *The British Journal of General Practice* 61 (582): e1–11. doi:10.3399/bjgp11X548910.

McCarthy, Bernard, Dympna Casey, Declan Devane, Kathy Murphy, Edel Murphy, and Yves Lacasse. 2015. “Pulmonary Rehabilitation for Chronic Obstructive Pulmonary Disease.” In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003793.pub3/abstract.

McDonald, E., A. S. David, A. J. Pelosi, and A. H. Mann. 1993. “Chronic Fatigue in Primary Care Attenders.” *Psychological Medicine* 23 (4): 987–98.

McGeough et al. 2009. “Interventions for Post-Stroke Fatigue - McGeough - 2009 - The Cochrane Library - Wiley Online Library.” http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007030.pub2/abstract.

McNeely, Margaret L., and Kerry S. Courneya. 2010. “Exercise Programs for Cancer-Related Fatigue: Evidence and Clinical Guidelines.” *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN* 8 (8): 945–53.

Meer, Suzan van der, Marlies Zwerink, Marco van Brussel, Paul van der Valk, Elly Wajon, and Job van der Palen. 2012. “Effect of Outpatient Exercise Training Programmes in Patients with Chronic Heart Failure: A Systematic Review.” *European Journal of Preventive Cardiology* 19 (4): 795–803. doi:10.1177/1741826711410516.

Meiworm, L., E. Jakob, U. A. Walker, H. H. Peter, and J. Keul. 2000. “Patients with Fibromyalgia Benefit from Aerobic Endurance Exercise.” *Clinical Rheumatology* 19 (4): 253–57.

Melchart, Dieter, Wolfgang Köhler, Klaus Linde, Thomas Zilker, Leo Kremers, Reinhard Saller, and Stefan Halbach. 2008. “Biomonitoring of Mercury in Patients with Complaints Attributed to Dental Amalgam, Healthy Amalgam Bearers, and Amalgam-Free Subjects: A Diagnostic Study.” *Clinical Toxicology* 46 (2): 133–40. doi:10.1080/15563650701324211.

Mendonça, Dan A., Krishe Menezes, and Mandar S. Jog. 2007. “Methylphenidate Improves Fatigue Scores in Parkinson Disease: A Randomized Controlled Trial.” *Movement Disorders* 22 (14): 2070–76. doi:10.1002/mds.21656.

Meyer et al. 2009. “S3-Leitlinie: Nicht erholsamer Schlaf.” *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin* 13 (S1): 1–160. doi:10.1007/s11818-009-0430-8.

Meyer, Katharina, Matthias Schwaibold, Samuel Westbrook, Ralph Beneke, Ramiz Hajric, Lothar Görnandt, Manfred Lehmann, and Helmut Roskamm. 1996. “Effects of Short-Term Exercise Training and Activity Restriction on Functional Capacity in Patients with Severe Chronic Congestive Heart Failure.” *The American Journal of Cardiology* 78 (9): 1017–22. doi:10.1016/S0002-9149(96)00527-9.

Minton, Ollie, Alison Richardson, Michael Sharpe, Matthew Hotopf, and Patrick Stone. 2010. “Drug Therapy for the Management of Cancer-Related Fatigue.” *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 7: CD006704. doi:10.1002/14651858.CD006704.pub3.

Mishra, Shiraz I., Roberta W. Scherer, Claire Snyder, Paula Geigle, and Carolyn Gotay. 2014. “Are Exercise Programs Effective for Improving Health-Related Quality of Life Among Cancer Survivors? A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Oncology Nursing Forum* 41 (6): E326–42. doi:10.1188/14.ONF.E326-E342.

Mock, V., K. H. Dow, C. J. Meares, P. M. Grimm, J. A. Dienemann, M. E. Haisfield-Wolfe, W. Quitasol, S. Mitchell, A. Chakravarthy, and I. Gage. 1997. “Effects of Exercise on Fatigue, Physical Functioning, and Emotional Distress during Radiation Therapy for Breast Cancer.” *Oncology Nursing Forum* 24 (6): 991–1000.

Mold, James W., Craig Quattlebaum, Eric Schinnerer, Lindsay Boeckman, William Orr, and Kimberly Hollabaugh. 2011. “Identification by Primary Care Clinicians of Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Practice-Based Research Network (PBRN) Study.” *Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM* 24 (2): 138–145. doi:10.3122/jabfm.2011.02.100095.

Moldovan, I., D. Cooray, F. Carr, E. Katsaros, K. Torralba, S. Shinada, M. Ishimori, et al. 2013. “Pain and Depression Predict Self-Reported Fatigue/Energy in Lupus.” *Lupus* 22 (7): 684–689. doi:10.1177/0961203313486948.

Moraska, Amanda R., Amit Sood, Shaker R. Dakhil, Jeff A. Sloan, Debra Barton, Pamela J. Atherton, Jason J. Suh, et al. 2010. “Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Long-Acting Methylphenidate for Cancer-Related Fatigue: North Central Cancer Treatment Group NCCTG-N05C7 Trial.” *Journal of Clinical Oncology* 28 (23): 3673–79. doi:10.1200/JCO.2010.28.1444.

Morgan, Kevin, Pamela Gregory, Maureen Tomeny, Beverley M. David, and Claire Gascoigne. 2012. “Self-Help Treatment for Insomnia Symptoms Associated with Chronic Conditions in Older Adults: A Randomized Controlled Trial.” *Journal of the American Geriatrics Society* 60 (10): 1803–1810. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.04175.x.

Morgan, Simon, Kim M. Henderson, Amanda Tapley, Allison Thomson, Jessica Wilson, John Scott, Neil A. Spike, Lawrie McArthur, van Driel, Mieke L, and Parker J. Magin. 2015. “Investigation of Fatigue by Australian General Practice Registrars: A Cross-Sectional Study.” *Journal of Primary Health Care* 7 (2): 109–116.

Morin CM, Colecchi C, Stone J, Sood R, and Brink D. 1999. “Behavioral and Pharmacological Therapies for Late-Life Insomnia: A Randomized Controlled Trial.” *JAMA* 281 (11): 991–99. doi:10.1001/jama.281.11.991.

Morrell, D. C. 1972. “Symptom Interpretation in General Practice.” *The Journal of the Royal College of General Practitioners* 22 (118): 297–309.

Morrison, J. D. 1980. “Fatigue as a Presenting Complaint in Family Practice.” *The Journal of Family Practice* 10 (5): 795–801.

Morrow, J. J., J. H. Dagg, and A. Goldberg. 1968. “A Controlled Trial of Iron Therapy in Sideropenia.” *Scottish Medical Journal* 13 (3): 79–83.

Motl, Robert W., and Lara A. Pilutti. 2012. “The Benefits of Exercise Training in Multiple Sclerosis.” *Nature Reviews. Neurology* 8 (9): 487–497. doi:10.1038/nrneurol.2012.136.

Motl, Robert W., and Brian M. Sandroff. 2015. “Benefits of Exercise Training in Multiple Sclerosis.” *Current Neurology and Neuroscience Reports* 15 (9): 62. doi:10.1007/s11910-015-0585-6.

Motl, Robert W., Yoojin Suh, Madeline Weikert, Deirdre Dlugonski, Swathi Balantrapu, and Brian Sandroff. 2012. “Fatigue, Depression, and Physical Activity in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results from a Prospective, 18-Month Study.” *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 1 (1): 43–48. doi:10.1016/j.msard.2011.08.003.

Mücke, Martin, Henning Cuhls, Vera Peuckmann-Post, Ollie Minton, Patrick Stone, and Lukas Radbruch. 2015. “Pharmacological Treatments for Fatigue Associated with Palliative Care.” *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 5: CD006788. doi:10.1002/14651858.CD006788.pub3.

Murray-Kolb, Laura E., and John L. Beard. 2007. “Iron Treatment Normalizes Cognitive Functioning in Young Women.” *The American Journal of Clinical Nutrition* 85 (3): 778–87.

Mynors-Wallis, L. M., D. H. Gath, A. Day, and F. Baker. 2000. “Randomised Controlled Trial of Problem Solving Treatment, Antidepressant Medication, and Combined Treatment for Major Depression in Primary Care.” *BMJ (Clinical Research Ed.)* 320 (7226): 26–30.

Mynors-Wallis, L. M., D. H. Gath, A. R. Lloyd-Thomas, and D. Tomlinson. 1995. “Randomised Controlled Trial Comparing Problem Solving Treatment with Amitriptyline and Placebo for Major Depression in Primary Care.” *BMJ : British Medical Journal* 310 (6977): 441–45.

Nagata, Jason M., Lisa R. Gatti, and Frances K. Barg. 2012. “Social Determinants of Iron Supplementation among Women of Reproductive Age: A Systematic Review of Qualitative Data.” *Maternal & Child Nutrition* 8 (1): 1–18. doi:10.1111/j.1740-8709.2011.00338.x.

National Heart I. 1995. “Sleep Apnea: Is Your Patient at Risk - NHLBI, NIH.” https://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/resources/sleep/sleep-apnea-risk.

Nerdrum, Per, Ulrik Fredrik Malt, Per Høglend, Bjørn Oppedal, Roger Gundersen, Martin Holte, and Jostein Löne. 2004. “A 7-Year Prospective Quasi-Experimental Study of the Effects of Removing Dental Amalgam in 76 Self-Referred Patients Compared with 146 Controls.” *Journal of Psychosomatic Research* 57 (1): 103–11. doi:10.1016/S0022-3999(03)00542-7.

Netzer, N. C., R. A. Stoohs, C. M. Netzer, K. Clark, and K. P. Strohl. 1999. “Using the Berlin Questionnaire to Identify Patients at Risk for the Sleep Apnea Syndrome.” *Annals of Internal Medicine* 131 (7): 485–91.

Neurologie DGf. 2000. “Neurologie DGf. Mitgeteilt Im Leitlinienkonsultationsverfahren Am 08.09.2000.”

NICE. 2013. “Modafifinil for Fatigue in Multiple Sclerosis.”

Nicholson, Kathryn, Moira Stewart, and Amardeep Thind. 2015. “Examining the Symptom of Fatigue in Primary Care: A Comparative Study Using Electronic Medical Records.” *Journal of Innovation in Health Informatics* 22 (1): 235–243. doi:10.14236/jhi.v22i1.91.

Nielsen AC, III, and Williams TA. 1980. “Depression in Ambulatory Medical Patients: Prevalence by Self-Report Questionnaire and Recognition by Nonpsychiatric Physicians.” *Archives of General Psychiatry* 37 (9): 999–1004. doi:10.1001/archpsyc.1980.01780220037003.

Nijrolder, Iris, Stephanie S. Leone, and van der Horst, Henriette E. 2015. “Explaining Fatigue: An Examination of Patient Causal Attributions and Their (In)congruence with Family Doctors’ Initial Causal Attributions.” *The European Journal of General Practice*, 1–6. doi:10.3109/13814788.2015.1055556.

Nijrolder, Iris, Daniëlle van der Windt, and Henriëtte van der Horst. 2009. “Prediction of Outcome in Patients Presenting with Fatigue in Primary Care.” *The British Journal of General Practice* 59 (561): e101–9. doi:10.3399/bjgp09X420329.

Nikolaus, Stephanie, Christina Bode, Erik Taal, and Mart A. F. J. van de Laar. 2013. “Fatigue and Factors Related to Fatigue in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review.” *Arthritis Care & Research* 65 (7): 1128–46. doi:10.1002/acr.21949.

Nix, W. A., and U. T. Egle. 1998. “Das chronische Erschöpfbarkeitssyndrom (Chronic-Fatigue-Syndrom).” *Aktuelle Neurologie* 25 (1): 6–12. doi:10.1055/s-2007-1017656.

Nix WA. 1996. “MCS/IEI Und CFS. Diagnose Multiple-Chemical-Sensitivity Und Chronic-Fatigue-Syndrom,” no. 1: 229–38.

Noelle-Neumann, E, and R Köcher. 1997. “Allensbacher Jahrbücher Der Demoskopie - Institut Für Demoskopie Allensbach (IfD) 1993-1997.” http://www.ifd-allensbach.de/studien-und-berichte/allensbacher-jahrbuecher.html.

Norbäck, Dan. 2009. “An Update on Sick Building Syndrome.” *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 9 (1): 55–59. doi:10.1097/ACI.0b013e32831f8f08.

Norbäck, Dan, and Klas Nordström. 2008. “Sick Building Syndrome in Relation to Air Exchange Rate, CO2, Room Temperature and Relative Air Humidity in University Computer Classrooms: An Experimental Study.” *International Archives of Occupational and Environmental Health* 82 (1): 21–30. doi:10.1007/s00420-008-0301-9.

Ohayon MM. 2005. “PRevalence and Correlates of Nonrestorative Sleep Complaints.” *Archives of Internal Medicine* 165 (1): 35–41. doi:10.1001/archinte.165.1.35.

Okkes, I. M., S. K. Oskam, and H. Lamberts. 2002. “The Probability of Specific Diagnoses for Patients Presenting with Common Symptoms to Dutch Family Physicians.” *The Journal of Family Practice* 51 (1): 31–36.

Ormel J, VonKorff M, Ustun T, Pini S, Korten A, and Oldehinkel T. 1994. “Common Mental Disorders and Disability across Cultures: Results from the Who Collaborative Study on Psychological Problems in General Health Care.” *JAMA* 272 (22): 1741–48. doi:10.1001/jama.1994.03520220035028.

Pagel, J. F. 2007. “Obstructive Sleep Apnea (OSA) in Primary Care: Evidence-Based Practice.” *The Journal of the American Board of Family Medicine* 20 (4): 392–98. doi:10.3122/jabfm.2007.04.060201.

Pasricha, Sant-Rayn, Michael Low, Jane Thompson, Ann Farrell, and Luz-Maria De-Regil. 2014. “Iron Supplementation Benefits Physical Performance in Women of Reproductive Age: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *The Journal of Nutrition* 144 (6): 906–914. doi:10.3945/jn.113.189589.

Patejdl, Robert, Iris K. Penner, Thomas K. Noack, and Uwe K. Zettl. 2016. “Multiple Sclerosis and Fatigue: A Review on the Contribution of Inflammation and Immune-Mediated Neurodegeneration.” *Autoimmunity Reviews* 15 (3): 210–20. doi:10.1016/j.autrev.2015.11.005.

Patel, Sanjay R., David P. White, Atul Malhotra, Michael L. Stanchina, and Najib T. Ayas. 2003. “Continuous Positive Airway Pressure Therapy for Treating Sleepiness in a Diverse Population with Obstructive Sleep Apnea: Results of a Meta-Analysis.” *Archives of Internal Medicine* 163 (5): 565–71.

Patterson, A. J., W. J. Brown, J. R. Powers, and D. C. Roberts. 2000. “Iron Deficiency, General Health and Fatigue: Results from the Australian Longitudinal Study on Women’s Health.” *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation* 9 (5): 491–97.

Patterson, A. J., W. J. Brown, and D. C. Roberts. 2001. “Dietary and Supplement Treatment of Iron Deficiency Results in Improvements in General Health and Fatigue in Australian Women of Childbearing Age.” *Journal of the American College of Nutrition* 20 (4): 337–42.

Pawlikowska, T., T. Chalder, S. R. Hirsch, P. Wallace, D. J. Wright, and S. C. Wessely. 1994. “Population Based Study of Fatigue and Psychological Distress.” *BMJ : British Medical Journal* 308 (6931): 763–66.

Payne, B A I, C. L. Hateley, Ong, E L C, N. Premchand, M. L. Schmid, U. Schwab, J. L. Newton, and D. A. Price. 2013. “HIV-Associated Fatigue in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy: Novel Biological Mechanisms?” *HIV Medicine* 14 (4): 247–251. doi:10.1111/j.1468-1293.2012.01050.x.

Payne, Cathy, Philip J Wiffen, and Suzanne Martin. 2012. “Interventions for Fatigue and Weight Loss in Adults with Advanced Progressive Illness.” In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008427.pub2/abstract.

Pemberton, J. 1989. “Does Constitutional Hypotension Exist?” *BMJ : British Medical Journal* 298 (6674): 660–62.

Péneau, Sandrine, Luc Dauchet, Anne-Claire Vergnaud, Carla Estaquio, Emmanuelle Kesse-Guyot, Sandrine Bertrais, Paule Latino-Martel, Serge Hercberg, and Pilar Galan. 2008. “Relationship between Iron Status and Dietary Fruit and Vegetables Based on Their Vitamin C and Fiber Content.” *The American Journal of Clinical Nutrition* 87 (5): 1298–1305.

Petajan, J. H., E. Gappmaier, A. T. White, M. K. Spencer, L. Mino, and R. W. Hicks. 1996. “Impact of Aerobic Training on Fitness and Quality of Life in Multiple Sclerosis.” *Annals of Neurology* 39 (4): 432–41. doi:10.1002/ana.410390405.

Philip, P, F Vervialle, P Le Breton, J Taillard, and J A Horne. 2001. “Fatigue, Alcohol, and Serious Road Crashes in France: Factorial Study of National Data.” *BMJ : British Medical Journal* 322 (7290): 829–30.

Physicians RACo. 1997. “Physicians RACo. Chronic Fatigue Syndrome - Clinical Practice Guidelines.” http://www.mja.com.au/public/guides/cfs/cfs1.html.

Pilgrim, J. A., S. Stansfeld, and M. Marmot. 1992. “Low Blood Pressure, Low Mood?” *BMJ : British Medical Journal* 304 (6819): 75–78.

Pilutti, L. A., D. Dlugonski, B. M. Sandroff, R. Klaren, and R. W. Motl. 2014. “Randomized Controlled Trial of a Behavioral Intervention Targeting Symptoms and Physical Activity in Multiple Sclerosis.” *Multiple Sclerosis Journal* 20 (5): 594–601. doi:10.1177/1352458513503391.

Ploch, T., C. Kemeny, G. Gilbert, W. Cassel, and J. H. Peter. 1993. “[Significance of a screening questionnaire for diagnosis of sleep apnea].” *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 47 Suppl 1 (March): 108–11.

Ponikowski, Piotr, van Veldhuisen, Dirk J, Josep Comin-Colet, Georg Ertl, Michel Komajda, Viacheslav Mareev, Theresa McDonagh, et al. 2015. “Beneficial Effects of Long-Term Intravenous Iron Therapy with Ferric Carboxymaltose in Patients with Symptomatic Heart Failure and Iron Deficiencydagger.” *European Heart Journal* 36 (11): 657–668. doi:10.1093/eurheartj/ehu385.

Ponsford, Jennie L., Carlo Ziino, Diane L. Parcell, Julia A. Shekleton, Monique Roper, Jennifer R. Redman, Jo Phipps-Nelson, and Rajaratnam, Shantha M W. 2012. “Fatigue and Sleep Disturbance Following Traumatic Brain Injury–their Nature, Causes, and Potential Treatments.” *The Journal of Head Trauma Rehabilitation* 27 (3): 224–233. doi:10.1097/HTR.0b013e31824ee1a8.

Portenoy, Russell K., and Loretta M. Itri. 1999. “Cancer-Related Fatigue: Guidelines for Evaluation and Management.” *The Oncologist* 4 (1): 1–10.

Powell, Pauline, Richard P Bentall, Fred J Nye, and Richard H T Edwards. 2001. “Randomised Controlled Trial of Patient Education to Encourage Graded Exercise in Chronic Fatigue Syndrome.” *BMJ : British Medical Journal* 322 (7283): 387.

Pozehl, Bunny, Kathleen Duncan, and Melody Hertzog. 2008. “The Effects of Exercise Training on Fatigue and Dyspnea in Heart Failure.” *European Journal of Cardiovascular Nursing* 7 (2): 127–32. doi:10.1016/j.ejcnurse.2007.08.002.

Price, J. R., and J. Couper. 2000. “Cognitive Behaviour Therapy for Adults with Chronic Fatigue Syndrome.” *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 2: CD001027. doi:10.1002/14651858.CD001027.

Price, Jonathan R., Edward Mitchell, Elizabeth Tidy, and Vivien Hunot. 2008. “Cognitive Behaviour Therapy for Chronic Fatigue Syndrome in Adults.” *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 3: CD001027. doi:10.1002/14651858.CD001027.pub2.

Prins, J. B., G. Bleijenberg, E. Bazelmans, L. D. Elving, T. M. de Boo, J. L. Severens, G. J. van der Wilt, P. Spinhoven, and J. W. van der Meer. 2001. “Cognitive Behaviour Therapy for Chronic Fatigue Syndrome: A Multicentre Randomised Controlled Trial.” *Lancet (London, England)* 357 (9259): 841–47. doi:10.1016/S0140-6736(00)04198-2.

Pucci, Eugenio, Pedro Brañas Tato, Roberto D’Amico, Giorgio Giuliani, Alessandra Solari, and Cristiana Taus. 2007. “Amantadine for Fatigue in Multiple Sclerosis.” In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002818.pub2/abstract.

Puhan, Milo A, Elena Gimeno-Santos, Madlaina Scharplatz, Thierry Troosters, E. Haydn Walters, and Johann Steurer. 2011. “Pulmonary Rehabilitation Following Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.” In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005305.pub3/abstract.

Punja, Salima, Larissa Shamseer, Karin Olson, and Sunita Vohra. 2014. “Rhodiola Rosea for Mental and Physical Fatigue in Nursing Students: A Randomized Controlled Trial.” *PLOS ONE* 9 (9): e108416. doi:10.1371/journal.pone.0108416.

Redlich, Carrie A, Judy Sparer, and Mark R Cullen. 1997. “Sick-Building Syndrome.” *The Lancet* 349 (9057): 1013–16. doi:10.1016/S0140-6736(96)07220-0.

Redline, S., and K. P. Strohl. 1998. “Recognition and Consequences of Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome.” *Clinics in Chest Medicine* 19 (1): 1–19.

Reid, S, T Chalder, and A Cleare. 2001. “Chronic Fatigue Syndrome. In: Barton S, Editor. Clinical Evidence . London: BMJ Publishing Group; 2001.”

Reynolds III, Charles F., David H. Shaw, Thomas F. Newton, Patricia A. Coble, and David J. Kupfer. 1983. “EEG Sleep in Outpatients with Generalized Anxiety: A Preliminary Comparison with Depressed Outpatients.” *Psychiatry Research* 8 (2): 81–89. doi:10.1016/0165-1781(83)90094-X.

Richardson, W. S., M. C. Wilson, G. H. Guyatt, D. J. Cook, and J. Nishikawa. 1999. “Users’ Guides to the Medical Literature: XV. How to Use an Article about Disease Probability for Differential Diagnosis. Evidence-Based Medicine Working Group.” *JAMA* 281 (13): 1214–19.

Ridsdale, L., L. Darbishire, and P. T. Seed. 2004. “Is Graded Exercise Better than Cognitive Behaviour Therapy for Fatigue? A UK Randomized Trial in Primary Care.” *Psychological Medicine* 34 (1): 37–49.

Ridsdale, L, A Evans, W Jerrett, S Mandalia, K Osler, and H Vora. 1993. “Patients with Fatigue in General Practice: A Prospective Study.” *BMJ : British Medical Journal* 307 (6896): 103–6.

———. 1994. “Patients Who Consult with Tiredness: Frequency of Consultation, Perceived Causes of Tiredness and Its Association with Psychological Distress.” *The British Journal of General Practice* 44 (386): 413–16.

Ridsdale, L, E Godfrey, T Chalder, P Seed, M King, P Wallace, and S Wessely. 2001. “Chronic Fatigue in General Practice: Is Counselling as Good as Cognitive Behaviour Therapy? A UK Randomised Trial.” *The British Journal of General Practice* 51 (462): 19–24.

Ries, Andrew L., Robert M. Kaplan, Trina M. Limberg, and Lela M. Prewitt. 1995. “Effects of Pulmonary Rehabilitation on Physiologic and Psychosocial Outcomes in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease.” *Annals of Internal Medicine* 122 (11): 823–32. doi:10.7326/0003-4819-122-11-199506010-00003.

Rodondi, Nicolas. 2013. “Behandlung Subklinische Hypothyreose.” *Schweiz Med Forum* 13 (39:766).

Rongen-van Dartel, S. a. A., H. Repping-Wuts, M. Flendrie, G. Bleijenberg, G. S. Metsios, W. B. van den Hout, C. H. M. van den Ende, et al. 2015. “Effect of Aerobic Exercise Training on Fatigue in Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis.” *Arthritis Care & Research* 67 (8): 1054–62. doi:10.1002/acr.22561.

Röösli, Martin. 2008. “Radiofrequency Electromagnetic Field Exposure and Non-Specific Symptoms of Ill Health: A Systematic Review.” *Environmental Research* 107 (2): 277–87. doi:10.1016/j.envres.2008.02.003.

Rosengren, A, G Tibblin, and L Wilhelmsen. 1993. “Low Systolic Blood Pressure and Self Perceived Wellbeing in Middle Aged Men.” *BMJ : British Medical Journal* 306 (6872): 243–46.

Rubin, G. James, Rosa Nieto-Hernandez, and Simon Wessely. 2010. “Idiopathic Environmental Intolerance Attributed to Electromagnetic Fields (Formerly ‘electromagnetic Hypersensitivity’): An Updated Systematic Review of Provocation Studies.” *Bioelectromagnetics* 31 (1): 1–11. doi:10.1002/bem.20536.

Rubin, GJ. 2005. “Electromagnetic Hypersensitivity: A Systematic Review of Provocation Studies.” 67 (2): 224–32.

Salazar, A. E., P. W. Hermogenes, and D. P. Yens. 1996. “Incidence of Hepatitis C in Patients with Chronic Elevations of Aminotransferases.” *The Journal of the American Board of Family Practice / American Board of Family Practice* 9 (3): 157–61.

Sanders, David S., Dina Patel, Timothy J. Stephenson, Anthony Milford Ward, Eugene V. McCloskey, Marios Hadjivassiliou, and Alan J. Lobo. 2003. “A Primary Care Cross-Sectional Study of Undiagnosed Adult Coeliac Disease.” *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 15 (4): 407–13. doi:10.1097/01.meg.0000050023.34359.20.

Savage, D., and J. Lindenbaum. 1983. “Relapses after Interruption of Cyanocobalamin Therapy in Patients with Pernicious Anemia.” *The American Journal of Medicine* 74 (5): 765–72.

Schneider, F, and W Gaebel. 2000. “Mitgeteilt Im Leitlinienkonsultationsverfahren Am 05.12.2000. Klinik Und Poliklinik Für Psychiatrie Und Psychotherapie Düsseldorf2000.”

Scholz, Hasso, Gustav Kuschinsky, and Uwe Fricke, eds. 1997. *Taschenbuch der Arzneibehandlung: angewandte Pharmakologie*. 11., Völlig neu bearb. Aufl. Lübeck: Fischer [u.a.].

Schulte, A., R. Stoll, M. Wittich, K. Pieper, and V. Stachniss. 1994. “[Mercury concentrations in the urine of children with and without amalgam fillings].” *Schweizer Monatsschrift für Zahnmedizin = Revue mensuelle suisse d’odonto-stomatologie = Rivista mensile svizzera di odontologia e stomatologia / SSO* 104 (11): 1336–40.

Schuman, S. H., L. J. Mohr, and W. M. Simpson. 1997. “The Occupational and Environmental Medicine Gap in the Family Medicine Curriculum: Five Key Elements in South Carolina. Part II.” *Journal of Occupational and Environmental Medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine* 39 (12): 1186–90.

Scordo, Kristine A. 1991. “Effects of Aerobic Exercise Training on Symptomatic Women with Mitral Valve Prolapse.” *The American Journal of Cardiology* 67 (9): 863–68. doi:10.1016/0002-9149(91)90620-Z.

Sestini, Piersante, E Renzoni, Stewart Robinson, Phillippa Poole, and Felix SF Ram. 2002. “Short-Acting beta2-Agonists for Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease.” In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001495/abstract.

Sharpe, Michael, Keith Hawton, Sue Simkin, Christina Surawy, Ann Hackmann, Ivana Klimes, Tim Peto, David Warrell, and Valerie Seagroatt. 1996. “Cognitive Behaviour Therapy for the Chronic Fatigue Syndrome: A Randomised Controlled Trial.” *BMJ* 312 (7022): 22–26. doi:10.1136/bmj.312.7022.22.

Sheehan, M., and P. Haythorn. 1979. “Predictive Values of Various Liver Function Tests with Respect to the Diagnosis of Liver Disease.” *Clinical Biochemistry* 12 (6): 262–63.

Sireling, L. I., E. S. Paykel, P. Freeling, B. M. Rao, and S. P. Patel. 1985. “Depression in General Practice: Case Thresholds and Diagnosis.” *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 147 (August): 113–19.

Skapinakis, P., G. Lewis, and V. Mavreas. 2003. “One-Year Outcome of Unexplained Fatigue Syndromes in Primary Care: Results from an International Study.” *Psychological Medicine* 33 (5): 857–66.

Skapinakis, Petros, Glyn Lewis, and Venetsanos Mavreas. 2003. “Cross-Cultural Differences in the Epidemiology of Unexplained Fatigue Syndromes in Primary Care.” *The British Journal of Psychiatry* 182 (3): 205–9. doi:10.1192/bjp.182.3.205.

———. 2004. “Temporal Relations between Unexplained Fatigue and Depression: Longitudinal Data from an International Study in Primary Care.” *Psychosomatic Medicine* 66 (3): 330–35.

Smets, E. M., B. Garssen, A. L. Schuster-Uitterhoeve, and J. C. de Haes. 1993. “Fatigue in Cancer Patients.” *British Journal of Cancer* 68 (2): 220–24.

Smith, G. R., R. A. Monson, and D. C. Ray. 1986. “Patients with Multiple Unexplained Symptoms. Their Characteristics, Functional Health, and Health Care Utilization.” *Archives of Internal Medicine* 146 (1): 69–72.

Smith, G. R., K. Rost, and T. M. Kashner. 1995. “A Trial of the Effect of a Standardized Psychiatric Consultation on Health Outcomes and Costs in Somatizing Patients.” *Archives of General Psychiatry* 52 (3): 238–43.

Sox, H. C., and M. H. Liang. 1986. “The Erythrocyte Sedimentation Rate. Guidelines for Rational Use.” *Annals of Internal Medicine* 104 (4): 515–23.

Speckens, A. E., A. M. van Hemert, P. Spinhoven, K. E. Hawton, J. H. Bolk, and H. G. Rooijmans. 1995. “Cognitive Behavioural Therapy for Medically Unexplained Physical Symptoms: A Randomised Controlled Trial.” *BMJ : British Medical Journal* 311 (7016): 1328–32.

Spitzer, D. 1996. “Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Karlsruhe: Pfizer Products Inc.; 1996.”

Sprod, Lisa K., Isabel D. Fernandez, Michelle C. Janelsins, Luke J. Peppone, James N. Atkins, Jeffrey Giguere, Robert Block, and Karen M. Mustian. 2015. “Effects of Yoga on Cancer-Related Fatigue and Global Side-Effect Burden in Older Cancer Survivors.” *Journal of Geriatric Oncology* 6 (1): 8–14. doi:10.1016/j.jgo.2014.09.184.

Stadje, R. 2015. “Müdigkeit als Symptom in der Primärversorgung: eine systematische Übersichtsarbeit.” Allgemeinmedizin, Präventive und Rehabilitative Medizin des Fachbereichs Medizin der Philipps - Universität Marburg: Philipps-Universität Marburg. Allgemeinmedizin, Präventive und Rehabilitative Medizin des Fachbereichs Medizin der Philipps - Universität Marburg. http://archiv.ub.uni-marburg.de/diss/z2015/0154/pdf/drs.pdf. sowie http://bmcfampract.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12875-016-0545-5

Staehle, Hans Jörg. 1998. “Gesundheitsstörungen durch Amalgam?” *Medizinische Klinik* 93 (2): 99–106. doi:10.1007/BF03043284.

Stenström, C. H. 1994. “Home Exercise in Rheumatoid Arthritis Functional Class II: Goal Setting versus Pain Attention.” *The Journal of Rheumatology* 21 (4): 627–34.

Stewart, D., S. Abbey, M. Meana, and K. M. Boydell. 1998. “What Makes Women Tired? A Community Sample.” *Journal of Women’s Health / the Official Publication of the Society for the Advancement of Women’s Health Research* 7 (1): 69–76.

Stewart, MA. 1995. “Effective Physician-Patient Communication and Health Outcomes: A Review.” https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1337906/.

Stewart, Moira. 2003. *Patient-Centered Medicine: Transforming the Clinical Method*. Radcliffe Publishing.

Sugarman, J. R., and A. O. Berg. 1984. “Evaluation of Fatigue in a Family Practice.” *The Journal of Family Practice* 19 (5): 643–47.

Taylor, Rod S, Ed J Davies, Viral A Sagar, Simon Briscoe, Andrew JS Coats, Hayes Dalal, Fiona Lough, Karen Rees, and Sally Singh. 2014. “Exercise-Based Rehabilitation for Heart Failure.” In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003331.pub4/abstract.

Tejani, Aaron M., Michael Wasdell, Rae Spiwak, Greg Rowell, and Shabita Nathwani. 2012. “Carnitine for Fatigue in Multiple Sclerosis.” *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 5: CD007280. doi:10.1002/14651858.CD007280.pub3.

Terán-Santos, J., A. Jimenez-Gomez, J. Cordero-Guevara, and the Cooperative Group Burgos–Santander. 1999. “The Association between Sleep Apnea and the Risk of Traffic Accidents.” *New England Journal of Medicine* 340 (11): 847–51. doi:10.1056/NEJM199903183401104.

Tomlinson, Deborah, Caroline Diorio, Joseph Beyene, and Lillian Sung. 2014. “Effect of Exercise on Cancer-Related Fatigue: A Meta-Analysis.” *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation / Association of Academic Physiatrists* 93 (8): 675–86. doi:10.1097/PHM.0000000000000083.

Twisk, Frank N. M., and Michael Maes. 2009. “A Review on Cognitive Behavorial 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 Endocrinology Letters* 30 (3): 284–99.

Tylee, A., M. Gastpar, J. P. Lépine, and J. Mendlewicz. 1999. “Identification of Depressed Patient Types in the Community and Their Treatment Needs: Findings from the DEPRES II (Depression Research in European Society II) Survey. DEPRES Steering Committee.” *International Clinical Psychopharmacology* 14 (3): 153–65.

Tyne, Hilary L., Joanne Taylor, Gus A. Baker, and Malcolm J. Steiger. 2009. “Modafinil for Parkinson’s Disease Fatigue.” *Journal of Neurology* 257 (3): 452–56. doi:10.1007/s00415-009-5351-8.

Umweltmedizin DGfA. 2000. “Umweltmedizin DGfA-U. Mitgeteilt Im Leitlinienkonsultationsverfahren Am 27.10.2000.”

Valdini, A. F., S. Steinhardt, J. Valicenti, and A. Jaffe. 1988. “A One-Year Follow-up of Fatigued Patients.” *The Journal of Family Practice* 26 (1): 33–38.

Valdini, A., S. Steinhardt, and E. Feldman. 1989. “Usefulness of a Standard Battery of Laboratory Tests in Investigating Chronic Fatigue in Adults.” *Family Practice* 6 (4): 286–91.

Valentine, Rudy J., Jeffrey A. Woods, Edward McAuley, Robert Dantzer, and Ellen M. Evans. 2011. “The Associations of Adiposity, Physical Activity and Inflammation with Fatigue in Older Adults.” *Brain, Behavior, and Immunity* 25 (7): 1482–1490. doi:10.1016/j.bbi.2011.06.002.

van der Linden, G., T. Chalder, I. Hickie, A. Koschera, P. Sham, and S. Wessely. 1999. “Fatigue and Psychiatric Disorder: Different or the Same?” *Psychological Medicine* 29 (4): 863–68.

van der Windt, Daniëlle A. W. M., Petra Jellema, Chris J. Mulder, C. M. Frank Kneepkens, and Henriëtte E. van der Horst. 2010. “Diagnostic Testing for Celiac Disease among Patients with Abdominal Symptoms: A Systematic Review.” *JAMA* 303 (17): 1738–46. doi:10.1001/jama.2010.549.

van Dijk, Jitse P., Eva Havlikova, Jaroslav Rosenberger, Iveta Nagyova, Matej Skorvanek, Zuzana Gdovinova, Willem Lok, Johan W. Groothoff, and Berrie Middel. 2013. “Influence of Disease Severity on Fatigue in Patients with Parkinson’s Disease Is Mainly Mediated by Symptoms of Depression.” *European Neurology* 70 (3–4): 201–9. doi:10.1159/000351779.

van Loenhout, Joris A F, van Tiel, Hein H M M, van den Heuvel, Jet, Jan H. Vercoulen, Hans Bor, van der Velden, Koos, W. John Paget, and Hautvast, Jeannine L A. 2014. “Serious Long-Term Health Consequences of Q-Fever and Legionnaires’ Disease.” *The Journal of Infection* 68 (6): 527–533. doi:10.1016/j.jinf.2014.01.004.

van Mens-Verhulst, Janneke, Cor van Dijkum, Niek Lam, and Etzel van Kuijk. 1999. “Dealing with Fatigue: The Importance of Health-Related Action Patterns.” *Patient Education and Counseling* 36 (1): 65–74. doi:10.1016/S0738-3991(98)00088-3.

Vaucher, Paul, Pierre-Louis Druais, Sophie Waldvogel, and Bernard Favrat. 2012. “Effect of Iron Supplementation on Fatigue in Nonanemic Menstruating Women with Low Ferritin: A Randomized Controlled Trial.” *CMAJ : Canadian Medical Association Journal = Journal de l’Association Medicale Canadienne* 184 (11): 1247–1254. doi:10.1503/cmaj.110950.

Vercoulen, J. H., C. M. Swanink, F. G. Zitman, S. G. Vreden, M. P. Hoofs, J. F. Fennis, J. M. Galama, J. W. van der Meer, and G. Bleijenberg. 1996. “Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Fluoxetine in Chronic Fatigue Syndrome.” *Lancet (London, England)* 347 (9005): 858–61.

Verdon, F, B Burnand, C-L Fallab Stubi, C Bonard, M Graff, A Michaud, T Bischoff, et al. 2003. “Iron Supplementation for Unexplained Fatigue in Non-Anaemic Women: Double Blind Randomised Placebo Controlled Trial.” *BMJ : British Medical Journal* 326 (7399): 1124.

Verdon, M. E., and K. Siemens. 1997. “Yield of Review of Systems in a Self-Administered Questionnaire.” *The Journal of the American Board of Family Practice / American Board of Family Practice* 10 (1): 20–27.

Viner, Sidney, John P. Szalai, and Victor Hoffstein. 1991. “Are History and Physical Examination a Good Screening Test for Sleep Apnea?” *Annals of Internal Medicine* 115 (5): 356–59. doi:10.7326/0003-4819-115-5-356.

Voack, C., S. Borelli, and J. Ring. 1997. “Öko-Syndrom" und Seine Auslöser” 139 (4): 51–54.

Waldvogel, Sophie, Baptiste Pedrazzini, Paul Vaucher, Raphael Bize, Jacques Cornuz, Jean-Daniel Tissot, and Bernard Favrat. 2012. “Clinical Evaluation of Iron Treatment Efficiency among Non-Anemic but Iron-Deficient Female Blood Donors: A Randomized Controlled Trial.” *BMC Medicine* 10: 8. doi:10.1186/1741-7015-10-8.

Walker, E. A., W. J. Katon, and R. P. Jemelka. 1993. “Psychiatric Disorders and Medical Care Utilization among People in the General Population Who Report Fatigue.” *Journal of General Internal Medicine* 8 (8): 436–40.

Watt, T., M. Groenvold, J. B. Bjorner, V. Noerholm, N. A. Rasmussen, and P. Bech. 2000. “Fatigue in the Danish General Population. Influence of Sociodemographic Factors and Disease.” *Journal of Epidemiology and Community Health* 54 (11): 827–33.

Wearden, A. J., R. K. Morriss, R. Mullis, P. L. Strickland, D. J. Pearson, L. Appleby, I. T. Campbell, and J. A. Morris. 1998. “Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Treatment Trial of Fluoxetine and Graded Exercise for Chronic Fatigue Syndrome.” *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 172 (June): 485–90.

Wearden AJ et al. 2010. “Nurse Led, Home Based Self Help Treatment for Patients in Primary Care with Chronic Fatigue Syndrome: Randomised Controlled Trial.” https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2859122/.

Wesley Ely, E., Bern Moorehead, and Edward F. Haponik. 1995. “Warehouse Workers’ Headache: Emergency Evaluation and Management of 30 Patients with Carbon Monoxide Poisoning.” *The American Journal of Medicine* 98 (2): 145–55. doi:10.1016/S0002-9343(99)80398-2.

Wessely, S. 1995. “Chronic Fatigue Syndrome - the Current Position: I. Background, Epidemiology and Aetiology,” no. 1: 21–30.

Wessely S. 1995. “Chronic Fatigue Syndrome - the Current Position: II. Assessment Und Treatment.,” no. 1: 87–98.

Wessely, S. 1995. “The Epidemiology of Chronic Fatigue Syndrome.” *Epidemiologic Reviews* 17 (1): 139–51.

Wessely, S., T. Chalder, S. Hirsch, T. Pawlikowska, P. Wallace, and D. J. Wright. 1995. “Postinfectious Fatigue: Prospective Cohort Study in Primary Care.” *Lancet (London, England)* 345 (8961): 1333–38.

Wessely, S, T Chalder, S Hirsch, P Wallace, and D Wright. 1997. “The Prevalence and Morbidity of Chronic Fatigue and Chronic Fatigue Syndrome: A Prospective Primary Care Study.” *American Journal of Public Health* 87 (9): 1449–55.

Wessely, S, J Nickson, and B Cox. 1990. “Symptoms of Low Blood Pressure: A Population Study.” *BMJ : British Medical Journal* 301 (6748): 362–65.

Wessely, S, C Nimnuan, and M Sharpe. 1999. “Functional Somatic Syndromes: One or Many?” *The Lancet* 354 (9182): 936–39. doi:10.1016/S0140-6736(98)08320-2.

Wessely, Simon, Matthew Hotopf, and Michael Sharpe. 1999. *Chronic Fatigue and Its Syndromes*. Repr. Oxford: Oxford Univ. Press.

White, Claire M., van Doorn, Pieter A, Garssen, Marcel P J, and Rachel C. Stockley. 2014. “Interventions for Fatigue in Peripheral Neuropathy.” *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 12: CD008146. doi:10.1002/14651858.CD008146.pub2.

White, P. D., J. M. Thomas, J. Amess, D. H. Crawford, S. A. Grover, H. O. Kangro, and A. W. Clare. 1998. “Incidence, Risk and Prognosis of Acute and Chronic Fatigue Syndromes and Psychiatric Disorders after Glandular Fever.” *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 173 (December): 475–81.

White, PD, KA Goldsmith, AL Johnson, L Potts, R Walwyn, JC DeCesare, HL Baber, 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.” *Lancet* 377 (9768): 823–36. doi:10.1016/S0140-6736(11)60096-2.

Whiting P, Bagnall A, Sowden AJ, Cornell JE, Mulrow CD, and Ramírez G. 2001. “Interventions for the Treatment and Management of Chronic Fatigue Syndrome: A Systematic Review.” *JAMA* 286 (11): 1360–68. doi:10.1001/jama.286.11.1360.

Whooley, Mary A, Andrew L Avins, Jeanne Miranda, and Warren S Browner. 1997. “Case-Finding Instruments for Depression.” *Journal of General Internal Medicine* 12 (7): 439–45. doi:10.1046/j.1525-1497.1997.00076.x.

Wiesmüller, GA. 1998. “Diagnostische Strategien Zum Umgang Mit Dem Sick Building Syndrom. Allergologie. 1998;21:220-35.” 21: 220–35.

Wijeratne, Chanaka, Ian Hickie, and Henry Brodaty. 2007. “The Characteristics of Fatigue in an Older Primary Care Sample.” *Journal of Psychosomatic Research* 62 (2): 153–58. doi:10.1016/j.jpsychores.2006.09.011.

Wilson, Jessica, Simon Morgan, Parker J. Magin, and van Driel, Mieke L. 2014. “Fatigue–a Rational Approach to Investigation.” *Australian Family Physician* 43 (7): 457–461.

Wilson, John R., Glenn Rayos, T. K. Yeoh, Patricia Gothard, and Karen Bak. 1995. “Dissociation Between Exertional Symptoms and Circulatory Function in Patients With Heart Failure.” *Circulation* 92 (1): 47–53. doi:10.1161/01.CIR.92.1.47.

Wittchen, H.-U., P. Krause, M. Höfler, S. Winter, B. Spiegel, G. Hajak, D. Riemann, D. Pittrow, A. Steiger, and H. Pfister. 2001. “NISAS-2000 - die ‘Nationwide Insomnia Screening and Awareness Study’. Insomnien Und Schlafstörungen in Der Allgemeinärztlichen Versorgung.” *Nervenheilkunde* 20: 4–16.

Wong, D. G., P. A. Rechnitzer, D. A. Cunningham, and J. H. Howard. 1990. “Effect of an Exercise Program on the Perception of Exertion in Males at Retirement.” *Canadian Journal of Sport Sciences = Journal Canadien Des Sciences Du Sport* 15 (4): 249–53.

Wood, M M, and P C Elwood. 1966. “Symptoms of Iron Deficiency Anaemia. A Community Survey.” *British Journal of Preventive & Social Medicine* 20 (3): 117–21.

Wu, Simiao, Mansur A Kutlubaev, Ho-Yan Y Chun, Eileen Cowey, Alex Pollock, Malcolm R Macleod, Martin Dennis, Elizabeth Keane, Michael Sharpe, and Gillian E Mead. 2015. “Interventions for Post-Stroke Fatigue.” In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007030.pub3/abstract.

Young, Terry, Mari Palta, Jerome Dempsey, James Skatrud, Steven Weber, and Safwan Badr. 1993. “The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults.” *New England Journal of Medicine* 328 (17): 1230–35. doi:10.1056/NEJM199304293281704.

Zesiewicz, T. A., K. L. Sullivan, I. Arnulf, K. R. Chaudhuri, J. C. Morgan, G. S. Gronseth, J. Miyasaki, D. J. Iverson, and W. J. Weiner. 2010. “Practice Parameter: Treatment of Nonmotor Symptoms of Parkinson Disease Report of

the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology." *Neurology* 74 (11): 924–31. doi:10.1212/WNL.0b013e3181d55f24.

Zhu, Amy, Marc Kaneshiro, and Jonathan D. Kaunitz. 2010. "Evaluation and Treatment of Iron Deficiency Anemia: A Gastroenterological Perspective." *Digestive Diseases and Sciences* 55 (3): 548–59. doi:10.1007/s10620-009-1108-6.

Zhuang, Xiao-Dong, Ming Long, Fei Li, Xun Hu, Xin-Xue Liao, and Zhi-Min Du. 2014. "PDE5 Inhibitor Sildenafil in the Treatment of Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." *International Journal of Cardiology* 172 (3): 581–87. doi:10.1016/j.ijcard.2014.01.102.

Zick, Suzanna M., Bonnie Motyka Vautaw, Brenda Gillespie, and Keith D. Aaronson. 2009. "Hawthorn Extract Randomized Blinded Chronic Heart Failure (HERB CHF) Trial." *European Journal of Heart Failure* 11 (10): 990–99. doi:10.1093/eurjhf/hfp116.