AWMF-Register-Nr. 053-002

DEGAM-Leitlinie Nr. 2

Müdigkeit

S3-Leitlinie

Leitlinienreport

Stand Dezember 2022

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin

Im Leitlinienreport zur Methodik der DEGAM-Leitlinien werden alle entscheidungsrelevanten Hintergrundinformationen, die im Rahmen der Entwicklung der DEGAM-Leitlinien zur Wirkung gekommen sind, dokumentiert. Zusammen mit den Inhalten der jeweiligen Leitlinie wird so den Nutzern die Möglichkeit gegeben, die Entscheidungen der Autorengruppen nachzuvollziehen.

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

DEGAM-Geschäftsstelle „Leitlinien“

c/o Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden

Bereich Allgemeinmedizin

Fetscherstraße 74

01307 Dresden

E-Mail: leitlinien@degam.de

Stand: 23.12 2022
gültig bis 31.12.2027

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.1 Autor:innen der Leitlinie……6

1.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Patientenvertretungen 6

1.3. Darlegung von und Umgang mit potenziellen Interessenkonflikten ……6

2. Methodologische Exaktheit 17

2.1 DEGAM-Konzept zur Erstellung evidenzbasierter Leitlinien 17

2.2 Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung) 18

2.2.1 Formulierung von Schlüsselfragen 18

2.2.2 Verwendung existierender Leitlinien zum Thema 18

2.2.3 Systematische Literaturrecherche, Auswahl und Bewertung der Evidenz 19

2.2.4 Evidenztabellen 21

Symptomhäufigkeit und Ätiologie, chronische Müdigkeit, Bearbeitung Baum…… 22
zusätzliche Literatur zum Sondervotum, Bearbeitung Teufel und Henningsen…… 51
Bearbeitung Scheibenbogen zu ME/CFS…… 52
andere Erkrankungen, Bearbeitung Lindner…… 62
Somatische Erkrankungen, Bearbeitung Horneber, Evidenzbewertung Lindner…… 87
Somatische Erkrankungen, Bearbeitung Maisel…… 110
Somatische Erkrankungen, Ergänzungen Klassen……141
Schlafbezogene Störungen, Bearbeitung Baum……143

3. Konsensfindung 155

3.1 Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung 155

3.1.1 Formale Konsensfindung: Verfahren und Durchführung 155

4. Externe Begutachtung und Verabschiedung 162

4.1 Pilottestung 162

4.2 Externe Begutachtung 162

4.2.1 Rückmeldung der Paten Herbst 2021……162

4.2.2 Kommentare der Ständigen Leitlinien-Kommission der DEGAM und DEGAM-Präsidiums……162

4.2.3 Rückmeldungen durch Patientenvertretungen, Selbsthilfegruppen, Fachgesellschaften……163

4.3 Verabschiedung durch die Vorstände der Fachgesellschaften / Organisationen……163

4.3.1 Sondervotum ……163

4.3.2 Stellungnahme zum Sondervotum durch die DEGAM-Delegierten……164

4.3.3 Stellungnahme der Patient*innenvertretungen (Fatigatio, ME/CFS und Lost Voices)/Vertreterinnen von EUROMENE zum Sondervotum Version 1.0 vom 29.7.20222……165

4.3.4 Stellungnahme der Patient*innenvertretungen (Fatigatio, ME/CFS und Lost Voices)/Vertreterinnen von EUROMENE zum Sondervotum Version 2.0 vom 12.10.2022……171

4.3.5 Umgang mit Kommentaren im Rahmen der Verabschiedung……181

5. Redaktionelle Unabhängigkeit 182
5.1 Finanzierung der Leitlinie 182
5.2 Potenzielle Interessenkonflikte 183
6. Verbreitung und Implementierung 184
6.1 Konzept zur Verbreitung und Implementierung 184
6.2 Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie 184
6.3 Diskussion möglicher organisatorischer / finanzieller Barrieren gegenüber der Anwendung der Leitlinienempfehlungen 184
6.4 Messgrößen für das Monitoring: Qualitätsziele, Qualitätsindikatoren 184
7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren 185
7.1 Datum der letzten inhaltlichen Überarbeitung und Status 185
7.2 Aktualisierungsverfahren 185
8. Literatur 185
Literatur zum Sondervotum 214
Literatur zu Replik 2 215

Abkürzungsverzeichnis

ADL	activities of daily living
BSG	Blutsenkung
CBT	cognitiv behaviorale Therapie
CFS	Chronic Fatigue Syndrome = chronisches Müdigkeitssyndrom
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
C-PAP	Continuous positive airway pressure
CRP	Entzündungsmarker c-reaktives Protein
DASH	dietary approaches to stop Hypertension
ESS	Epworth sleepiness scale
γ-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
HIV	human immundeficiency virus (-Infektion)
ICD 10	International Classification 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.
IGRA Test	Interferon-Gamma-Release-Assay zum Tuberkulose-Nachweis
IOM	Institute of medicine (USA)
MCS	Multiple Chemical Sensitivity Syndrome
ME	Myalgic Encephalitis (oder Encephalopathie) ergänzende Bezeichnung zu CFS mit PEM
MUPS	Medically Unexplained Physical Symptoms
MS	Multiple Sklerose
OSA	obstructive Schlaf-Apnoe
PEM	post exertional malaise: Belastungsintoleranz mit Verschlechterung des Befindens Stunden bis Tage nach einer körperlichen oder mentalen Belastung
POTS	posturales orthostatisches Tachycardiesyndrom
PROMIS	Patient reported outcome measurement information system
TSH	Schilddrüsen-stimulierendes Hormon

Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie Müdigkeit

Ein großes Spektrum möglicher Erkrankungen und Belastungen kann dazu führen, dass Patient:innen das Symptom „Müdigkeit“ in der hausärztlichen Praxis präsentieren. Mit dem in dieser Leitlinie dargelegten wissenschaftlich begründeten Vorgehen soll Ärzt:innen **in der Primärversorgung** ein Raster zur Verfügung gestellt werden, relevante Störungen festzustellen und Betroffene entsprechend zu beraten; dabei ergibt sich die „Relevanz“ einerseits aus der Schwere, andererseits aus der Häufigkeit einer Erkrankung; „abwendbar gefährliche Verläufe“ sind auch dann zu erkennen, wenn sie selten sind. Gleichzeitig soll unnötige Diagnostik vermieden und eine bio-psycho-sozial definierte Beziehung der Ärzt:innen mit ihren Patient:innen gestärkt werden; damit hoffen wir, auch eine einseitige Fixierung (z. B. auf eine isolierte somatische Ursache) zu vermeiden. Es werden Hilfen zum Umgang mit ausgewählten Problemen gegeben, die häufig bei Betroffenen mit diesem Symptom bestehen. **Diese Leitlinie behandelt das Symptom „akute und chronische Müdigkeit“ bei Erwachsenen jeglicher Altersstufe. Wir sprechen dabei von primär ungeklärter und unverhältnismäßiger Müdigkeit, wenn die Ursache nicht direkt evident ist (wie z.B. bei physiologisch auftretender Müdigkeit oder einem akuten Infekt) und die Beschwerden nicht nur kurzfristig vorliegen oder trotz entsprechender Therapie persistieren.** Das Burnout-Syndrom ist nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

1. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.1 Autor:innen dieser Leitlinie

Prof. Dr. med. Erika Baum, Dr. med. Nicole Lindner (Abteilung für Allgemeinmedizin, Präventive und Rehabilitative Medizin der Universität Marburg), Prof. Dr. med. Stefan Andreas (Lungen-Fachklinik Immenhausen, Kardiologie und Pneumologie Universitätsmedizin Göttingen und Deutsches Zentrum für Lungenforschung), Prof. Dr. med. Uta Behrends (TU München, Ärztlicher Beirat der DG ME/CFS), Prof. Dr. med. Carmen Scheibenbogen (Charité Berlin, Ärztlicher Beirat der DG ME/CFS), Dr. phil. Tobias Christmann (Fatigatio e.V. Bundesverband ME/CFS), Dr. med. Markus Horneber (Klinikum Nürnberg und Paracelsus Medizinische Privatuniversität), Dr. Oliver Klassen (Deutsche Hochschule für Gesundheit und Sport, Unna), Dr. med. Peter Geisler (Universität Regensburg), Prof. Dr. med. Peter Maisel (Centrum für Allgemeinmedizin der Universität Münster)

Ausgeschiedene:r Autor:in früherer Versionen

Dr. med. Christa Dörr (Burgwedel), Prof. Dr. med. Norbert Donner-Banzhoff (Abteilung für Allgemeinmedizin, Präventive und Rehabilitative Medizin der Universität Marburg)

Paten

Dr. med. Michael Becker, Dr. med. Uwe Popert, Dr. med. Guido Schmiemann (alle Mitglieder der Sektion Leitlinien und Qualitätssicherung der DEGAM)

Methodische Beratung

Dr. Cathleen Muche-Borowski und weitere Mitarbeiterinnen der Leitung der Sektion Leitlinien und Qualitätssicherung der DEGAM. Dr. Monika Nothacker, AWMF-IMWi

Redaktionelle Bearbeitung

Anna-Lena Rupp, Marburg und Benedikta von Schorlemer, Kronberg im Taunus

Die früheren offiziellen Leitlinienversionen (2002, 2006, 2012 und 2017) können über die DEGAM-Geschäftsstelle Leitlinien angefordert und zugesendet werden.

1.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Patientenvertretungen

Auf den Seiten der AWMF wurde eine Suche nach ähnlichen oder inhaltlich verknüpften S2- und S3-Leitlinien durchgeführt und die betreffenden Fachgesellschaften zum Konsensusverfahren eingeladen. Folgende Fachgesellschaften kamen unserer Bitte um Teilnahme an dem Delphi-Prozess nach (s. nachfolgende Tabelle). Bezüglich spezifischer Selbsthilfegruppen/Patientenvertretungen wurden die Krebsberatungsstelle und Krebsselbsthilfekontaktstelle, die Deutsche Gesellschaft für ME/CFS sowie Fatigatio e.V. Bundesverband ME/CFS und Lost Voices Stiftung als Betroffene identifiziert. Trotz Einladung nahmen folgende Organisationen nicht an dem Konsensusverfahren teil: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention (DGSP) e.V., Krebsberatungsstelle (KBS), Deutsche Arbeitsgemeinschaft Selbsthilfegruppen (DAG SHG).

Fachgesellschaft/Patientenvertretung	Vertreter:innen
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)	Prof. Erika Baum, Dr. Nicole Lindner, Prof. Peter Maisel
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)	Prof. Stefan Andreas
Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)	Prof. Kai Spiegelhalder

Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie (DGPM) / Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (DKPM)	M. Sc. Madeleine Fink ehem. Hetkamp
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)	Dr. Peter Geisler
Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e.V. (DGRW)	Dr. Oliver Klassen
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie (AGSMO) der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG)	Dr. Markus Horneber, Prof. Dr. Herwig Strik Für KOK: Kerstin Paradis Für APM: Parvis Sadjadian
EUROMENE und ärztlicher Beirat der DG ME/CFS	Prof. Carmen Scheibenbogen, Prof. Uta Behrends
Deutsche Gesellschaft für ME/CFS (DG ME/CFS)	Sebastian Musch, Daniel Hattesohl
Fatigatio e.V. Bundesverband ME/CFS	Dr. Claudia Ebel, Dr. phil. Tobias Christmann
Lost Voices Stiftung	Nicole Krüger, Valentina Seidel

An der Abfassung des Sondervotums zusätzlich beteiligte Personen: Prof. Martin Teufel und Prof. Peter Henningsen (DGPM, DKPM) sowie Prof. Thomas Pollmächer (DGPPN).

1.3 Darlegung von und Umgang mit potenziellen Interessenkonflikten

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der der LL-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden. Die Erhebung erfolgte über das online-Portal der AWMF mit dem seit 2018 dort eingeführten Fragebogen.

Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der der LL-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden.

Leitlinienkoordination: Prof. Dr. med. Erika Baum

Leitlinie: Müdigkeit

Registernummer: 053-002

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. med. Andreas, Stefan		GSK, AZ	Novartis, Nycomed, Pfizer, Roche, IIT: Boehringer Ingelheim	Nein	Nein	Nein	Mitglied: u.a. DGP, DGIM, DGSM, Wissenschaftliche Tätigkeit: vor > 5 Jahren nächtliche Atemstörungen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Ärztlicher leiter Lungenfachklinik	keine
Prof. Dr. med. Baum, Erika	AOK-Bund, Hessisches Ministerium: HMSI-Projekt Landtage	Inst.für hausärztl. Fortbildung (IhF)	IhF, Kompetenzzentrum Weiterbildung Hessen , Landesärztekammer Hessen, Bildungsakademie	Zeitschriften der Hausarzt KVH aktuell, Allgemeinarzt	nein	nein	Mitglied: DEGAM (Allgemeinmedizin und Familienmedizin): Präsidium und SLK, Mitglied: Hausärzteverband, GHA, GMA, DDG, Lipidliga, Gastroliga, WONCA, Euract, EGPRN, Sportärzteverband ohne definierte Funktion, Leiterin der Ortsgruppe Gießen im Ärztinnenbund, Wissenschaftliche Tätigkeit: Primärärztliche Versorgung, Aus- und Weiterbildung, Demenz, Leitlinienerstellung Müdigkeit und Osteoporose , Wissenschaftliche Tätigkeit: hausärztliche Versorgung , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein	keine
Dr. med. Becker,	keine	keine	Nein	Nein	nein	keine, nichts relevantes	Mitglied: DEGAM, Hausärzteverband,	keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Michael							Wissenschaftliche Tätigkeit: -, Wissenschaftliche Tätigkeit: Hausärztliche Patientenbetreuung, Telemedizin, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	
Prof. Dr. med. Behrends, Uta	Nein	Nein	Bündnis Kinder- und Jugendreha	Nein	Weidenhammer-Zöbele Stiftung, Private Spenden, StMGP Bayern, StMGP Bayern	Nein	Mitglied: 2. Vorsitzende der "Elterninitiative ME/CFS-kranke Kinder Jugendliche München e.V.", Mitglied: Schatzmeisterin des "Zentrums für Infektionsmedizin München (ZIMM) e.V., Mitglied: Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), Mitglied: Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie, Mitglied: Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Immunologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: ME/CFS EBV-assoziierte Erkrankungen Immundysregulation, Wissenschaftliche Tätigkeit: ME/CFS, Hämatologie, Immunologie, Onkologie, Infektiologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Fortbildungen der Deutschen Gesellschaft ME/CFS	keine
Hattesohl, Daniel	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für ME/CFS / Vorsitzender, Wissenschaftliche Tätigkeit: Mitautor folgender Studien mit ME/CFS-Bezug (ohne finanzielle Entschädigung): Froehlich, L., Hattesohl, D. B. R., Cotler, J., Jason, L. A.,	keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Scheibenbogen, C., Behrends, U. (2021). Causal attributions and perceived stigma for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Journal of Health Psychology, 135910532110276. https://doi.org/10.1177/13591053211027631 Froehlich, L., Hattesohl, D. B. R., Jason, L. A., Scheibenbogen, C., Behrends, U., Thoma, M. (2021). Medical care situation of people with Myalgic Encephalomyelitis/ Chronic Fatigue Syndrome in Germany. Medicina, 57(7), 646. https://doi.org/10.3390/medicina57070646	
Dr. med. Ebel, Claudia	keine	keine	Nein	Nein	keine	keine	Mitglied: Fatigatio e.V. Erweiterter Vorstand Mandatsträger für die LL "Müdigkeit", Wissenschaftliche Tätigkeit: keine, Wissenschaftliche Tätigkeit: keine, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	keine
Dr. med. Geisler, Peter	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGSM, Sprecher der AG Hypersomnie, Mitglied: Mitglied im wissenschaftlichen Beirat der Deutschen Narkolepsie-Gesellschaft (Selbsthilfegruppe)	keine
Prof. Dr. med. Henningsen, Peter	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mitglied in DGPM und DKPM Sprecher der Ltd. Hochschullehrer Psychosomatische Medizin, Wissenschaftliche Tätigkeit:	keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Funktionelle Körperbeschwerden, Wissenschaftliche Tätigkeit: Funktionelle Körperbeschwerden	
M Sc. Hetkamp, Madeleine	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Psychoonkologie, Somatopsyche, Feedbackbasierte Methoden (z.B. Neurofeedback), Placebo/Nocebo, Wissenschaftliche Tätigkeit: Psychoonkologie, Somatopsyche , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Universitäre Lehre	keine
Dr. med. Horneber, Markus	keine	keine	Roche/Lilly/Astra Zeneca	Nein	G-BA/BMBF	keine	Mitglied: nein, Wissenschaftliche Tätigkeit: Supportivtherapie, Integrative Onkologie, Kommunikation, Patienten-Arzt-Interaktion, Systematische Übersichtsarbeiten, Wissenschaftliche Tätigkeit: Onkologie, Pneumologie, Palliativmedizin, Psychoonkologie, Schlafmedizin, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein	gering, keine Konsequenz, da keine Leitungsfunktion
Prof. Dr. Klassen, Oliver	keine	keine	Nein	Nein	keine	keine	Mitglied: Mandatsträger für die Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (DGRW) AG Bewegungstherapie, AG-Wissenschaft der Deutscher Verband für Gesundheitssport und Sporttherapie (DVGS), Wissenschaftliche Tätigkeit: Bewegung und Krebs, Sporttherapie, Leistungsdiagnostik, Sportmedizin, Wissenschaftliche Tätigkeit: Bewegungstherapie bei kardiologischen und onkologischen Erkrankungen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung:	keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Bachelor und Masterstudiengang an der Deutschen Hochschule für Gesundheit und Sport (DHGS) und am Institut für Sportwissenschaften der Georg-August-Universität in Göttingen, Fachtagung Bewegungstherapie der DGRW/DRV-Bund , Persönliche Beziehung: keine	
Krüger, Nicole	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für ME/CFS Mitglied, Mitglied: SHG Netzwerk ME/CFS / erste Ansprechpartnerin, Mitglied: Lost Voices Stiftung/ Vorsitzende, Mitglied: Bundesverband Fatigatio e.V./ Mitglied	keine
Dr. med. Lindner, Nicole	Medizinischen Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e.V. (MDS)	Nein	Nein	Nein	Britta und Peter Wurm Stiftung	Nein	Mitglied: DEGAM, Mitglied: DGIM, Mitglied: Netzwerk Evidenzbasierte Medizin, Wissenschaftliche Tätigkeit: Übersichtsarbeiten, Meta-Anlaysen zu diagnostischen Studien regionale Häufigkeit von Herzkatheteruntersuchungen und Gründe für die Variation , Wissenschaftliche Tätigkeit: Allgemeinmedizin	keine
Prof. Dr. med. Maisel, Peter	Kompetenzzentrum Weiterbildung Allgemeinmedizin Westfalen-Lippe	Nein	Ausbildung von Medizinstudierenden, Weiterbildung angehender FÄ für Allgemeinmedizin	Lehrbücher	Nein	Nein, Beratung einer Kanzlei für Medizinrecht	Mitglied: DEGAM, GHA, Dt.Gesellschaft für Palliativmedizin, Hausarztverband, Wissenschaftliche Tätigkeit: Leitlinienentwicklung, Wissenschaftliche Tätigkeit: Niedergelassener FA für Allgemeinmedizin Palliativmedizin	keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. med. Teufel, Martin	Novartis	Nein	Nein	Nein	BMBF/DLR	Nein	Mitglied: DKPM - Vizepräsident DGESS - Präsident DKPM und DGPM Leitlinienbeauftragter, Wissenschaftliche Tätigkeit: Psychoonkologie, Ess- und Gewichtsstörungen, Lebensqualität, COVID, Wissenschaftliche Tätigkeit: Psychoonkologie, Ess- und Gewichtsstörungen, Lebensqualität, Long-COVID	keine
Dr. Muche-Borowski, Cathleen	nein	nein	ABS-Modul, Apothekerkammer Westfalen-Lippe und Berlin	Nein	nein	nein	Mitglied: DGEpi, DNEbM, DNGK, Wissenschaftliche Tätigkeit: Leitlinienentwicklung, DEGAM-Autorenmanual, Wissenschaftliche Tätigkeit: nein, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein	keine
Musch, Sebastian	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Dt. Gesellschaft für ME/CFS e.V. / Vorsitzender	keine
Dr. med. Nothacker, Monika	IQWiG	ja	Berliner Urologische Gesellschaft , DAG Selbsthilfe, Berlin School of Public Health	Nein	Deutsche Forschungs-gemeinschaft (DFG), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Netzwerk Universitätsmedizi , BMG	nein	Mitglied: - Deutsche Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (Sprecherin Fachbereich Leitlinien bis Ende 2018) - Deutsche Krebsgesellschaft (einfaches Mitglied bis 12/2020) - Guidelines International Network/GRADE Working Group, Wissenschaftliche Tätigkeit: Leitlinien. Priorisierung von Leitlinienempfehlungen (Gemeinsam Klug Entscheiden),Qualitätsindikatoren , Wissenschaftliche Tätigkeit: keine klinische Tätigkeit , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Leitlinienseminare für Leitlinienentwickler/-berater im	keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Rahmen des Curriculums für Leitlinienberater der AWMF 1-3/Jahr, Persönliche Beziehung: nein	
Prof. Dr. Pollmächer, Thomas	G-BA Innofond	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DGPPN, BDK Wissenschaftliche Tätigkeit: Schlafmedizin, Psychiatrie Klinische Tätigkeit: Psychiatrie	keine
Paradis, Kerstin								Hat nicht aktiv am Konsensusprozess teilgenommen
Dr. med. Popert, Uwe	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mitglied in der SLK Mitglied im erweiterten Präsidium der DEGAM Mitglied der Vertreterversammlung der KV Hessen, Wissenschaftliche Tätigkeit: DEGAM Leitlinie zur kardiovask. Prävention Leitlinie Rhinosinusitis und Antibiotika im HNO-Bereich	keine
Dr. med. Sadjadian, Parvis	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	keine
Prof. Dr. med. Scheibenbogen, Carmen	CureVac, Vaccibody, HDIT, CSL, Celltrend	nein	Novartis, MSD, Fresenius, Astrazeneca, Bayer, Amgen, Oberberg	Nein	Fresenius	nein	Mitglied: EUROMENE, Wissenschaftliche Tätigkeit: Forschung zu ME/CFS ca. 20 Publikationen siehe pubmed, Wissenschaftliche Tätigkeit: Leitung Charité Fatigue Centrum Fortbildung, Beratung von Ärzten, Patienten, Politik, öffentl. Organisationen und pharm. Industrie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: ca. 2 Fortbildung	Diagnostik von ME/CSF in Bezug auf Antikörper, Medikamente zu ME/CSF; moderat; Stimmenthaltung

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							pro Monat meistens vor Ärzten/organisationen und Fachgesellschaften, wiss. Tagungen, Persönliche Beziehung: nein	
PD Dr. med. Schmiemann, Guido	Nein	Deximed	Hausärzteverband Bremen, Kompetenznetz Allgemeinmedizin Niedersachsen	Nein	Nein	Nein	Mitglied: DEGAM, EBM-Netzwerk, Hausärzteverband Bremen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Hausarztpraxis	keine
Seidel, Valentina								Hat nicht aktiv am Konsensusprozess teilgenommen
Prof. (apl.) Dr. phil. Dr. med. Spiegelhalder, Kai	Springer Medizin Verlag GmbH	Nein	Nein	Nein	MWK Baden-Württemberg, MWK Baden-Württemberg, Hans-Böckler-Stiftung, G-BA Innovationsfond, VolkswagenStiftung	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM), Mitglied: European Sleep Research Society (ESRS), Mitglied: Sleep Research Society (SRS), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs), Mitglied: Berufsverband Deutscher Psychologinnen und Psychologen (BDP), Wissenschaftliche Tätigkeit: Insomnie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Psychotherapeut im Richtlinienverfahren Verhaltenstherapie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Psychotherapie im Richtlinienverfahren Verhaltenstherapie, Schwerpunkt Kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie (KVT-I)	keine
Prof. Dr. med.	Onkozert	Amgen	Pfizer, Daichii	Nein	Nein	Nein	Mitglied: EANO, DGK, DGN, DGLN. Onkologie, Neurologie, Liquor,	keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Strik, Herwig			Sankyo				Wissenschaftliche Tätigkeit: Onkologie, Neurologie, Supportivmedizin, Wissenschaftliche Tätigkeit: Neurologie, Neuroonkologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Facharztrepetitorium Neurologie, Neuropsychiatrisches Symposium, Palliativmedizin	
Dr. phil. Christmann, Tobias	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Fatigatio e.V. Bundesverband ME/CFS erweiterter Vorstand ehrenamtlich, keine finanziellen Interessen	keine

Folgende Kriterien wurden für die Bewertung der Interessen als Interessenkonflikte angelegt

1. Gering: Vorträge zum Thema die von der Industrie finanziert sind bis zur Höhe von 5000€ / Jahr
2. Moderat: Advisory-Board Tätigkeit/Beirats-Tätigkeit in Industrieunternehmen, die thematisch relevant sind
   sowie Drittmittelforschung von der Industrie bezahlt
3. Hoch: Aktienbesitz in relevanter Höhe (>50.000€) oder Unternehmensverantwortung mit thematischer Relevanz.

Die Bewertung erfolgte durch Frau Dr. Muche-Borowski und Frau Dr. Monika Nothacker. Im Ergebnis zeigten sich bei einer Person ein geringer direkter finanzieller Interessenkonflikt in eine medikamentöse Behandlung der Fatigue und bei einer Person ein moderater Interessenkonflikt in Bezug auf Antikörperdiagnostik und medikamentöse Therapie von ME/CSF. Da beide Aspekte nicht unmittelbar in den Empfehlungen adressiert wurden, waren keine Ausschlüsse bei der Abstimmung in der Konsensuskonferenz erforderlich. In Bezug auf indirekte Interessen wurden keine Interessenkonflikte festgestellt da es sich um eine multidisziplinär zusammengesetzte Leitliniengruppe mit Einbezug der Betroffenenperspektive handelt.

Vorab wurde seitens der Koordinierenden festgelegt, dass pro Fachgesellschaft/Organisation eine Stimme abgegeben werden kann. Dabei war auch Stimmenübertragung möglich. Um ein Überstimmen der DEGAM zu verhindern wurde – wie mit der AWMF vereinbart- besprochen, dass bei Unstimmigkeiten die Stimmen der DEGAM mit einem Faktor versehen werden, so dass die DEGAM-Vertretung einen Stimmenanteil von 50% der Stimmen insgesamt erhalten sollte. Während der Online-Konsensuskonferenz am 7.12.2021 wurde diese Regelung vorgestellt. Einvernehmlich wurde danach entschieden, dass zunächst alle Anwesenden Stimmrecht haben. Da zu allen Empfehlungen ein Konsens gefunden werden konnte, kam die vorab festgelegte Regel nicht zur Anwendung. Die z.T. unterschiedlichen Stimmen erklären sich aus vorübergehenden beruflich bedingten Abwesenheiten.

2. Methodologische Exaktheit

2.1 DEGAM-Konzept zur Erstellung evidenzbasierter Leitlinien

Die erste Version dieser Leitlinie wurde entsprechend dem DEGAM-Konzept zur Entwicklung, Verbreitung, Implementierung und Evaluation von Leitlinien für die hausärztliche Praxis erstellt. Dieses Update folgte den Regeln der AWMF und der DEGAM für S3-Leitlinien, einsehbar unter https://www.degam.de/fuer-leitlinien-entwickler.

Die den Empfehlungen zugrundeliegenden Studien wurden systematisch nach der Qualität entsprechend den Oxford-Kriterien kategorisiert. (Belege oder Hinweise spiegeln die Quantität der Evidenz zu einer Fragestellung wider). Die im Leitlinientext in Klammern angefügten „levels of evidence“ umfassen: eine römische Ziffer und einen kleinen Buchstaben zur Kennzeichnung des Evidenzlevels aufgrund des Studiendesigns. In den neueren Evidenztabellen wurden dagegen statt römischer arabische Zahlen verwendet. Zur Vereinfachung und besseren Übersicht werden daraus Stufen der „Stärke der Empfehlung“ (A bis 0) abgeleitet. In der Regel führt ein bestimmter Evidenzlevel zu einer bestimmten Empfehlungsstärke. Abweichungen sind mit Begründungen (z.B. Patientenpräferenzen, Stärke oder Richtung eines Effektes, ethische Verpflichtungen) jedoch möglich. (Zur weiteren Erläuterung siehe DEGAM-Autorenmanual unter o.g. link).

Codierung der Empfehlungsstärke:

Code	Empfehlungsstärke
A	hohe Empfehlungsstärke: soll (nicht)
B	mittlere Empfehlungsstärke: sollte (nicht)
0	niedrige Empfehlungsstärke: kann (kann verzichtet werden)

Codierung des Studiendesigns:
Das Studiendesign (z.B. randomisierte kontrollierte Studie, Kohortenstudie usw.) stellt ein Qualitätsmerkmal dar, vorrangig zu finden bei therapeutischen, ätiologischen und prognostischen Fragestellungen. Bei Untersuchungen zu diagnostischen Tests und Symptomen werden auch andere Studiendesigns herangezogen. Grundsätzlich steht „I“ bzw. „1“ für die höchste Stufe der besten verfügbaren Evidenz [z.B. (Metaanalyse) randomisierte(r) kontrollierte(r) Studien bei therapeutischen Fragestellungen], „V“ oder „5“ für die durch systematische Recherchen am wenigsten belegten Empfehlungen (Expertenmeinung, Konsensuskonferenzen; Extrapolation von Ergebnissen der Grundlagenforschung). Der Klinischer Konsenspunkt, empfohlen als gute klinische Praxis im Konsens und aufgrund der klinischen Erfahrung der Mitglieder der Leitliniengruppe als ein Standard der Behandlung, bei dem keine experimentelle wissenschaftliche Erforschung möglich oder angestrebt ist**:** GCP (good clinical practice) und entspricht ebenfalls dem Evidenzlevel „V“ oder „5“.

Die Einordnung erfolgte nach den Oxford-Kriterien, wobei ggf. ein niedrigeres Evidenzlevel bei methodischen Schwächen vergeben wurde (Phillips et al. 2009; Buchberger et al. 2014). Dies wird in den Tabellen des Updates dargestellt- zumindest für diejenige Literatur, die Eingang in die Empfehlungen fand.

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 Patient:innen, die in der Hausarztpraxis das weit gefasste subjektive Empfinden Müdigkeit als Haupt- oder Nebenberatungsanlass präsentieren.
Daraus leiteten sich folgende mit den o.g. Beteiligten konsentierten Schlüsselfragen ab:
Welche Erkrankungen sind Ursache für primär ungeklärte Müdigkeit im hausärztlichen Bereich?
Welche diagnostischen Empfehlungen lassen sich daraus ableiten?
Welche Therapieformen sind diagnoseübergreifend bei Müdigkeit evidenzbasiert?
Welche diagnosespezifischen evidenzbasierten Therapiemaßnahmen gibt es bei den Müdigkeit bedingenden Erkrankungen, die in der hausärztlichen Versorgung besonders relevant sind?
Welche begleitendenden Assessment- und Überwachungsmethoden sind evidenzbasiert bei der Betreuung von Menschen mit Müdigkeit?

2.2.2 Verwendung existierender Leitlinien zum Thema

Bei der Suche im Register von Guidelines international (GIN) unter https://guidelines.ebmportal.com/
konnten wir keine vergleichbare Leitlinie identifizieren. Daher erfolgte keine systematische Leitlinienbewertung oder Übernahme. Überschneidungen beziehungsweise Schnittstellen gibt es mit folgenden für Deutschland gültigen S3 Leitlinien, auf die bei Belegen und Hintergrundtext wiederholt mittels links verwiesen wird: Nationale Versorgungsleitlinie unipolare Depression: https://www.leitlinien.de/themen/depression, Insomnie bei Erwachsenen: https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/063-003.html, nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen, Kapitel schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen: https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/063-001.html, funktionelle Körperbeschwerden: https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/051-001.html.
International gibt es Parallelen bei Leitlinien zu medically unexplained Symptoms (MUS): https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6169926/. Zum Thema ME/CFS wurde insbesondere auf die kürzlich publizierte NICE-Leitlinie zu diesem Thema zurückgegriffen: https://www.nice.org.uk/guidance/ng206 jeweils zuletzt besucht am 1.1.2022

2.2.3 Systematische Literaturrecherche, Auswahl und Bewertung der Evidenz

Im Rahmen des hier vorliegenden Updates 2017 erfolgte am 24. November 2020 folgende Suche ab 2015 bis zum Suchtag in Pub Med:

(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]) TATT (tired all the time)

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 ("2015/01/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND (English[lang] OR German[lang]))

Hierbei wurden die verschiedenen Bezeichnungen für Müdigkeit/Fatigue genutzt. Wir beschränkten uns auf die Sprachen Deutsch und Englisch, weil damit die wichtigen nationalen und internationalen Studien erfasst werden konnten. Außerden waren diese Artikel für uns ohne Sprachprobleme erfassbar. Wir fokussierten uns auf den Bereich der Primärärztlichen Versorgung und für diesen Versorgungsbereich national und international relevante Zeitschriften.

Die Abstracts wurden gesichtet und bei Relevanz für die Beantwortung der Schlüsselfragen oder die Zielgruppe der Leitlinie unter dem Aspekt des Beratungsanlasses Müdigkeit in Deutschen hausärztlichen Praxen die Volltexte ausgewertet.

Gefunden wurden: 2524 Artikel.

Suche bei GIN unter den Schlagwörtern Fatigue oder Tired im Titel: Zugriff am 24.11.2020:

Ergab keine passende Leitlinie zu unserem Thema Beratungsanlass Müdigkeit in Hausarztpraxen.

Cochrane: Zugriff am 24.11.2020

fatigue im Titel:

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

ergab **9 weitere potentiell relevante Artikel**

Alle abstracts wurden von Erika Baum gesichtet. Zusätzlich jeweils 1/3 der Abstracts von Dr. Stephan Hoffmann, Dr. Nicole Lindner und Prof. Peter Maisel.

Ein- und Ausschlusskriterien

Es erfolgte Ausschluss aller Titel, die nicht zur Fragestellung beitrugen ebenso wie vorläufige Ergebnisse sowie Pilotstudien ohne belastbare Ergebnisse, Fallberichte, Beschreibung spezifischer Erkrankungen ohne vergleichbare Angabe zu Müdigkeit oder mit anderen primären Querverbindungen (z.B. Schlaf-Apnoe bei psychiatrischen Erkrankungen), Effekte krankheitsspezifischer Therapiemaßnahmen wie Chemotherapie bei Krebserkrankung, Erkrankungen ausschließlich in Regionen außerhalb Europas-Nordamerika-Australien (andere Ethnie und Gesundheitssystem), Kinder und Jugendliche, Messinstrumente für Krankheitslast bei spezifischen Erkrankungen, Studienprotokolle, Fortbildungsartikel, Focus frailty oder burnout- nicht fatigue, isolierte muskuläre Funktion. Bei gleichem Thema und Autoren wurde vorzugsweise die letzte Publikation herangezogen.

Eingeschlossene Volltexte: 299

wurden bearbeitet von Baum: Schlaf und sleepiness, MUS (medically unexplained symptoms), Fibromyalgie, CFS/ME. Prävalenz Müdigkeit

organische Erkrankungen, Umwelteinflüsse und Müdigkeit: Maisel und Horneber

andere: Lindner

Zusätzlich ergänzten die Autor:innen dieser Leitlinie 19 Artikel als Experten-beigesteuert, z.B über die Literaturverzeichnisse, Kenntnisse aus dem eigenen Versorgungsbereich und insbesondere solche, die nach dem Suchzeitraum aber vor der Konsensuskonferenz im Dezember 2021 publiziert wurden.

Diese Arbeiten sind in den folgenden Evidenztabellen dargestellt. Wir haben uns dazu entschlossen, das Format der bisherigen Evidenztabellen abzuändern, um die Übersichtlichkeit zu verbessern. Dabei wurden von den Bearbeitenden teils unterschiedliche Formate gewählt. Die folgenden Evidenztabellen sind folgendermaßen gegliedert: chronische Müdigkeit, Bearbeitung Baum- Literatur zum Sondervotum, Bearbeitung Teufel und Henningsen-Bewertung bei Studien zu ME/CFS, ob obligates Einschlusskriterium PEM gegeben war und zentrale Ergebnisse dieser Studien, Bearbeitung Scheibenbogen- andere Erkrankungen, Bearbeitung Lindner- somatische Erkrankungen, Bearbeitung Horneber- Somatische Erkrankungen, Bearbeitung Maisel- Somatische Erkrankungen, Ergänzungen Klassen- schlafbezogene Störungen, Bearbeitung Baum- Hinweise zu den verwendeten Kriterien (Oxford 2009: https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009). Wir haben Oxford 2009 angewendet, weil dies deutlich differenzierter ist als Oxford 2011 und wir die meisten Empfehlungen nur sprachlich überarbeitet oder mit kleinen Modifikationen bzw. Spezifizierungen aus der Vorversion übernommen haben, wo ebenfalls Oxford 2009 zugrunde lag. Bei der Umsetzung in Empfehlungsstärken wurde die Systematik von Oxford 2011 berücksichtigt.Die Bewertung von Bias erfolgte entsprechend den Vorgaben der AWMF https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/dateien/downloads_regelwerk/Manual_Bewertung_V2.0.pdf zuletzt besucht am 1.12.2022). Dabei wurde gegebenenfalls Downgrade nur bei Evidenzleveln 1 bis 2a vorgenommen, da nur diese potentiellen Einfluss auf die Empfehlungsstärke hatten. Zum Risk of Bias benutzten wir das ROBINS-I-Tool.

Gelb gekennzeichet sind Studien/Tabellen aus der Handsuche.

Zur besseren Lesbarkeit sind in diesem Report nur die Ergebnisse aus der Update-Recherche dargelegt. Die früheren Tabellen können wie oben gesagt bei der Leitlinien-Geschäftsstelle der DEGAM angefordert werden.

Im Leitlinientext wird in der Regel neben basalen Erläuterungen aus den bisherigen Versionen bei gleicher Thematik nur auf das Ergebnis der methodisch hochwertigsten und gleichzeitig aktuellsten Studie eingegangen.

2.2.4 Evidenztabellen

Hinweis: gelb unterlegt sind Literaturstellen aus der Handsuche. Bei Bearbeitung Horneber wurden Evidenzlevel nur bei denjenigen Studien angegeben, die Eingang in die Leitlinie gefunden haben.

In den Tabellen 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
CI	95% Konfidenzintervall
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
HR	Hazard Ratio
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)
PR	Prevalence Ratio
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
SMD	Standard Mean Difference
SSSI	Social Supports and Stresses Instrument
Trfs	Transferrinsättigung
TSH	Thyreoidea- stimulierendes Hormon (Thyreotropin)
WAQ	The worry and anxiety questionnaire
WASA	Work and Social Adjustment Questionna

Thema: Symptomhäufigkeit und Ätiologie, chronische Müdigkeit, Bearbeitung Baum

Referenz Studientyp	Teilnehmer*innen (Anzahl und Charakteristika) insgesamt	Drop-out Rate	Intervention	Kontrolle	Zielgröße(n)	Haupt-ergebnis	Bemerkung/Evidenzgrad
Collin 2017 a vergleichende Beobachtungsstudie	CFS 48, MS 19, Kontrollen 30 ohne Schmerzen				Schmerzschwellenmessung	CFS-Patienten haben niedrigere Schmerzschwelle als MS-Patienten, bes. ausgeprägt bei CFS-Patienten mit stärkeren Schmerzen, Unterschiede zu Kontrollgruppe bei beiden geringer	**3b**
Ericsson 2016 substudie in einem RCT	130 women with Fibromyalgie (age 22–64 years)	25% bei Intervention, 32% bei Kontrollen	personcentered progressive resistance exercise program 2x/week, 15 weeks	Autogenes Training 2x/week, 15 weeks (63 von 130),	**Fatigue:** Multidimensional Fatigue Inventory mit 5 Subskalen	**Exercise Gruppe** mean improvements 7.5 % in general fatigue, 10.6 % in MFI-20 physical fatigue and 10.7 % in mental fatigue nach Adjustierung im Vergl zu Kontrollen: Verbesserung körperliche	Verbesserte Schlafeffizienz war stärkster Prädiktor für Behandlungserfolg **2b**

						Müdigkeit (Effektstärke 0,33) sign.	
Goldsmith 2015 RCT	296 mit CFS nach Oxford-Kriterien, 18-68 Jahre alt, 79% Frauen. 3 trainierte Schwestern, die in beiden Therapiearmen randomisiert eingesetzt wurden	95 in PR-, 101 in SL-Arm und 100 in usual care,	Pragmatische Rehabilitation (PR)- durch Schwester angeleitete Selbsthilfe und supportives Zuhören (SL)	Usual care durch Hausarzt	Chalder fatigue scale und physical functioning aus SF 36, mit kontrol-lierter Variable: California Psychotherapeutic Alliance Scale (CALPAS)	Einfluss des individuellen Therapeuten bei PR und SL-Gruppe nicht signifikant	**2b**
Hassanpour 2016 RCT	80 Personen rekrutiert (ohne genauere Angaben dazu), Dropout je 25% Ausschluss: schwerwiegende oder instabile Erkrankung	40 +40, 65 (sd 3), bzw 66 (sd 4) Jahre, 60% bzw. 56% Frauen	Progressive Muskelrelaxation 45 min lang 3x/Woche über12 Wochen	Keine angegeben	SF 36, fatigue severity scale (FSS)	Lebensqualität und Müdigkeit im Ausgang gleich, bei Kontrollen unverändert, bei aktuver Gruppe signifikante Verbesserung (Anzahl schwer von 17 auf 6)	**2b** wegen fehlender weiterer Informationen schwierig einzuordnen

Thema: Symptomhäufigkeit und Ätiologie, chronische Müdigkeit Bearbeitung Baum, Evidenzlevel s mitlere Spalte

	Erstautor, Jahr	Land	Symptomerfassung	Beratungs-anlass	Design, Evidenzlevel	Erhebung	Symptomdefinition	Gesamtfallzahl	Anteil müder Patienten	Weiteres

1	Baek 2020	Korea	Interview und Fragebögen	Kein	stratifizierte landesweite Stichprobe **2c**	Alle ab 19 Jahre	Frage nach Müdigkeit, Schmerzen, gastrointestinale Beschwerden, Schlafstörungen mit Dauer und Schwere, Besserung nach Ruhe, Lebensqualität Soziodemografie	1100	54%, dann war psychische Lebensqualität verschlechtert, nicht körperliche- letztere nur in Komb mit Schmerz	Häufige Kombination mit Schmerz: 8% aller oder alle 4 Symptome: 7%
	Barak 2020	Neuseeland	Validierte Fragebögen und Interviews: InterRAI assessment	Kein	Querschnittsstudie, Bevölkerungsebene **4**	Freiwillige ab 65 Jahre (mean 81.3, sd 7,1 J, 60% Frauen)	3 – Severe; due to diminished energy unable to start normal day-to-day activities and 4 – unable to commence any normal day-today activities due to diminished energy. Depression: nur bei aktiver Behandlung kodiert	5950	15% schwere Müdigkeit, 26% no fatigue	Depression erklärte nur 0,2% von fatigue (ns), Schlafstörungen 2,1% (p< 0,001)
	Basu 2016	UK	SF 36-VT: oberstes vs unterstes Quartil bei Fatigue	Kein	Kohorte bis 20 Jahre prospektiv (EPIC Norfolk) **1b**	40-79 Jahre	Beobachtung Mortlität und Ursache laut death certificate, Adjustierung für diverse	18 100	Einteilung in Quartile	HR Gesamtmortalität 1,40 (voll adj. 1,27). Für kardiovask. Tod: 1,45. Krebs

							Risikofaktoren (stepwise)			nicht signifikant (1,09)
2	Bergin-ström 2017	Schwe-den	Kognitive Tests, Fra-gebögen, funkt. Mag-netreso-nanztomo-gramm Schädel	Patienten nach Hirn-trauma und ge-matchte Kontrollen	Fall-Kontroll-Studie retro-spektiv **3b**	18-65-jährige nach Hirn-trauma und mit self expe-rienced fati-gue score > 36	Fatigue severity scale Wert > 36 Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD.The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclero-sis and systemic lupus erythematosus. Arch Neurol. 1989;46(10):1121–23. doi:10.1001/archneur.1989.00520460115022.	59 Patien-ten und 27 Kontrollen	Alle 59 - war Einschluss-krite-rium	Schwere von chronischem Fatigue und Er-schöpfung un-ter Testaufga-ben korreliert mit funktionel-len Veränderun-gen in striato-thalamo-corti-caler Achse (PPV 91%).
3	Bergin-ström 2020	Schwe-den	Kognitive Tests, Fra-gebögen, Magnetre-sonanzto-mogramm Schädel	Patienten nach Hirn-trauma und ge-matchte Kontrollen	Fall-Kontroll-Studie retro-spektiv **3b**	18-65-jährige aus o.g. Studie zu Traumafol-gen und mit self experi-enced fatigue score > 36	Fatigue severity scale Wert > 36 (s.o.)	59 Patien-ten und 27 Kontrollen	Alle 59 - war Einschlusskrite-rium. Schwere-res Trauma kor-reliert mit stär-kerer Verände-rung weiße Hirnsub-stanz, aber letztere umgekehrt kor-reliert mit	Nicht in Leitlinie aufzunehmen

									Schwere von Fatigue	
	Brageé 2020	Schweden	MRT Hirn und HWS, standardisierte Tests für Allodynie und Gelenkmobilität	Überweisungspatienten ME/CFS-Ambulanz, bei denen nach national festgelegten Kriterien CFS/ME diagnostiziert wurde (272 von 620)	Konsekutiver Einschluss bei Zustimmung zur Studie **2b**	Retrospektiver Querschnitt	Rückschluss aus Bildgebung auf intracranielle Hypertension, Hypermobilität und cervicale Obstruktion	229 (190 Frauen, 39 Männer, Durchschnittsalter 45 Jahre)	Alle	41% waren hypermobil, 85% hatten Schmerzen in allen Quadranten, 96% Allodynie, 76% Fibromyalgie-Kriterien erfüllt. 80% hatten im MRT Zeichen Zervikaler Obstruktionen, 32% Hinweise auf eine relevante Hirndruckerhöhung
	Claassen-van Dessel 2017	NL	PHQ 15	Ungeklärte Beschwerden	Prospektive Kohortenstudie in multiple health care settings **1b**	Fragebögen und Cortisol-Messung im Speichel	presence of physical symptoms, which have lasted at least several weeks and for which no sufficient explanation is found after proper medical examination by a physician	296 (76% weibl) Patienten mit medically unexplained symptoms	17%	Keine Korrelation mit morgendlichem Cortisol-Spiegel
	Collin 2017	UK	Erfassung Konsulta-	alle	Case control, 15 Jahre follow up **2b**	Routine- Praxisdaten	CFS entsprechend Read code- Definition	6710 adults		GP consultation rates were 50%

			tionshäufigkeit und Prozeduren im Zeitverlauf anhand Routinedokumentation							higher in adult cases compared to controls 11–15 years before diagnosis (rate ratio (RR) 1.49 (95% CI 1.46, 1.52)) and 56% higher 6–10 years after diagnosis (RR 1.56 (1.54, 1.57), im Diagnosejahr RR 2.48 (2.44, 2.51). rates of tests, prescriptions, referrals, and symptoms were higher in cases compared to controls for up to 10 years before and after diagnosis
	Donnachie 2018	Deutschland	Abrechnungsdaten bei 18- bis 60-jährigen in Bayern	Gastrointestinaler Infekt ICD A01-09	Retrospektive Kohorte mit nested case-control Studie **2b**	Routine-Abrechungsdaten	Erfassung Diagnosen; vorausgegangene psychische Störung, Reizdarmsyndrom (K58, F45.32), chronisches Müdigkeitssyndrom (G93.3, F48.0)	508 278 plus 508278 Kontrollen	HR CFS 1,35 - 1,82	Erhöhte Rate CFS bei vorausgegangener psychischer Störung (HR: 2.08) und bei Frauen (HR: 1.72)

	Eaton 2020	Australien	Fragebögen online	Diagnostiziertes ME/CFS-Syndrom Alter 18-65 Jahre	Querschnittsstudie nach landesweitem online-Aufruf **3b**	online	Fukuda.Kriterien. HRQoL	480	Energie/Müdigkeits-Score 13.5 ± 13.9 (Vgl. 64.5 ± 19.8)	73% Schlafstörungen, stark reduzierte Lebens-qualität insgesamt
	Elnegard 2015	Dänemark	Hatten Sie in den letzten 4 Wochen folgende Beschwerden (40 Symptome erfragt)	Nicht erfasst	Repräsentativer Bevölkerungsquerschnitt ab 20 J **1b**	Webbasierter Fragebogen, response rate 52,2%	Müdigkeit in den letzten 4 Wochen	49 706	49,4%, davon 18.3% [CI 17.5–19.0] der Männer und 21.7% der Frauen [21.0–22.4] mit Hausarztkontakt	Energiemangel: 37.5. davon 17.7% der Männer [16.8–18.5] und 21.4% der Frauen [20.6–22.2]mit Hausarztkontakt (Rang 27 bzw. 29)
	Engberg 2017	Schweden	Multidimensional Fatigue Inventory mit Subskalen: allgemein-körperlich-geistig- reduzierte Aktivität	MONICA-Studie	Repräsentative Stichprobe 25-74J. Response rate 62% **1b**	Fragebögen, dazu auch sozioökonomischer Status erfasst	Skalenwerte wurden korreliert	1557	Older, highly educated, physically active men, with little sedentary behavior are generally the least fatigued.	Dann auch bessere Lebensqualität
	Finley 2018	Weltweit, nicht Deutsch-land	Große systematische Erfassungen von Beratungsanlässen	Konsultation im primärärztlichen Bereich	Systemaischer Review **1a**	Pooled rankings über 18 Studien aus 5 Kontinenten	Kodierte Dagnosen und Beratungsanlässe	Median 83 161 visits pro studie	Gehört zu den 10 häufigsten Beratungsanlässen	

	Giallo 2016	Australien	Fragebögen und Telefoninterviews	Zustand nach Geburt	Kohorte Frauen nach 1. Geburt **2b**	Einladung, angenommen von	Edinburgh Postnatal Depression Scale. Fatigue: rate whether they had experienced extreme tiredness or exhaustion in the last 3 months on a four-point scale ranging from 1—Never to 4—Often	1459 (von 6000 eingeladnenen)	reported 'occasionally' or 'often' extreme tiredness or exhaustion at 3, 6, 12, 18 months and 4 years was 67.0, 59.5, 61.3, 69.9 and 65.5 %, respectively	complex bidirectional relationship between fatigue and depressive symptoms from 3 months to 4 years postpartum,
	Gidding 2017	NL	Codes in elektronischer Patientenakte	alle	Case-control **2b**	Routinedokumentation	Neue psychiatrische Diagnosekodierung ab 2014: wie häufig wurde vorher u.a. Müdigkeit kodiert	58 228 patients recorded between 2003 and 2015 by 54 GPs	Von 2406 Patienten mit P-Diagnose: OR für Fatigue/schlafstörung vor 2014: 1,6 (1,4-1,8)	
	Gucht 2016	NL	Checklist Individual Strength (CIS-20R), self-report: Müdigkeitsdauer, social support, Arztbesuche,	Ungeklärte Müdigkeit > 1 Monat bei Patienten in Hausarztpraxen vs Patienten mit CFS-Kriterien	Case-control (Alter und Geschlecht) **3b**	Aufruf über Selbsthilfegruppen bzs an Hausarztpraxen	CFS nach CDC-Kriterien Kontrollen nach Hausarztdokumentation und -Einschätzung	Je 192	Alle eingeschlossenen	CFS believe more often than controls: fatigue is associated with more severe consequences, will last longer, is responsible

			employment status, somatische Beschwerden nach PHQ 15, Brief Illness Perception Questionnaire (Brief IPQ), durchschnittliche nächtliche Schafdauer, Short Questionnaire to Asses Health Enhancing Physical Activity, Behavioral Reponses to Illness Questionnaire (BRIQ) anxiety and depression subscales of the Brief Symptom Inventory	rekrutiert über Selbsthilfegruppe						for more additional symptoms

			(BSI), physical fuctioning: SF-12 v2)							
	Hansen 2016a	Norwegen	Likert-Skalen zu 3 Dimensionen der Kontinuität der Beziehung zum Hausarzt und Krankheitschwere sowie Zahl der Hausarztkontakte, soziedemografische Parameter	Mitglieder nationale Selbsthilfe gruppe	Querschnittsstudie **4**	Fragebögen	Berichtete CFS-Diagnose und Mitgliedschaft in Mailingliste der nationalen CFS-Gesellschaft (Selbsthilfeorganisation)	488 von 811 angeschriebenen, 310 nach Ausschluss von Männern oder Hausarztwechsel in letzten 12 Monaten bzw fehlenden Angaben in diesen Punkten	Alle	Berichtete Kontinuität der Beziehung zum Hausarzt: hoch bei ca. 2/3, unterproportional bei jüngeren bzw. stärker betroffenen
	Hansen 2016b	Norwegen	asked about their overall personal experiences with quality and coordination of follow-up and treatment in healthcare	Mitglieder nationale Selbsthilfe gruppe	Querschnittsstudie **4**	Fragebögen	Berichtete CFS-Diagnose und Mitgliedschaft in Mailingliste der nationalen CFS-Gesellschaft (Selbsthilfeorganisation)	s.o, es verblieben 431 nach Ausschluss Männer/fehlende Geschlechst- oder Altersangabe	alle	rated quality of care poor/very poor in primary care (61%), specialist care (48%) and in coordination of care (71%) highest percentage of people were aged 40–59 years, had

			services, from their first contact because of CFS/ME and until the time of the survey. In categories (very) poor vs (Very)good. Rest see above							university education, poor self-rated health, moderate degree of CFS/ME, a GP relation of 3 years or more and 1–4 GP visits during the previous year. stronger association between poorer quality assessment and poorer self-rated health among women in higher age, with higher education and owing to less frequent GP visits.
	Harlow 2017	USA	Erfasst: soziodemografie, Menstruation, Beschwerden, Lebensstil	Frauen 42-52 J mit intaktem Uterus und ohne Hormongabe	Nationale Kohorte **1b**	Fragebögen und Interviews, Messung Größe und Gewicht	Mittels validierter Symptomlisten asked how often within the past 2 weeks(ranging from not at all to daily) they experienced each	3302, davon konnten > 80% über 20 Jahre jährlich kontaktiert werden	Nicht angegeben, kommt in allen Clustern außer bei geringer Symptomatik vor	Nicht verwertbar für die Leitlinie

							Symptom und Symptomintensität			
	Hinami 2015	USA	Elektronische Befragung mit PROMIS, Global Health-10 (GSRH), Global Physical and (MSAS). (PHQ-2)	Alle ab 18 Jahre im Wartezimmer einer Primärversorgungskette	Querschnittsstudie **3b**	Konsekutiv unabhängig vom Beratungsanlass	Lack of Energy-Angabe	Auswertbar 1442 Von 2848	87% hatten deutlich erhöhte Symptomscores in allen abgefragten Dimensionen	
	Huber 2018	Englisch sprechend	Fragebögen: elektronisch oder papiergebunden	Solve ME/CFS Initiative	Querschnittsstudie mit latent class Analyse **4**	DePaul Symptom Questionnaire (DSQ), SF-36	Selbst berichtete ME/CFS-Diagnsoe	1210 ab 18 Jahre	Alle	6 Cluster entsprechend berichteter Symptome
	Hulme 2017	divers	Validierte Fragebögen	Müdigkeit nach Mononucleose (> 50% der Studien), dengue fever, 'general'/'viral' and Q-fever	narrative review of prospective cohort studies **2a**	divers	Anhaltende Müdigkeit nach akuter Infektion, Beziehung zu psychosozialen Risikofaktoren, bis 3 Monate, ab 4- ab 12 Monaten	17 Studien mit je 71 bis 2327 Personen, mean ages between 16.09 years and 48.50 years.	Nicht angegeben. prolonged bed-rest, sick certification and all-or-nothing behaviour are associated with persistent fatigue, beschreiben Dekonditionierungskreis	Stark variierende Befunde, Patients' cognitive and behavioural responses to the acute illness, and pre-infection or baseline distress and fatigue were the most

										consistent risk factors for post-infectious fatigue
	Hunskar 2016	Norwegen	Fragebögen	Gemeldete Patienten nach Ausbruch mit Lamblien-Infektion	Case control: matched Alter und Geschlecht, Bevölkerung von Bergen **2b**	Anschreiben 3 Jahre nach Exposition	score ≥11 on the Epworth Sleepiness Scale. >3 Punkte bei Fatigue Questionnaire (FQ): cronisch müde = CF	817 exponierte (bei response rate 65,3%, 777 auswertbar, bei Kontrollen 31,4%)	Excessive daytime sleepiness 31.5% vs 14,1%, adj. odds ratio 1.40 (CI], 1.06-1.86)	Insomnie: adjusted odds ratio 0.93 0.65-1.35), MW Schlafbedarf 8 (1,4) sd St vs 7,1 Std (sd 1,1). Adjusted OR für CF: 4.75 (3.30-6.84)
	Jakobson 2020	USA	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System® (PROMIS)	Patienten in Hausarztpraxen, Alter 66.9 (17.0)J, 52% Frauen,	longitudinal consecutive patients in a rural, hospital based primary care outpatient clinic ab 18J **1b**	iPad initial und Telefoninterviews im follow up	Erfassung von patientenrelevanten Beschwerden in 5 Dimensionen (incl Fatigue) von PROMIs und patient acceptable symptom state (PASS)	360	Fatigue score: mean (SD) 54.4 (9.2) range 24.3–76.0 ½ SD worse: 49.2%	PROMIs bilden gut Symptomlast ab, auch bezüglich Müdigkeit
	Jason 2016	UK	DePaul Symptom Questionnaire (DSQ), SF 36	convenience sample of adults self-identifying as having ME, CFS, or ME/CFS and re-	Querschnittsstudie **4**	Aufruf über Universität bzw Patienten einer Ambulanz, Fragebögen elektronisch, mit Papier oder Telefoninterview	CFS nach Fukuda-kriterien, ME nach ME-ICC	189 , 85% female, 51,6 (sd 11,2) J convenience sample, refered: 96, 81% female,	75-80%	ME-ICC identified more impaired individuals with more severe symptomatology

				ferred patients with Fukuda criteria				age 46.0 (*SD* = 14.2) J		
	Johnson 2020	USA	Offene und geschlossene Fragen zu Todesursache, Krankheitslast und psychosozialen Items	Convenience sample, online und über Mundpropaganda rekrutiert	Querschnittsstudie, retrospektiv **4**	Alle, die sich auf Plattform gemeldet haben und Einschlusskriterien erfüllten	labels: CFS, ME, ME/CFS, CFIDS	Bezugspersonen von 64 Personen 54.8 J alt (SD 19.7), die mit CFS/ME gestorben sind	Nicht erfasst	17 starben durch Suizid Of those patients who only used the label CFS, 43.8% (n¼7/16) died of suicide, verringertes Risiko bei Bettlägerigkeit oder mobilen außerhalb Haushalt,
	Johnston 2016	Australien	Medical history, Soziodemografie, 60-item checklist zu Symptomen	National CFS/ME database, Aufruf in CFS/ME community support networks und social media	Querschnitt **4**	Fragebögen (online oder zugesendet):	Diagnose anhand Fukuda-Kriterien, 14.58% did not meet criteria for CFS/ME and 23.18% were considered non-cases due to exclusionary conditions	535, 46,4J alt (SD 12,0) 79% Frauen	Alle	Auslöser meist Infekte oder Stress, hoher Hilfsbedarf, wenige volllzeit arbeitsfähig
	Sudre 2021	UK 88%, USA 7%, Sweden 5%	Per App tägliche Eingabe von Synptomen sowie	Unabhängig von Arztbesuche	Prospektive Kohorte **1b**	Freiwillige, die nach Aufruf App heruntergeladen und genutzt haben	Long Covid: anhaltende Symptome > 28 Tage	4,223,955 adults age 45.97 (15.8) years; 57% female), with the	Bei pos Covid 19 Test (4182) hatten 13% Symptome > 28 Tage, 4,5% > 56 Tage, 2,6% > 84 Tage,	Erhöhte Rate von long covid bei älteren und höherer initialer Symptomlast, BMI sowie Frauen

			wenn CO-VID 19 Test positiv war					majority from the UK	dabei in 98% auch Müdigkeit.	

Fortsetzung: **Symptomhäufigkeit und Ätiologie, chronische Müdigkeit Bearbeitung Baum**

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	Bemerkung/weiteres, Evidenzlevel
1	Carr 2020	10 477, 71& weibl, mean age 46 J bei Diagnosestellung	PR 1,89 (1,83-1,96)	PR 1,77 (1,72-1,82)	PR 1,28 (1,23-1,32)				Diagnosekodierung (Read Code) in Hausarztpraxen UK in einem Netzwerk,	Keine. Kohorte repräsentativ für UK mit Nested case-control-Studie mit bis zu 20 Vergleichspatienten	Patienten >15 Jahre alt mit incidenter Müdigkeits-Diagnose 2000-2014 aus 385 Praxen. Anxiety PR 1.92 (1.85–1.99), mortality HR 0.99 (0.91–1.09), suicide HR 1.68 (0.78–3.63) self harm HR 1.83 (1.56–2.15) **2b**

Fortsetzung: **Symptomhäufigkeit und Ätiologie, chronische Müdigkeit Bearbeitung Baum**

Erstautor, Jahr	Land	Studiendesign	Patienten	Fragestellung der Studie	Outcome in Bezug auf Müdigkeit	Stärken / Schwächen Evidenzlevel
Clark 1995	USA	Longitudinale Verlaufsbeobachtung	78 von 98 initial eingeschlossenen	P: Patienten mit chronischer Müdigkeit (CFS-Kriterien nicht erforderlich) O: Prädiktoren für Befinden nach 2,5 Jahren	more than eight medically unexplained physical symptoms (excluding symptoms in the case criteria for CFS),a lifetjme history	Beobachtungsstudie in speziellem Setting. Drop-out-Rate 19%, davon einmal durch Suizid **4**

					of dysthymic disorder, longer than 1.5 years of chronic fatigue, less than 16 years of formal educatkm, and who were older than 38 years were the most likely to have persistence of symptoms. Körperliche und Lborbefunde zu Anfang waren nicht prädiktiv	
Hulme 2019	UK	Qualitativ: Betroffene und Arzte befragt	Je 14 Patient:innen und Ärzt:innen	P: Menschen mit subakuter Müdigkeit (< 3 Monate) und behandlende Hausärzte O: Wahrnehmung von Problemen in dieser Krankheitsphase im Vergleich	Change from normal – the impact of fatigue; (2) The challenges of managing fatigue; and (3) communication problems :Wahrnehmung ärztlicher Kompetenz, Umgang mit negativen Testergebnissen. GPs should pre-emptively present a biopsychosocial model of fatigue and keep communication channels open	**4**
Wormgoor	international	Sxtemat. Review	3 Studien ohne PEM, 14 gemischt, 1 ausschließlich PEM	P: Menschen mit chronischer Müdigkeit bzw CFS mit/ohne PEM I: Physiotherapie C: usual care ohne Physiotherapie O: Fatigue und Lebensqualität	Intervention effects, if any, seemed to disappear with more narrow case definitions, increasing objectivity of the outcome measures and longer follow-up	Formal 1a, wegen erheblicher Heterogenität downgrade auf **2a**

Kang 2020	Korea	Querschnittsstudie	100 Betreuungspersonen	P: caregivers (Krebspat. Oder chronisch Kranke O: Einflussfaktoren auf Fatigue	Begleitende Angst oder Depression, lange Betreuungs-dauer korrel. mit Müdigkeitslevel	Monozentrisch, anderer Kulturkreis, keine Kausalität nachweisbar **4**
Karunanayake 2019a	Kanada	Kohortenstudie Baseline und nach 4 Jahren	815 bzw 803	P: ab 18 Jährige in Lung health Kohorte O: Epsworth sleepiness scale und Korrelation mit anderen Symtomen	Scorewert > 10 bei 11,2% bzw 10,0%. Mit Prädiktoren crowding, shortness of breath, loud snoring, chronic lung disease, depression and gastric reflux, Männer, Ältere	Beobachtungsstudie, Fokus Lungenerkrankung. Gut: systematische Erhebung und longitudinal **2b**
Karunanayake 2019b	Kanada	Kohortenstudie Baseline und nach 4 Jahren	317 longitudinal	P: ab 18 Jährige in Lung health Kohorte O: Epsworth sleepiness scale und Korr.	7,6% anhaltende Tagesschläfrigkeit, gehäuft bei schlechten Wohnverhältnissen mit Feuchtigkeit, Geldmangel	Beobachtungsstudie, **2b** Fokus Lungenerkrankung. Gut: systematische Erhebung und longitudinal
Kidd 2016	USA, UK, Norwegen	Convenience sample Querschnitt	652	P: Menschen mit Selbsteinschätzung CFS/ME O: SF 36, DePaul Symptom Questionnaire, soziodemografische Parameter	Verschiedene Korrelationen mit Alter und Krankheitsdauer werden beschrieben	Unsystematisch **4**
Kroenke 2018	USA	RCT	300	P: mindestens 1 SPADE-Symptom (darunter Müdigkeit) I: feedback an Primärversorgungs-Zentrum über Symptomlast	62% hatten pathologischen Müdigkeits-Score, in 65% ohne Besserung nach 3 Monaten, kein signifikanter Gruppenunterschied, 9% entwickelten neue Müdigkeit. In 22%	Müdigkeits- Patienten nur Untergruppe, keine Hinweise zur Ursache **2b**

				C: usual care ohne dieses feedback O: Änderung im SPADE Score	wurde signifikante M. in I-Gruppe nicht ärztlich angesprochen	
Lacerda 2019	UK	Querschnitt	269 (ME/CFS, davon 55 schwer), 74 (MS), 134 (healthy controls: C)	P: Patienten mit bestätigter ME/CFS oder MS, gesunde Kontrollen O: Gruppenunterschiede (Korrelationen) bezüglich Vorgeschichte	OR ME/CFS vs C: history of frequent colds: 8.26, infections 25.5, Being single 4.41, lower income 3.71, family history of anxiety 3.77. OR ME/CFS vs MS: frequent colds 6.31, infections before disease onset 5.12, being single 3.66, having lower income 3.48. Severe ME/CFS cases had lower age of ME/CFS onset (OR = 0.63 and a family history of neurological illness OR = 6.1	convenience sample, Korrelationen, kein Kausalitätsnachweis **4**
Langerud 2018	Norwegen	Longitudinale Kohorte. Explorativ	3 months (*n*=118) and 1 year (*n*=89)	P: intensive care survivers O: Symptome nach 3 Monaten und 1 Jahr und Korrelationen	Fatigue: 15,3% nach 3 Mon, 13,8% nach 1 Jahr, starke Assoziation mit Schmerz	Konsekutiv aus lediglich 2 gemischten Intensiveinheiten **2b**
Larun 2016 und Larun 2017, update 2019	Überwiegend angloamerikanischer Raum	Cochrane-Metaanalyse	8 RCTs mit 1518 participants insges. Risk of bias in Analyse detailliert erklärt (eher hoch, aber Ergebnisse Konsistent), moderate Studienqualität	P. adults with a primary diagnosis of CFS who were able to participate in exercise therapy. I: Exercise therapy, allerdings sehr unterschiedlich in versch. Studien	Vgl mit passiv-Gruppe mean differences für sleep (-1.49, CI -2.95 to -0.02); physical functioning (MD 13.10, CI 1.98 to 24.22); self-perceived changes in overall health (RR 1.83, CI	CDC oder Oxford-Diagnose-Kriterien zugrundegelegt, Ausschluss von Personen, die nicht am Übungspro-gramm teilnehmen konnten, wenig Informa-

				C: passive, psychological-, adaptive pacing or pharmacological therapy O: siehe Ergebniszusammenfassung	1.39 to 2.40). Vgl mit CBT etwa gleich wirksam, no conclusions for the outcomes of pain, quality of life, anxiety, depression, drop-out rate and health service resources were possible.	tionen über unerwünschte Wirkungen: Ergebnisse nicht auf schwerer betroffene anwendbar, ansonsten **1a**,
Lauche 2016	Australien	Querschnitt innerhalb einer longitudinalen Kohorte	1835 beantworteten Fragebögen	P: Frauen postpartal O: Schlafstörungen oder Müdigkeit in der Gravidität und Inanspruchnahme medizinischer Leistungen	35,4% (n= 649) tiredness or fatigue, davon konsultierten Gynäkologen: 96, Hausärzte: 74, Hebamme 56, 28% CAM practitioner	Rein explorativ, nachgehende Befragung **4**
Lewith 2016	UK	Befragung innerhalb eines RCT (Pace trial)	640	P: Patienten mit CFS O: berichtete Inanspruchnahme von complementary and alternative medicine (CAM) zu Beginn und nach 52 Wochen Studienteilnahme	Baseline: 70 % used any sort of CAM: 31% konsultierten einen CAM practitioner, 64%) nahmen a CAM medication. At 52 weeks, those using any CAM fell to 379/589. Independent predictors of CAM use at baseline were female gender, local ME group membership, prior duration of CFS and treatment preference. Keine Korrelation mit trial outcomes	Hoher bias durch Bereitschaft zur Teilnahme an einem RCT **3b**
Lidbury 2017	Australien	Case-control-Studie und Vergleich mit Normkollektiv	45 CFS-Patienten (darunter 5 Männer) 17 healthy controls	P: Patienten aus CFS-Spezialsprechstunde, die Fukuda-Kriterien erfüllten	Keine Auffälligkeiten im Routinelabor bei CFS-Patienten. Median und range (CFS vs Kontrollen) bei Puls: 72.0 (51–102) vs	Kleine Population und multiples Testen: hohes Risiko eines Zufallsbefun-

				C: gesunde Personen, die über Mundpropaganda rekrutiert wurden O: Serumspiegel IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, TNF or IFN-gamma, Activiin A und B, Folliastin	60.0 (43–89). Signifikanter Unterschied im Activin B-Spiegel mit AUC 72.4% (0.724 ± 0.076), ansonsten keine signifikanten Unterschiede in den gemessenen Parametern	des. Range von Activin B nicht angegeben für beide Gruppen **3b**
Lim 2020	International (13 Länder)	Metaanalyse	45 Artikel, 1085976 Personen	P: diagnostizierte ME/CFS O: Schätzung Prävalenz auf Gemeindeebene bzw im primary care setting	Prävalenz bezogen auf häufigste Definition (CDC) geschätzt 0.89%; bei Frauen 1.5 -bis 2xhäufiger als Männern in all categories, starke Abhängigkeit von Diagnosekriterien	Geringer risk of Bias **1a**
Litleskare 2019	Norwegen	Longitudinale Beobachtung im case control design	590 exponierte + 696 Kontrollen	P: infizierte bei giardia lamblia Ausbruch C: matced pairs ohne diese Exposition O: Lebensqualität nach 10 Jahren	Deutlich schlechtere Lebensqualität der Betroffenen sofern Kriterien eines Reizdarmsyndrom oder CFS vorliegen, chronische Müdigkeit bei 26,1% der exponierten und 10,5% der Kontrollen	Monozentrisch und monokausal, aber wenig dropouts über 10 Jahre Nachbeobachtung.attrition bias? **3b**
Lynn 2018	UK	Case control	48 CFS, 27 Sjögren Syndrom, 20 sedentary healthy controls	P: CFS C: Sjögren, healthy controls O: Glucocorticoid-Rezeptorfunktion	Keine eindeutigen Unterschiede	Keine repräsentative Patientenauswahl, kleine Studie **3b**
Mc Kean 2016	Kanada	Strukturierte Diagnosecodes einschl. end of visite Code	165 ab 18 Jahre alt mit 259 Konsultationen mit ICPC-Code Müdigkeit von 3168 erfassten Pat.	P: mit Klage über fatigue > 6 Monate O: Komorbiditäten, Häufigkeit psychologischer Diagnosen und	>50 % hatten weitere Diagnosen, 87% eine vorbestehende chronische Erkrankung, 69% Frauen, 52% > 65 J alt, 23% haben	Random sample: 10% aller Konsultationen, geringe Ablehnerquote, Praxen repräsentativ

			Insges. aus 10 hausärztlichen Praxen	ungeklärte Ursache am Ende der Konsultation	psychologische Diagnose, insbes. Depression und Angststörung. Ungeklärte Ursache bei 30% (häufiger bei Frauen) Insges. 431 Pat. Hatten einen fatigue-Code	für Ontario, keine Validierung der Diagnosen oder Längsschnitt- Beobachtung **2b**
May 2016	USA	Sekundäranalyse eines RCT	155 Konsultationen	P. Simulationspatienten, die low value tests einfordern I: Kommunikationstraining C: kein spezielles Training O: low value prescribing	Verringertes low value prescribing korrelierte nicht mit patientenzentrierter Kommunikation, sondern nur mit Einsatz der Technik des watchful waiting	Sekundäranalyse, daher explorativ **2b**
Mc Beth 2015	UK	Querschnittsstudie	990, davon 125 mit unerklärter Müdigkeit	P: repräsentative Stichprobe, deren medical records analysiert wurden O: Prädiktoren u.a. für ungeklärte Müdigkeit	Überzufällige Assoziation ungeklärte Müdigkeit mit Angst und Depression, vorausgegangene Erkrankung (selbst oder Familie). Gemeinsam mit Fibromyalgie auch diverse psychosoziale Stressoren	Keine Kausalität ableitbar oder therapeutische Implikationen **2b**
Mc Manimen 2016	USA	Querschnitt	56	P: verstorbene Pat. Mit ME/CFS O: Erfassung Todesalter und Todesursache	Hinweis auf verkürzte Lebenserwartung (M: 55,9), sowie vorzeitiger kardiovaskulärer- oder Krebstod und Suizid	Hoher Selektionsbias, kleine Gruppe **4**
Meng 2017	USA	RCT mit Sekundäranalyse	137	P: CFS-Patienten (schwer erkrankt) I: kognitiv-behaviorales Selbstmanagement	Intervention ist kosteneffektiv	Stark selektierte Population **2b**

				C: usual care O:Kosten-Effizienz		
Müller-Schotte 2016	NL	Longitudinale Beobachtung	285 males and 249 females aged 40–79 years at baseline	P: Freiwillige mobile Menschen aus anderer Studie O: Korrelation erfragte Müdigkeit und activities of daily living (ADL) bei baseline und nach 10 Jahren	18.6% of males and 28.1% of females were fatigued at baseline, nach 10 Jahren OR für imaired ADL 3.3 (*P*=0.023) für Männer, 1.7 (*P*=0.154) für Frauen. Reduktion im 6-Minuten Gehtest analog nach voller Adjustierung	Unklare Patientenselektion. Basis erfragte Punktprävalenz von Müdigkeit mit unterschiedlicher Wortwahl bei Frauen und Männern, zwischenzeitliche Erkrankungen nicht erfasst **2b**
Nacul 2021	international	Konsensus-Statement			Übersicht über ME/CFS	Expertenkonsens: **5**
O'Connor 2019	USA, UK, Norwegen	Querschnitt, gepoolt 4 convenience samples	434	P: Patienten mit ME/CFS nach Fukuda-Kriterien O:Interaktion energy envelope abgeleitet von 2 Fragen im Di Paul Symptom Questionaire und SF-36 mit physical function subscale	6 Subgruppen nach berichteter verfügbarer Energie und deren Ausschöpfung wurden gebildet. Bessere körperliche Funktion bei mehr verfügbarer Energie, aber overexertion may counteract the benefit of higher energy levels	Nicht repräsentativ, reine Beobachtungsstudie anhand selbst berichteter Symptome, keine Aussage über Kausalität möglich **4**
Olivan-Blazquez 2016	Spanien	Prospektive Kohorte über 1 Jahr	741 (66% re-evaluated nach 12 Monaten) aus 6 Primärversorgungszentren, Alter 18-75 Jahre	P: random sample of attenders O: diagnosis of major depressive episode according to the DSM-IV criteria im Längsschnitt	Hohe Korrelation zwischen fatigue und Depressions-diagnose im Verlauf	Fallzahlkalkulation, städtischer und ländlicher Bereich berücksichtigt, random sampling, inclusion bias, da

						Fatigue zur Diagnose beiträgt **2b**
Park 2016	Korea	RCT, doppelblind	78 mit CFS oder idiopathischem Müdigkeitssyndrom (ICF) nach CDC-Kriterien (1994)	P: CFS- und IFS-Patienten I: 6 Wochen lang humanes Placentaextrakt sc C: NaCl-Lösung O: fatigue scales: FSS, VAS, MFI	Kein Unterschied in Gesamtgruppe, nur Verbesserung in CFS-Untergruppe, nicht bei IFS im Vgl. zu Placebo, aber alle verbesserten sich.	Multiples Testen, Hauptendpunkt wird verfehlt, unpräzise Endpunkte downgrade auf **2a**
Paskins 2018	UK	Beobachtungsstudie	190, Alter 46–93 J in 7 primary care Praxen	P: unselektierte Sprechsundenbesucher*innen > 45J alt O: Symptome, die entgegen ursprünglicher Absicht (Fragebogen) nicht in der Konsultation angesprochen wurden (Video-record)	In 22.6% consultations, symptoms (27.2%), where an intention to discuss had been expressed, remained undisclosed, insbesondere Müdigkeit/ Schlafstörungen (Symptom vorhanden: 59, sollte angesprochen werden: 23, wurde angesprochen: 8). Und Gelenkbeschwerden	Mögliche Überschätzung der Symptomlast durch Befragungsmodus, Ärzte wussten, das Patienten mit Arthroseproblemen identifiziert werden sollten **3b**
Pilkington 2020	UK (Autoren)	Metasynthese	47 qualitative Studien	P: P. mit CFS O: preferences for formal and informal support	Wünsche z.B.: Bessere Sichtbarkeit, mehr Unterstützung und finanzielle Hilfen bei reduzierter Leistungsfähigkeit, kein Psychologisieren, partnerschaftliche Personenzentrierung, soziale Partizipation, Verständnis	Adäquate Methodik **2a**

Quinn 2015	Kanada	Analyse von Dokumentationen von Ankunft bis Entlassung oder Neuaufnahme innerhalb von 30 Tagen	478 in 2 Ambulanzen	P: > 70 J mit unspez. Symptomen bei Besuch einer Notfallambulanz O: Diagnosen im weiteren Verlauf	12.3%) presented with general fatigue or unwellness, selten lebensbedrohlich erkrankt, häufigste Diagnosen: Harnwegsinfekt, TIA, Dehydratation	Anderes Setting als Hausarztpraxis **2b**
Rindner 2017	Schweden	Querschnittstudie mit konsekutiver Rekrutierung, Fragebögen	110 (von 131) Frauen anlassunabhängig aus 2 primary healthcare centers	P: perimenopausale Frauen aus Hausarztpraxen O: Beschwerden nach Menopause Rating Scale (MRS) and the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)	41% hatten milde, 6% moderate, keine Major Depression. 26% hatten milde, 24% moderate und 13% starke Schlafprobleme. Für Erschöpfung waren die Raten entspr. 44%, 19% und 8%. Korrelation Symptomschwere mit Depression und Alter	Non-responder nicht zuverlässig erfasst, reine Fragebogenerhebung **3b**
Romine 2017	USA	Querschnitt aus einer prospektiven Kohorte	430	P: Menschen aus Hausarztpraxen > 65 Jahre O: körperliche Erschöpfbar-keit mit Avlund Mobility–Tiredness Scale und diversen Mobilitäts-Tests	Schmerz korreliert mit körperlicher Erschöpfbarkeit, subjektive Angaben zu chair rise fatigue and walking fatigue erscheinen valide	Selektion: nur solche, die Einschränkungen bei Wegen über ½ Meile oder Treppensteigen berichteten **3b**
Scartozzi 2019	international	Querschnitt:mit Probanden aus 5 verschiedenen Forschungssettings	1002 ME or CFS, 53 healthy controls, 260 controls with other chronic illnesses	P: Menschen mit ME/CFS-Diagnose C: gesunde und Menschen mit anderen chronischen Erkrankungen	a set of core symptoms at specified frequency and severity level definiert hinreichend genau die Erfordernis einer substantial reduction in	Convenience sample aus Studien, daher erhebliche Vorselektion **3b**

				O: Falldefinition mit SF 36 und Depaul Symptom Questionnaire	functioning z.B. bei Fukuda oder IOM-Definition	
Schneider 2021	Deutschland (Bayern)	Längsschnitt aus Routinedaten	20 185 mit CFS, 50 003 in Kontrollgruppe, weitere in Gruppen mit anderen „funktionellen“ Störungen	P Menschen mit codierter Diagnose CFS C: matched pairs ohne funktionelle Störungen als ICD-Diagnose in Abrechnungsdatensatz der KV Bayern über 15 Jahre O: Zahl potentiell inadäquater medizinischer Prozeduren wie Röntgen, MRT, ambulante Operationenbei koordinierter vs unkoordinierter Inanspruchnahme Spezialisten	CFS-Gruppe Alter MW 35.8J, Frauen 68,8%, frühere psychische Erkrankung 51,1%, nur hausärztiche Versorgung 36,7%, unkoordinierte spezialist. Versorgung 34,7% Detailangaben in Grafik 2	Unsicherheit durch Unschärfen bei ICD-Codierung, ansonsten sehr gute Methodik **2b**
Spadaro 2016	Italien	Längsschnitt-Beobachtung Kohorte	56 mit länger als 72 Std Aufenthalt in ICU	P: intensive care (ICU) survivers O: FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy for Fatigue) and SF-36 nach 1 Jahr	13-item FACIT-F questionnaire is valid to assess fatigue	Validierungsstudie in einer sehr speziellen Patientengruppe, nicht verwertbar für Leitlinie **2b**
Stadje 2016	international	Systematic review	26 Studien mit hoher Qualität	P: Patienten in Hausarztpraxen mit primär ungeklärter Müdigkeit O: Ursache der Müdigkeit	anaemia: 2.8 % (CI 1.6–4.8 %); malignancy: 0.6 % (CI 0.3–1.3 %); serious somatic disease: 4.3 % (CI 2.7–6.7 %); depression 18.5 % (CI 16.2–21.0 %).	Adäquate Methodik. Schlafstörungen waren nicht adäquat erfasst in Primärstudien. Evtl liegt vielfach nur

					Pooling was not appropriate for CFS nur Depression häufiger als bei nicht müden Praxispatienten	Komorbidität vor. **1a**
Stoothoff 2017	USA, UK, Norwegen	Querschnitt aus verschiedenen Studien	541	P: ME/CFS-Patienten O: Subgruppen mit unterschiedlichen Verläufen	59.7%Fluctuating, 15.9% Constantly Getting Worse, 14.1% Persisting, 8.5% Relapsing and Remitting, 1.9% Constantly Getting Better	Convenience sample, Verläufe über Fragebögen retrospektiv erfasst **4**
Stormorken 2015	Norwegen	Qualitative Interviews, retrospektiv	26 aus fatigue outpatient clinic	P: post-giardiasis fatigued patients O: berichtete Symptome und Trigger	general nature: fluctuating, whole body, all-pervasive state that interfered with all aspects of life, identified trigger mechanisms such as emotional, neurological, social, financial, and pressure on oneself or from others, unpredictable flare-ups	Nicht ME/CFS allgemein **4**
Stormorken 2017a	Norwegen	Qualitative Interviews, retrospektiv	26 aus fatigue outpatient clinic, 4 Jahre nach ausbruch	P: post-giardiasis fatigued patients O: Vermutungen, welche extene und interne Faktoren den Krankheitsverlauf beeinflussen	Hohe Unzufriedenheit mit der Versorgungssituation 4 Jahre nachAusbruch	Nicht ME/CFS allgemein, subjektive Wertungen **4**
Stormorken 2017b	Norwegen	Qualitative Interviews, retrospektiv	26 aus fatigue outpatient clinic	P: post-giardiasis fatigued patients O: berichteter Verlauf der Behinderung 4 Jahre nach Ausbruch	Five phases were identified: prodromal, downward, turning, upward and chronic phase. All reached a nadir followed	Nicht ME/CFS allgemein, retrospeltiv **4**

					by varying degrees of improvement in their functional ability. None regained pre-illness health or personal and professional abilities.	
Strassheim 2019	UK	Mixed methods: qualitative Befragung zusätzlich zu Interventionsstudie	33 von 58 eingeladenen, 85% Frauen	P chronisch müde Patienten mit ME/CFS oder organischer Grunderkrankung I: Gruppentraining mit individueller Anpassung und Fokus auf Orthostatische Dysregulation und Haltungstraining C: keine O: Brainstorming zu dem Trainingsprogramm	Insgesamt sehr positive Bewertung des Programms, auch durch ME/CFS-Teilgruppe	Convenience sample **4**
Taloyan 2015	Schweden	Querschnitt aus einer nationalen repräsentativen Kohorte	9,756 employed individuals	P: employees in Schweden O:Einflussfaktoren auf Self-rated health (SRH). *Fatigue* item "I feel completely worn out at the end of the working day" from the Maslach Burnout Inventory (pos bei hehrmals pro Woche)	Unter Beschäftigten haben Männer- auch adjustiert- schlechtere Befindlichkeitsindi-katoren als Frauen. The factor which revealed the most explanatory (confounding) effect was fatigue, letzteres bei Frauen häufiger: 40,5% vs 29,4%	Methodisch gut, allerdings reine Fragebogenerhebung **1b**

Thompson 2020	UK	Beobachtende Querschnittsstudie	166	P: patients with persistent pain/fatigue referred for physiotherapy treatment O: mental and physical fatigue with the subscales of the Chalder Fatigue Scale	Fatigue korreliert nicht mit kognitiven Faktoren (anders als Schmerz)	Spezielle Population **4**
Thortveit 2019	Südnorwegen	Querschnittsstudie	2971 von 7424 eingeladenen, 85% berichteten von Zeckenbissen	P: Menschen 18–69 Jahre alt in einem Zecken-Hochrisikogebiet lebend, O: PHQ-15 und fatigue severity scale FSS	FSS mean score: 3.2,, 29.8% im aufälligen Bereich, ist geringer als bei vergleichbarer Bevölkerung mit weniger Exposition	Bevölkerungsstichprobe mit 40% Teilnahmerate **2c**
Tobback 2018	Belgien	Expertenmeinungen	10 Autoren	P: Menschen mit MUPS O: Bedeutung der Integration in Arbeitsprozess	Plädoyer für frühzeitige berufliche Reintegration und Unterstützung dieses Prozesses durch interprofessionelle Kooperation	Meinungspapier **5**
Vos-Vromans 2016	Niederlande	RCT	122 aus 4 Reha-Zentren, 18-60 Jahre alt	P: Menschen mit CFS I: multidisciplinary rehabilitation treatment (MRT) C: cognitive behavioural therapy (CBT) O: fatigue (nach Scala)	MRT besser:_5.69 (CI _10.62 to _0.76) at 52 weeks. Patients showed an improvement in quality of life over time, but between-group differences were not significant.	CDC-94-Kriteriun wurden zugrundegelegt. Und Bereitschaft zur Studienteilnahme. MRT protocol was patient-centred **1b**
Vos-Vromans 2017	Niederlande	RCT	122 aus 4 Reha-Zentren, 18-60 Jahre alt	Siehe Studie 2016, jetzt Kosteneffektivitätsberechnung	The probability of being more cost-effective is higher for MRT when using fatigue as primary	s.o. **1b**

					outcome variable. Using QALY as the primary outcome, CBT has the highest probability of being more cost-effective	
Worm-Smeitink 2019a	Niederlande	RCT	363	P: CFS-Patienten I: internetbasierte kognitive Verhaltenstherapie (I-CBT) a mit pre sceduled, b mit on demand Intervention eines Therapeuten C: übliche face-to-face Therpapie (TAU) O fatigue severity und mehrere sekundäre Punkte	Stepped care, including I-CBT followed by f2f CBT when indicated, is noninferior to TAU of f2f CBT and requires less therapist time. I-CBT for CFS can be used as a first step in stepped care	Pat.aus CFS-Spezialambulanz. Non-Inferiorität ohne Kontrollgruppe ohne Therapie, daher faktischer Effekt unklar **1b**
Worm-Smeitink 2019b	Niederlande	Unkontrollierte Beobachtungsstudie	79 started with I-CBT, 11 stepped up to face-to-face, obwohl es bei 48 indiziert war	P: CFS-Patienten I: I-CBT, followed by face-to-face CBT O: Checklist Individual Strength, physical and social functioning (Short-Form 36), and limitations in daily functioning	Reduction of fatigue severity geringer als bei RCT, übrige Verbesserungen im Bereich des RCT. varied largely between therapists	Versorgungsstudie, zeigt die Umsetzungsproblenme **2b**
Wortman 2018	international	Syst, Review	39 Studien	P: Patienten mit MUS/ oder funktionelle somatischen Syndromen (FSS) O: Kosteneffektivitätvon Interventionen	group interventions might be more costeffective than individual interventions.	Hohe Heterogenität downgrade auf **2a**

Yoo 2018	Korea	Querschnitt	200 Patienten eines Health promotion centers, die über fatigue klagten. Ausschluss von Patienten mit signifikanter Grunderkrankung wie Diabetes	P: adults who complained of fatigue without underlying disease (123) C: müde Patienten mit pathologischen Laborwerten (explained fatigue, 77) O: Fatigue Severity Scale, Short Form Health Survey-36 version 2 (SF-36v2), and Beck Depression Inventory-II (BDI-II)	those with unexplained fatigue showed lower physical component scores of QoL. Depression 16 vs 10%,	Monozentrisch, Zuordnung als explained vs unexplained problematisch. Wenig drop-outs **3b**
Lopez Leon 2021	international	Metaynalyse	21 meta-analyses, 47,910 patients	P: anhaltende Beschwerden > 2 Wochennach Covid 19 Erkrankung O: berichtete Beschwerden	80% (95% CI 65-92) of the patients that were infected with SARS-CoV-2 developed one or more long-term symptoms. most common fatigue (58%), headache (44%), attention disorder (27%), hair loss (25%), and dyspnea (24%)	Hohe Heterogenität der Studien und Analysen, leichte Verläufe eher nicht erfasst **2c**

Bearbeitung Teufel und Henningsen: zusätzliche Literatur zum Sondervotum

Erstautor, Jahr	**Land**	**Studiendesign**	**Patienten**	**Fragestellung der Studie**	**Outcome in Bezug auf Müdigkeit**	**Stärken / Schwächen Evidenzlevel**
Flottorp et al. 2022	Norwegen	Comment		Ideology or science of the NICE guidline on CFS		Evidenzlevel **5**

Henningsen et al. 2018	Europa	Review und Modellentwicklung		Persistent Physical Symptoms as Perceptual Dysregulation	Neuropsychobehaviorales Modell	**Evidenzlevel 5:** Mechanism-based reasoning
Sharpe et al.	International	Review		Eviedenzbasierte Behandlung für Patienten mit CFS	Nach sorgsamer Untersuchung soll rehabiltative Behandlung durch erfahrene Therapeuten angeboten werden.	**Evidenzlevel 5 :** Expert:innenempfehlungen
White und Etherington 2021	International	Metaanalyse		Adverse events in trials hinsichtlich GET bei Erwachsenen Patienten mit CSF	Graded exercise therapy ist sicher, wenn adäquat aplliziert.	**Evidenzlevel 2a** (Herabstufung wegen Imprecision siehe GRADE Bewertung der Autor:innen „low“)

Bearbeitung Scheibenbogen: Grün: erfüllt Kriterien der ME/CFS rot: dafür nicht geeignet, aber ggf für chronische Müdigkeit

Autor*innen	Jahr	Titel	Zentrale Ergebnisse	Einschlusskriterien	Methodische Bewertung
Bragée	2020	Signs of Intracranial Hypertension, Hypermobility, and Craniocervical Obstructions in Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome	Our hypothesis that general joint hypermobility and craniocervical obstructions is overrepresented in patients with ME/CFS and that many of these patients may have a degree of IH was supported by our findings outlined above. Based on these findings, we propose that joint hypermobility and craniocervical obstructions may be one pathway to develop ME/CFS	CCC, PEM Pflichtkriterium	retrospective, cross-sectional study, hohe usprüngliche Kohorte >600

Collin	2017	Endogenous Pain Facilitation Rather Than Inhibition Differs Between People with Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Sclerosis, and Controls: An Observational Study	We found differences in the characteristics of pain symptoms reported by patients with CFS and patients with MS, which suggest different underlying mechanisms. Specifically, overactive endogenous pain facilitation was characteristic of pain in patients with CFS but not in patients with MS.	CDC 1994 PEM kein Pflichtkriterium population indirectness	Fall-Kontroll-Studie Convience Sampling, Nicht geblindet / Risk of perfomance Bias geringe Fallzahlen / geringe statistische Power
Collin, Simon M.; Bakken, Inger J.; Nazareth, Irwin; Crawley, Esther; White, Peter D.	2017	Health care resource use by patients before and after a diagnosis of chronic fatigue syndrome (CFS/ME): a clinical practice research datalink study	Adults and children with CFS/ME have greater health care needs than the rest of the population for at least ten years before their diagnosis, and these higher levels of health care resource use continue for at least ten years after diagnosis.	Art der Diagnose unklar, könnte heterogen sein, da Read Codes von ME/CFS auf klinischen Diagnosen ohne etablierte Kriterien basieren. Siehe "Incidence of fatigue symptoms and diagnoses presenting in UK primary care from 1990 to 2001 Arlene M Gallagher,"	Fall-Kontroll-Studie Heterogenität der ME/CFS-Diagnosen durch Read-Codes möglich 6710 adult and 916 children
Donnachie	2018	Incidence of irritable bowel syndrome and chronic fatigue following GI infection: a population-level study using routinely collected claims data	All infection types were associated with an increased risk of IBS and CFS . Prior psychological disorder was a distinct risk factor for IBS and CFS	G 93.3, aus Krankenkassendaten nicht gesichert nach welcher diagnostischen Kriterien die Diagnose CFS vergeben wurde, gerade wiel das Krankheitsbild unter Ärzt:innen noch realtiv unbekannt ist und oft fehldiagnostiziert wird Since is study is medical record based, much of these findings reflect physician-biased patterns of diagnosis, rather than the symptoms themselves.	CFS war kein Auschlusskriterium für den Studieneinschluss, d. h. es könnte erst CFS aufgetreten sein und dann eine psychische Komorbität, Kausalitätsreinhenfolge unklar "CFS was not an exclusion criterion, some patients, particularly those with pre-existing psychological comorbidity, had pre-existing CFS"

Eaton	2020	Health-related quality of life in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an Australian cross-sectional study	Reported HRQoL was significantly impaired in ME/CFS patients across all domains compared with the general population. Scores were the lowest for physical role (4.11 ± 15.07) and energy/fatigue (13.54 ± 13.94)	CDC 94, CCC und ICC, von Autor*innen selbst zusammengestellter Fragebogen "[...] items in the survey were developed by the authors and items included sociodemographic details, a 60-item checklist on fatigue and ME/CFS symptoms repurposed from the Fukuda, CCC and ICC diagnostic definitions."	Querschnittsstudie - Stichprobe, n = 480 - landesweiter Aufruf (self assignment), teil-randomisiert
Goldsmith, Lucy P.; Dunn, Graham; Bentall, Richard P.; Lewis, Shôn W.; Wearden, Alison J.	2015	Therapist Effects and the Impact of Early Therapeutic Alliance on Symptomatic Outcome in Chronic Fatigue Syndrome	We found no therapist effects. We found no relationship between therapeutic alliance and the average treatment effect of a therapist.	Oxford (auschließlich), PEM kein Pflichtkriterium	keine Signifikanz

Gucht	2016	Differences in Physical and Psychosocial Characteristics Between CFS and Fatigued Non-CFS Patients, a Case-Control Study	CFS patients reported higher levels of fatigue severity, a longer duration of fatigue, and more somatic complaints. CFS patients more frequently attributed their fatigue to external and physical causes and non-CFS patients to internal causes. [..] Attribution of symptoms to physical causes has been previously associated with decreased physical activity and higher fatigue in CFS patients, suggesting that this attribution tendency is a maintaining factor	CDC 94 PEM kein Pflichtkriterium serious population indirectness	Convience Sampling - n=563 - - Einschlusskriterien nicht adäquat/population indirectness, CDC 94, PEM kein Pflichkriterium, Abgrenzung der ME/CFS-Population gegenüber psychischen Krankheiten und anderen Fatigue-Zuständen nicht gegeben - Querschnittstudie, lässt keine Rückschlüsse auf Kausalität zu - Autor*innen vermuten jedoch kausalen Zusammenhang zwischen Attribution der Patienten auf physische Ursachen der Krankheit und Fatige-Rate (spekulativ)
Hansen	2016a	Experiences of general practitioner continuity among women with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a cross-sectional study	This study shows that a larger proportion of CFS/ME patients have positive rather than negative experiences of continuity of GP care.	Self-reported DIagnose / genutze Kriterien daher unklar	Convience Sampling über Patientenorganisation Querschnitsstudie auf CFS angepasster allg. Fragebogen, zwar piloted, Validität unklar CFS n=310
Hansen	2016b	How do women with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis rate quality and coordination of healthcare services? A cross-sectional study	A large proportion of women with CFS/ ME rated quality of care poor/very poor in primary care, specialist care and in coordination of care. The dissatisfaction was higher for primary care than for specialist care	Self-reported Diagnose / genutze Kriteriend daher unklar	Convience Sampling über Patientenorganisation CFS n=431 Querschnittstudie auf CFS angepasster allg. Fragebogen, zwar piloted, aber Validität unklar

Huber	2018	Latent class analysis of a heterogeneous international sample of patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome	The study identified six subtypes of ME/CFS: one class that was likely to endorse all symptoms, one class that endorsed none of the symptoms, one class with primarily gastro-intestinal symptoms, one class with primarily circulatory symptoms, one class with gastro-intestinal and circulatory symptoms, and one class with circulatory symptoms and OI	DePaul Symptom Questionaire (DSQ), Operationalisierung der CCC, PEM ist Pflichkriterium	Convience Sampling, mehrere Stichproben aus unterschiedlichen Ländern, mit unterschiedlichen Erhebungsmethoden (OnlineSample, BioBankSample, mehrere klinische Sample) - Querschnittsstudie -große Stichprobe n=1201, hohe statistische Power
Kidd	2016	The Relationship between Age and Illness Duration in Chronic Fatigue Syndrome	older patients with an illness duration of over 10 years have significantly higher levels of mental health functioning than the three other groups. For symptoms, the younger/longer illness duration group had significantly worse immune and autonomic domains than the older/longer illness group.	DePaul Symptom Questionaire (DSQ), Operationalisierung der CCC, PEM ist Pflichkriterium	Convience Sampling, mehrere Stichproben aus unterschiedlichen Ländern, mit unterschiedlichen Erhebungsmethoden (OnlineSample, BioBankSample, mehrere klinische Sample) - Querschnittsstudie - n=652
Lacerda	2019	A logistic regression analysis of risk factors in ME/CFS pathogenesis	history of frequent colds (OR = 8.26, P <= 0.001) and infections (OR = 25.5, P = 0.015) before onset were the strongest factors associated with a higher risk of ME/CFS compared to healthy controls.	CDC 94 or CCC, zusätzlich klinische Diagnose und Auschluss anderer Fatigue-Erkrankungen	Querschnittsstudie Convience Sampling (two samplings: NHS database of 2430, 122 via patient organisation) final n=477 (269 (ME/CFS, davon 55 schwer), 74 (MS), 134 (healthy controls: C) rein korrelativ

Larun	2017	Exercice Therapy for Chronic Fatigue Syndrome	Graded aerobic exercise is an effective treatment for CFS	Oxford 5X CDC 94 3X PEM kein Pflichtkriterium population inderectness	diverse methodische Probleme; - Studie, welche das zentrale Ergebnis widerlegt (Nuñez 2011), wurde ausgeschlossen - Einschlusskriterien nicht adäquat/population indirectness, 5x Oxford, 3x CDC 94, PEM kein Pflichkriterium, Abgrenzung der ME/CFS-Population gegenüber psychischen Krankheiten und anderen Fatigue-Zuständen nicht gegeben (z. B. Wearden et al. 46% der Studienteilnehmer hatten eine psychiatrische Diagnose) - Einige Studien inkluduierten vornehmlich "high functioning patients" (77% were able to work) - Kombination aus ungeblindeter Intervention und rein subjektiven Enpunkten/risk of performance bias - Einige Studien hatten hohe Dropoutraten (z. B. Wearden et al. 37%)
Lewith	2016	Complementary and alternative healthcare use by participants in the PACE trial of treatments for chronic fatigue syndrome	Use of complementary or alternative medicine was common in this sample of patients with CFS. There was a small reduction in use of CAM over the 12 months of the trial.	Oxford, PEM kein Pflichtkriterium Abgrenzung der ME/CFS-Population gegenüber psychischen Krankheiten und anderen Fatigue-Zuständen nicht gegeben population indirecntess	Recovery rates and long term effects of the original PACE trial were in no treatmeant arm significant (Berechnung nach Wilshire et al. 2018) https://bmcpsychology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40359-018-0218-3 - nicht geblindet (risk of performance bias)

Lidbury	2017	Activin B is a novel biomarker for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) diagnosis: a cross sectional study	The results of this study establish that patients with serum activin B levels significantly elevated above the established reference range associate with the symptoms of CFS/ME,	CCC, PEM Pflichtkriterium, doppelt diagnostiziert von Arzt/Pfleger mit 15 Jahre ME/CFS-Erfahrung	Fall-Kontroll-Studie Convience Sampling (community clinic recruitment) 45, 17 HC, relative kleine Fallzahl, Replikation nötig
Lim	2020	Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME)	Accordingly, in our study, the prevalence deter- mined with the CDC-1994, Australian, Oxford, NICE definitions were higher (range 1.46–2.52%) than those determined using the definitions CCC, ECD, PVES, and Holmes definitions (range 0.03–0.34%) The overall estimated prevalence was 0.89% when based on the CDC-1994 definition	Mehrheit der Studien nutzte Oxford oder CDC 94, ein kleinerer Anteil CCC, ECD, PVES, HOLMES, PEM beim größten Teil kein Pflichtkriterium	Meta-Analysis von 46 Prävalenz-Studien Auf Grund von population indirectness und heteroginity wenig ableitbar
Litleskare	2019	Quality of life and its association with irritable bowel syndrome and fatigue ten years after giardiasis	We found a lower QoL among giardiasis-exposed persons ten years after the exposure, as compared to a control group. This effect of the exposure to giardiasis on QoL was mediated by IBS and CF	Chronic Fatigue was defined using the Fatigue Questionnaire, keine CFS-Kriterien verwendet	Prospektive Kohortenstudie n=1252 patients, n=2504 controls Zehn-Jahres-Rücklauf kleiner

Lynn	2018	Reduction of Glucocorticoid Receptor Function in Chronic Fatigue Syndrome	We did not demonstrate a difference in cortisol levels between participants with CFS and healthy volunteers.	CDC 94/Fukuda PEM kein Pflichtkriterium	Fall-Kontroll-Studie Convience Sampling (outpatient recriutment) 48 CFS, 27 Sjögren Syndrom, 20 Healthy Controls relativ kleine Fallzahlen
Mc Manimen	2016	Mortality in Patients with Myalgic Encephalomyelitis and Chronic Fatigue Syndrome	significantly increased risk of earlier all-cause (M = 55.9 years) and cardiovascular-related (M = 58.8 years) mortality, and they had a directionally lower mean age of death for suicide (M = 41.3 years) and cancer (M =66.3 years) compared to the overall U.S. population	DePaul Symptom Questionaire (DSQ), Operationalisierung der CCC, PEM ist Pflichkriterium	Convience Sample, Diverses Recriutment n=56 (kleine Stichprobe) self-reported cause of Death Selektionsbias
Meng	2017	Cost-Utility of Home-Based Fatigue Self-Management versus Usual Care for the Treatment of Chronic Fatigue Syndrome	In primary care patients with severe CFS, the low-cost FSM appears to be a cost-effective treatment.	CDC 94 PEM kein Pflichtkriterium population indirectness	Originalstudie: Friedberg 2016 - objektive Endpunkte waren nicht signifikant (Actigraph, step counter, and 6 minute walk test results reported only as not statistically significant/p-values.), Nutzen für CFS-Patient*Innen zweifelhaft
O'Connor	2019	Energy envelope maintenance among patients with myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome: Implications of limited energy reserves	These results suggest that under- exertion may be beneficial for individuals with particularly severe energy limitations. This finding contradicts the argument that reducing activity causes symptoms to worsen via deconditioning.	DePaul Symptom Questionaire (DSQ), CDC 94	Querschnittsstudie - vier internationle Stichproben, Stichproben auf andere Variablein kontrolliert - korrelativ, keine Kausalität ableitbar

Park	2016	Human Placental Extract as a Subcutaneous Injection Is Effective in Chronic Fatigue Syndrome: A Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study	The subcutaneous injection of HPE was effective in the improvement of CFS.	CDC 1994 PEM kein Pflichtkriterium population indirectness	RCT - double blind
Pilkington	2020	A relational analysis of an invisible illness: A meta-ethnography of people with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) and their support needs	no access		
Scartozzi	2019	Myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome case definitions: effects of requiring a substantial reduction in functioning	Findings indicated that the utility of the substantial reduction criterion varied by case definition, with more stringent case definitions not needing this criterion to identify cases.	DePaul Symptom Questionaire (DSQ), Operationalisierung der CCC, PEM ist Pflichtkriterium	Querschnittstudie n=1002 ME, CFS, 53 HCs, 260 C andere chronische Krankheien Convience Sample, mehrere internationale Stichproben, interne Vergleichbarkeit nicht durchgeführt
Stoothoff	2017	Subtyping Patients with Myalgic Encephalomyelitis (ME) and Chronic Fatigue Syndrome (CFS) By Course of Illness	Of the participants (N=541), the majority described their illness as Fluctuating (59.7%), with 15.9% Constantly Getting Worse, 14.1% Persisting, 8.5% Relapsing and Remitting, and 1.9% Constantly Getting Better.	n= 213 DePaul-Symptom Questionare (DSQ), n= 328 Diagnose durch Kliniker	Convience Sampling, größere Stichprobe verteilt über mehrere Länder, Stichproben in sich konstant - Querschnittstudie - bei der Hälfte der Stichprobe genutze Kriterien für die ME/CFS-Diagnose unklar
Strassheim	2019	Conceptualizing the benefits of a group exercise program developed for those with chronic fatigue: a	The concept maps have depicted key concepts relating to the successful delivery of a novel exercise program for people with fatigue and	CDC 1994 PEM kein Pflichtkriterium population indirectness, nur Teil hat ME/CFS, auch andere Fatiguezustände	Convience Sample n=59, 33 answered kleines Sample

		mixed methods clinical evaluation	identified specific targets for future program enhancements.		
Vos-Vromans	2016, 2017	Multidisciplinary rehabilitation treatment versus cognitive behavioural therapy for 43 patients with chronic fatigue syndrome: A randomized controlled trial.	Multidiciplinary rehabilation treatment (MRT) [e.g. body awareness therapy, gradual reactivation, overcoming false ilness beliefes, social reintegration] is more effective in reducing long-term fatigue severity than CBT in patients with CFS	CDC 94 PEM kein Pflichtkriterium population indirectness	diverse methodische Probleme: - Convience Sampling (zwei Outpatient Clinics in den Niederlanden), aber Random Assignment zu den Studienarmen - Einschlusskriterien nicht adäquat/population indirectness, CDC 94, PEM kein Pflichkriterium, Abgrenzung der ME/CFS-Population gegenüber psychischen Krankheiten und anderen Fatigue-Zuständen nicht gegeben - Kombination aus ungeblindeter Intervention und vornehmlich subjektiven Endpunkten/risk of perfomance bias (Einzige Ausnahme "activtiy monitor/wrist band, hier waren die Ergebnisse nicht signifikant).
Worm-Smeitink	2019a	Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy in Stepped Care for Chronic Fatigue Syndrome: Randomized Noninferiority Trial	Stepped care, including I-CBT followed by f2f CBT when indicated, is noninferior to TAU of f2f CBT and requires less therapist time.	CDC 2003, revised PEM kein Pflichtkriterium population indirectness	RCT - nicht geblindet, subjektive Endpunkte Risk of perfomance bias 30% did not start the program (TAU-arm) DropOut-Rate wurde nicht kontrolliert SEID wurde kontrolliert, aber ohne Orthostatische Intoleranz

Worm-Smeitink	2019b	Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Fatigue Syndrome Integrated in Routine Clinical Care: Implementation Study	Although fatigue severity and disabilities were reduced, reduction of fatigue severity appeared smaller than in the clinical trial.	CDC 2003, revised for CFS or patients met criteria for idiopathic chronic fatigue (ICF) syndrome population indirectness	Observationstudie Risk of perfomance bias Usage of program wurde nicht gemessen

Andere Erkrankungen- Bearbeitung Lindner, wichtige Aussagen wurden in rot vermerkt

Erstautor, Jahr	Land	Studiendesign	Patienten	Fragestellung der Studie	Outcome in Bezug auf Müdigkeit	Stärken / Schwächen Evidenzlevel
Adamsson 2018	Schweden	Retrospektive Auswertung von Routindedaten Querschnittsstudie	115 Patienten	P: Patienten 2 Jahre vor Diagnosestellung von „Exhaustion disorder“ O: Häufigkeit verschiedener Symptome, Assoziation zwischen Beschwerden im Zusammenhang von Stress und demographische Faktoren, Komorbititäten, stressinduzierende Faktoren „Exhaustion disorder“ entspricht in etwa Burn-Out	Fatigue häufiges Symptom vor Diagnosestellung von „Exhaustion Disorder“, 30% der Patienten stellten sich auch aufgrund von Fatigue vor, ältere Patienten gaben häufiger Fatigue an GPs sollten bei Fatigue nach stressinduzierten Faktoren fragen um „Exhaustion Disorder“ vorzubeugen	Evidenzlevel **2c** Schwächen: Routinedaten wurden verwendet, nur suburban, nur 8 GP Praxen, Ausschluss von 11 Patienten, da Daten nicht verfügbar, Fatigue nur eines von mehreren Symptomen Stärken: 2 Jahre vor Diagnosestellung wurden ausgewertet
Al-meneessier 2018	Saudi-Arabien	Nicht systematisches Review	13 Studien untersuchten Zusammenhang zu Tagesschläfrigkeit	Auswirkung von intermettierenden Fasten auf zirkadianen Rhythmus, Schlaf und Schläfrigkeit	Konträre Ergebnisse bezüglich Tagesschläfrigkeit, einige Studien zeigten eine Zunahme der Tagesschläfrigkeit bei intermettierenden Fasten	Evidenzlevel **5**

Bach 2016	Korea	Systematische Meta-Analyse von RCTs	12 RCTs mit 630 Teilnehmern (311 intervention, 319 Placebo) Nur 4 mit 429 Teilnehmern bezüglich fatigue Reduktion	P: keine Restriktion I: ginseng supplements C: placebo O: fatigue reduction, physical performance	Keine ausreichende Evidenz Kleine Studien zeigen Fatigue Reduktion in der Ginseng Gruppe (SMD: 0,34, 95%CI: 0,16-0,52)	
Bager 2020	Dänemark	RCT, crossover	40 Patienten	P: Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung in Remission und schwerer Müdigkeit I+C: 4 Wo hoch dosiertes Thiamin. 4 Wo Washout-4 Wo Placebo und umgekehrt O: fatigue score: IBD-F, Section I scale	mean reduction of 4.5 points (95% CI 2.6-6.2) in fatigue after thiamine compared with a mean increase of 0.75 point (95% CI −1.3-2.8; *P* = 0.0003) after placebo, only mild side effects	Kleine und rel kurzfristige Studie, Effektgröße auch von Reihenfolge abhängig. Unklar, wie längerfristiges Regime aussehen sollte (Dosis? Dauer?) formal **Ib,** geringe Sicherheit
Beems 2019	Niederlande	Querschnittsstudie	153 Patienten	P: moderate medical unexplained symptoms O: self-management skills Symptomdefinition: PRESUME screening Methode Ausschluss von Patienten mit psychiatrischer Erkrankung	4 unterschiedliche Subgruppen bezüglich self-management Fähigkeiten ergaben sich: hohe, medium und niedrige sowie eine active&low distress Gruppe ➔ Unterschiedliche Behandlungs-stragien je nach Patient erforderlich	
Berginström 2017	Schweden	RCT	I: 33, C: 31	P: traumatische Verletzung des Gehirns I: monaminerge Stabilizer	Keinen signifikanten Effekt durch Behandlung	Volltext nicht zu öffnen, scheint aber auch nicht relevant zu sein

				C: O: Fatigue		
Castellini 2016	Italien	Populationsbasierte Kohortenstudie	1,144,622 Personen	P: GP Patienten E: Vorstellung aufgrund zuvor definierter Prädiktoren O: Depression	Vorstellung aufgrund von Fatigue erhöht die Wahrscheinlichkeit einer Depressions Diagnose um ein Vielfaches (Fatigue eines der stärksten Frühsymptome), HR: 1,32 [1,25-1,39)	Evidenzlevel **2b** +:Sehr große Datenbank, Training der Eintragenden, über langen Zeitraum -: haben nach vielen unterschiedlichen Prädiktoren geschaut
DeMartini 2019	Nicht relevant	Fortbildungsartikel		Generalisierte Angststörung		
Egerton 2016	Norwegen	Querschnittsstudie	980 Personen	P: zu hause lebende 70-77jährige E: fatigue (Fatigue Severity Scale) O physical activity	9% gaben Fatigue an Signifikante Assoziation zwischen self-reported fatigue und geringerer körperlicher Aktivität Zusammenhang wird auch durch Covariaten erklärt (BMI, Anzahl von Medikamenten, Komorbiditäten)	Evidenzlevel **2c** -Baseline Daten einer primär anderen Studie wurden verwendet, wird nicht klar ob Fragestellung schon vorher formuliert war 587 Personen mit missing data, die ausgeschlossen wurden
Eskilsson 2020	Schweden	Qualitative Interviewstudie	13 Teilnehmer	Erfahrungen von Teilnehmern (mit exhaustion disorder) an computerbasierten kognitiven Training vs. aerobic training, beides zusätzlich zu multimodalen Rehaprogramm	Kein relevantes Outcome in Bezug auf LL	-Teilnehmer mit sehr ähnlichen Charakteristiken (z.B. alle sehr gebildet, ähnliches Alter) Teilnehmer im Anschluss an andere Studie weiter befragt) Interventionen sehr unterschiedlich

Glise 2020	Schweden	Kohortenstudie	217 Teilnehmer	P: Patienten mit (Z.n.) Exhaustion disorder 7 Jahre nach Therapiebeginn O: persistierende Symptome	Fast die Hälfte der Teilnehmer gibt 7 Jahre nach Exhaustion disorder noch Müdigkeit an, Menschen die keine Müdigkeit mehr angeben schätzen sich eher als komplett geheilt ein	Evidenzlevel **2b** -nur wenig baseline Charakteristiken angegeben Sehr umfangreiche Therapie bei Teilnehmern Keinen Score für Fatigue sondern einfach Frage +sehr langes follow-up
Glynn 2020	USA	RCT	1591 Teilnehmer	P: >65, inactive I: physical activity intervention C: health education O: (persistent) major mobility disability Fatigue als Covariate gemessen mit validierten Score (Exercise-Induced Feelings Inventory)	Bei Patienten mit Fatigue zeigte sich in der physical activity Gruppe im Vergleich zur Healtheducation-Gruppe eine geringere Entwicklung von disability HR: 0,72 [0,57-0,9) für major mobility disability HR: 0,6 [0,44-0,82) für persistent major mobility disability Kein Unterschied bei geringerer Baseline-Farigue → körperliches Training mit moderater Intensität war insbesondere bei Älteren mit hoher Baseline-Fatigue effektiv um Mobilität zu erhalten	Evidenzlevel **2b** -unklar ob vorher geplante Sekundäranalyse (daher hoher Risk of Bias) nur einfach-verblindet, wenn Teilnehmer nicht kommen konnte wurde Outcome anhand von anderen Kriterien zugeteilt Fatigue-Gruppe hatte mehr Komorbitditäten +große Studie, lange Studiendauer (2,6 Jahre)
Grensman 2018	Schweden	RCT	94 Patienten	P: Arbeitsunfähige wegen burn-out	Ähnlicher Effekt auf burn-out in allen Gruppen	Evidenzlevel **2b** -erst retrospektiv registriert, Subanalyse einer anderen größeren Studie

				I: 20 Wochen Yoga oder mindfulness based cognitive therapy oder Verhaltenstherapie C: O: health related quality of life	Verbesserung des Schlafs in allen Gruppen	+random sequence allocation, blinding von outcome assesors
Guy 2019	Autoren aus Australien	Systematisches Review	7 RCTs	P: Patienten mit chronischen Schmerzen I: Pacing C O:	Volltext nicht zu öffnen Pacing reduziert nicht die Schmerzintensität, verringert aber Müdigkeit	
Hara 2019	Japan	RCT	150 Teilnehmer	P: Patienten mit hangover I: Loxoprofen sodium C: Placebo O: Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit	Kein Einfluss auf Müdigkeit	-sehr ähnliche Charakteristiken der Studienpopulation, nicht aufzunehmen
Hashem 2016	Autoren aus den USA	Systematisches Review qualitativer Studien	22 Artikel	P: Überlebender einer kritischen Erkrankung O: Outcome nach Krankenhausentlassung	Kein relevantes Outcome in Bezug auf Müdigkeits LL	
Henrich 2016	Kanada	Qualitative Studie	26 Ärzte	P: Ärzte auf ICU O: Strategien um Performance zu erhalten bei Müdigkeit	Prävention von Müdigkeit u.a. durch: ausreichend Schlaf, wenig Alkohol, körperliches Training, wenig Nachtdienste Coping von Müdigkeit u.a.: Weniger komplexe Aufgaben,	Evidenzlevel **5** -viel mehr Männer interviewt, nur tertiäre Krankenhäuser

Hoofs 2017 J. Pysch. Research	Niederlande	Kohortenstudie	12,140 Teilnehmer	P. Arbeitnehmer Zusammenhang zwischen Arbeitsunfähigkeit und Fatigue anhand eines mathematischen Models	Autoren unterscheiden zwischen baseline fatigue und Tätigkeitsabhängiger Fatigue Größter Fatigueanteil durch baseline Fatigue bedingt Positiver Zusammenhang zwischen baseline fatigue und AU	-Sehr viele drop-outs, am Ende nur noch 2316
Hoofs 2017 Work	Niederlande	Kohortenstudie	12,140 Teilnehmer		Volltext nicht zu öffnen, scheint aber auch nicht relevant zu sein	
Horton 2016	Großbritannien	Querschnitsstudie	767 Patienten	P: primary care Patienten mit Depression Rasch analysis auf PHQ-9	Unterstützt Verwendung von PHQ-2 als Screening Tool für Depression Einige Fragen des PHQ-9 sind retundant	-nicht geschrieben ob vorher spezifizierte Analyse, verwenden Daten eines RCTs Studie für mich recht schwer zu verstehen und Schlussfolgerung für mich nicht nachvolziehbar
Houston 2018	Kanada	Systematisches Review von RCTs	1170 Patienten 18 Einzelstudien Metaanlye mit Einfluss auf Müdigkeit aber nur 4 Studien	P: Erwachsene mit Eisenmangel ohne Anämie I: Eisengabe C: Placebo oder aktive Therapie O: fatigue, körperliche Leistungsfähigkeit	Eisengabe verbessert selbst angegebene Müdigkeit in Patienten ohne Anämie kein Einfluss auf körperliche Leistungsfähigkeit Metanalyse von 4 Studien: SMD:−0.38; [−0.52 to −0.23]; I^2 0% Reduktion der subjektiven Müdigkeit durch Eisengabe	Evidenzlevel **1a** -nur englische Studien, in vielen Studien unclear Risk of bias, fast nur Frauen +relativ umfangreiche Suche, nach PRISMA moderate Sicherheit, hoher risk of bias

Kalra 2018	Indien	Übersichts-/Fortbildungsartikel			A LEMON a dey keeps fatigue away, LEMON Akronym für Fatigue Ätiologie: L: lifestyle E: endocrine M: Metabolic, Medical O: Obeserver (Physican) N: Nutrional ABCDE weiteres Akronym	
Kim 2017	Korea	Diagnostic accuracy study	368 Teilnehmer	P: Studenten von nursing college I: kurze Messinstrumente für Fatigue R: umfangreiche Messinstrumente T: Reliabilität und Validität Umfangreiches Messinstrument: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy– Fatigue=13 items Kurzmessinstrument: Profile of Mood States– Brief, Fatigue subscale = 5 items 2 Einzelitems: selbst konstruiert (Likert Scale und numerisch)	Kurzfragebogen zur Müdigkeit kann sehr umfangreichen Fragebogen ersetzten Kurzer Fragebogen ist vergleichbar mit längeren Fragebogen, 2 Einzelitems sind nicht ausreichend,	Evidenzlevel **4** -stark eingeschränkte Population, entspricht nicht eigentlicher Zielpopulation, Retest schon nach einer Woche, nur 167 für Retest, wieso nicht Sensitivität und Spezifität angegeben

Kim 2016	Korea	RCT	166 Probanden	P: Müdigkeit>1 Monat I: URSA C: Placebo O: CIS Fatigue Score, 2° Leberwerte,	Verbesserung in Placebo- und Therapiegruppe, CIS<76 Punkte bei 70% in Therapiegruppe und bei 50,9% Placebogruppe Autoren analysieren auch per-protocol (bei 15% drop-out) dann wird ein signifikanter Unterschied nach 4 Wochen zwischen Therapie- und Placebogruppe angegeben Therapiegruppe mit CIS<76 Punkte: 70.0%, Placebogruppe mit CIS<76 Punkte: 50.7% (p = 0.019), kein CI angegeben Sehr schwache Evidenz für URSA zur Verbesserung von Fatigue	Evidenzlevel **2b** -unklare Rekrutierung, Menschen mit vielen Müdigkeit verursachenden Erkrankungen ausgeschlossen (chronic fatigue, Niereninsuffizienz, …), zusätzlicher Ausschluss während der Studie, mehr Männer in Therapiegruppe, kurzes Follow-up (4 Wochen), junge Probanden +multicentre, double-blind, Placebo
Kliem 2017	Deutschland	Querschnittsstudie	2008 Teilnehmer	P: repräsentative zufällige Stichprobe für Deutschland I: Kurzversion der Gießen Subjective Complaints List (GBB-8) = Gießener Beschwerdebogen R: PHQ-2, GAD-2, TAS-6, Gesundheitverhalten T:	GBB-8 ökonomisches und reliables Messinstrument zur Evaluation von somatischen Symptomen Reliabiltät der Gesamtskala α=0,88, Erschöpfung α=0,83, GI-Symptome α=0,74, mus-	Evidenzlevel **2c** -Randomsierung der Stichprobenauswahl nicht genau beschrieben, Zahlen in der Tabelle zur Charakterisierung der Teilnehmer passen nicht zueinander, Validierung nur anhand selbstberichteter Daten, keine Validierung in Patienten,

					kuloskelettale Beschwerden α=0,81, kardiovaskuläre Beschwerden: 0,74 Anwendbarkeit in verschiedenen Subgruppen	Intressenskonflikt: Autorens sind Entwickler des GBB-8 und des GBB-24 +relative hohe Rücklaufquote (65%/ 57,5%), sehr umfangreiche Statistik
Krabbe 2019	Dänemark	Querschnittstudie	2256 Teilnehmer	Entwicklung von patientenzentrierten Gesundheitsinhalten P: nicht genau beschrieben O: Sollten 9 wichtigste für ihre Gesundheit auswählen	14% gaben Fatigue als wichtiges Item für ihre Gesundheit an, nur Schmerz häufiger angegeben	-Items schon vorsortiert dadurch Bias möglich, unklar wie rektutiert, unklar welche Population EL nicht sicher einzuordnen, maximal **3**
Kretchy 2015	Ghana	Qualitative Studie +Querschnittsstudie	400 Patienten	P: Menschen mit Antihypertensivatherapie O: Sideeffects	Einige geben Fatigue als Nebenwirkung an	
Kristoffersen 2019	Norwegen	Kohortenstudie	92 Teilnehmer	P: Menschen, die erstmalig zu einem Heiler gehen I: engery healing C: keine Kontrolle O: Grund, Charakeristika, Effekt	14% gingen wegen Fatigue zum Heiler, starker Rückgang der Symptome (z.B. 40% Unterschied nach 4 Sitzungen) 40% berichten von unerwünschten Nebenwirkungen	-nur 2 Heiler, daher nur geringe externe Validität +Studie mit „approved healers“ **2b**
Leaviss 2020	UK	Health Technology Assesment, SR Metanalyse	59 Studien mit 9077 Patienten	P: Menschen mit medically unexplained symptoms in primary care I: behavioral modification invervention C:medication, usual care O: clincal und cost effetiveness	Äußerst umfangreiche Arbeit Hauptergebnisse am Ende	-teils Suche auf UK beschränkt, Heterogenität, +äußerst umfangreich vom National Institute of Health Research, moderater Risk of bias im Mittel downgrade auf **1b**

LeFevre 2018	USA	Fortbildungsartikel		FAQ rund um Vitamin D	Negativempfehlung zur routinemäßigen Bestimmung und Gabe von Vitamin D bei Fatigue	Evidenzlevel **5** RCts werden als Evidenz zitiert, aber keine systematische Auswertung
Li 2015	China	RCT	269 (I:134, C: 134)	P: Patienten mit chronic fatigue I: SSRI und Dengzhanshengmai C: nur SSRI O: Effektivität und Sichherheit	Messinstrument MFI-20 Nach 2 Wochen Abnahme des MFI-20 in subscale scores (jeweils Therapie vs. Kontrolle) general fatigue (0.8±0.6 *vs.* 1.3±0.7), physical fatigue (0.6±0.3 *vs.* 1.0±0.4), reduced activity (1.0±0.5 *vs.* 1.3±0.6), *P*<0.01 weitere Abnahme bis 12 Wochen, keine Zahlen genannt, ungefähr aus Abbildung abgelesen: general fatigue (4 *vs.* 3,87), physical fatigue (2,5 vs 2), In beiden Gruppen sehr deutliche Reduktion von Fatigue, Effekt schon nach 2 Wochen, daher unwahrscheinlich, dass tatsächlich durch Therapie (Studie war unverblindet)	-unverblindet, nur 12 Wochen follow-up, unspezifische Diagnosestellung von Fatigue (Kombination von vielen Symptomen ohne das Kombination mit Fatigue vorliegen muss), verschiedene SSRIs und verschiedene Dosierungen wurden verwendet, wieso wurden überhaupt SSRIs gegeben? Downgrade auf **2b**
Lian 2016	Norwegen	Querschnittsstudie	431 Frauen	P: Patienten mit ME	54% empfanden die initale Diagnostik beim GP als nicht ausreichend,	Evidenzlevel **2c**

				O: Erfahrungen mit GPs, Faktoren, die mit positiven und negativen Erfahrungen einhergehen	46% fühlten sich nicht ausreichen ernstgenommen, Erfahrungen mit aktuellen GP waren weniger negativ Frauen, die zu einem Spezialisten überwiesen wurden waren zufriedener	-Daten gesammelt bei und sogar Mitgliedern von Selbsthilfegruppe
Lian 2017		qualitativ	10 Teilnehmer	Eindrücke von CFS Patienten anhand von Autobiographie und eigenen Fotos	Gefühl der Unzugehörigkeit, im Gefängnis sein, Zuschauer sein, … von CFS Patienten	
Lindsäter 2018	Schweden	RCT	100 Teilnehmer	P: exhaustion disorder oder adjustment disorder I: internet-basierte kognitive Therapie C: Warteliste O: Level von empfundenen Stress, weitere mental health Probleme	Internetbasierte kognitive Therapie führte zu einer deutlichen Verringerung des empfundenen Stresslevels von Patienten mit ED oder AD Keine Angaben zu Müdigkeit	-relativ kleine Gruppe, nur 6 Monate follow-up +Randomisierung, Allocation concealment, einfach umsetzbare Therapie (wie Buchkapitel, Feedback zu „Hausaufgaben“ durch Therapeutin), unpassender Endpunkt für Leitlinie
Luctkar-Flude 2015	Kanada	Systematisches Review von RCTs und nRCTSs	17 Studien	P: Krebsüberlebende (eingeschlossen wurden aber auch andere Fatigue-Ursachen) I: Neurofeedback O: Effekt auf Fatigue, Nebenwirkungen, welche Form von Neurofeedback überlegen	Einschluss unterschiedlicher Neurofeedbackmethoden, alle eingeschlosssenen Studien (teils nur kleine Fallzahl) gaben zumindest Verbesserung einer Fatigue oder einer kognitiven Komponente an	Evidenzlevel **3**x -viele Studien mussten wegen schlechter Qualität ausgeschlossen werden, viele Datenbanken durchsucht, Suchbegriffe aber nur eingeschränkt, nur englische Studien, nur sehr wenig Artikel

					14 Studien berichteten Verbesserung der Kognition, 8 Studien Verbesserung von Fatigue Hinweise dafür, dass verschiedene Neurofeedbacktherapien einen positiven Einfluss auf Fatigue hat (es fehlen aber umfangreiche Studien)	gescreent, unklare Einschlusskriterien bezüglich der Population
Malmberg 2018	Schweden	RCT	111 Patienten	P: Frauen Exhaustion disorder mit multimodaler Stress Rehabilitation I1: +12 Wochen kognitives Training I2: + 12 Wochen aerobic Training C: nur multimodale Stressrehabilitation O: kognitive Funktion, psychische Gesundheit, auch Fatigue	Alle Gruppen zeigten eine Besserung der psychischen Gesundheit nach multimodaler Stressrehabilitation keine stärkere Besserung der Fatigue in bestimmter Gruppe Post-hoc Analyse: Per-protocol Analyse: signigikant geringere Müdigkeit in Gruppe mit kognitiven Training im Vergleich zur Kontrollgruppe Studienbeginn im Vergleich zu einem Jahr (β = −0.54, [−1.07, −0.01], *p* = .047) B: represent the average difference in change across time between intervention group and control group	-open-label, viele Dropouts +relativ langes Follow-up (1 Jahr) downgrade auf **2b**

					Fatigue gemessen mit CIS	
Masoudi 2017	Iran	RCT	105 Teilnehmer	P Pflegende von Patienten mit Diabetes I:Training (1.lecture group, 2. Problem based learning, 3. Goldstein systematic training) C: keine O: Lebensqualität, Fatigue	Anstieg der Lebensqualität in allen Gruppen, Verringerung der Fatigue in allen Gruppen, stärkster Effekt nach 4 Monaten Nach 4 Monaten (in allen Gruppen p<0,001), gemessen mit Rhoten Fatigue Scale (1-10): 1. T0: 8,4, nach 4 Monaten: 5,7 2. T0: 8,5, nach 4 Monaten: 5,3 3. T0: 8,5, nach 4 Monaten: 4,3 Abnahme der Fatigue von caregivers durch Wissensvermittlung	Evidenzelevel **3** -keine Kontrollgruppe, untypische Zusammensetzung der Pflegenden (mehr Männer, housekeeping als Beruf), so nur bedingt auf Deutschland übertragbar, keine Verblindung, sehr einfach Skalen zur Messung verwendet, unklar was Inhalt des Trainings war, keine Angaben zum drop-out
Mehrabani 2019	Iran	Systematisches Review von RCTs	16 Studien 631 Teilnehmer	P: anscheinende keine Enschränkung, auch Gesunde I Coenzym Q10 Supplemenatation C: Placebo O: Fatigue	Coenzym Q10 könnte Fatigue vermindern (insebsondere bei Statin-related Fatigue und Fibromyalgie, keine signifikante Fatigue Reduktion bei CFS gesehen) 10 der 16 eingeschlossenen Studien gaben signifikante positive Effekte von Q10 an, Fibromyalgie: 5 Studien zeigten signifikante Reduktuion von Fatigue	Evidenzlevel 1 -Studien, deren Volltext nicht zugänglich war wurden ausgeschlossen, nur englische Studien, keine umfangreiche Suchstrategie, oft schlechte Studienqualität, große Heterogenität downgrade **2a**

					Statin-assozierte Myoptahie: 2 Studien, beide zeigten signifikante Reduktion Andere Erkrankungen: 1 Studie bei Poliomyelitis: keine signifikante Reduktion 1 Studie bei Herzinsuffizienz: signifikante Reduktion 1 Studie bei CFS: keine signifikante Reduktion 1 Studie bei MS: signifikante Reduktion 1 Studie bei Brustkrebs: keine signifikante Reduktion Geringer Effekt bei Gesunden Methodologisch bessere und größere Studien werden gebraucht	
Merlo 2015	Schweiz	Querschnittstudie	1682 Patienten	P Primary Care Patients, bei denen sowieso eine Blutuntersuchung erfolgte E Vitamin D Mangel C O Häufigkeit, Zusammenhang zu Fatigue, muskuloskeletale Symptome	Patienten mit Vitamin D Defizit gaben nicht mehr Fatigue an	Evidenzlevel **3** -Selektionsbias, nur Patienten bei denen aus anderen Grund Blut abgenommen wurde, wurden eingeschlossen, <50 schon als Defizit gewertet, relativ gesunde Patienten eingeschlossen

Mücke 2016	Deutschland	Systematisches Review von RCTs	4696 Teilnehmer 45 Studien	P: Erwachsene palliative Patienten I: pharmakologische Behandlung C:placeob, nicht-pharamkologische Therapie, usual care, application of 2 drugs? O: Fatigue	Keine ausreichende Evidenz für spezielles Präparat gegen Fatigue bei palliativen Patienten Meisten Studien gaben einen Benefit der Therapie an, z.B. Methlyphenidat zeigte kleinen Effekt bei Fatigue bei Krebs (nur 2 Studien)	Evidenzlevel formal **1a** -meisten eingeschlossene Studien nur sehr klein +sehr umfangreich, gute Methodologie starke Heterogenität
Müller 2019	Großbritannien	Nicht-systematisches Review		Neuroanatomische Grundlagen von verschiedenen Fatigueformen	Kein relevantes Outcome in Bezug auf die Müdigkeits LL	
Nakagawa 2016	Japan	Querschnittstudie	883 Teilnehmer	P Gesunde E MRT-Befunde der Basalganglien und präfrontralen Cortex C O: Fatigue und Motivation	Veränderungen in der Struktur der Basalganglien bei Fatigue	Evidenzlevel **4** -keine Angaben zu Einschlusskriterien, zu genauen Studienablauf
Nowak 2019	Schweiz	Consensus Study Delphi Study	unklar	P: Eisendefizit O: Konsens von Expertenmeinungen	Eisendefizit kann exercise intolerance verursachen Eisendefizit sollte bei symptomatischen Patienten ohne Anämie oral ausgeglichen werden Cut-off für Ferretin <30µg/l	Evidenzlevel **5** -einbezogene Studien werden nicht erwähnt, Studien wurden vorausgewählt, kein critical appraisal +sehr umfangreicher Prozess, viele Experten aus unterschiedlichen Bereichen
Oh B 2016	Korea	RCT	168 Teilnehmer	P: Patienten mit fatigue und erhöhten Leberwerten und/oder Fettleber	Sehr schwache Evidenz dafür, dass URSA-S Fatigue nach eine Gabe von 8 Wochen in Patienten	Evidenzlevel **5** (aufgrund methodischer Mängel des RCTs)

				I: URSA-S C: Placebo O: Fatigue (CIS und VAS score) URSA-S=ursodeoxycholic acid+thiamine nitrate+riboflavin	mit abnormer Leberfunktion verbessern kann Deutlicher Rückgang von Fatigue in Placebo und Therapiegruppe CIS-Verbesserung (bis auf unter 76 Punkte) 80% in Therapiegruppe und 46% in Placebogruppe nach 8 Wochen, statistische signifikanter Unterschied nach 8 Wochen zwischen Placebo- und Therapiegruppe Mean change von FAS nach 8 Wochen -25,44 +/-18,57 in Therapiegruppe -16,59+/-17,29 in Placebogruppe da Population nicht auf deutsche Hausarztpraxis übertragbar ist und wegen methodischer Mängel nur sehr eingeschränkt	-von Pharamunternehmen gesponsert eingeschlossen, wenn Fatigue erst für einen Monat, zahlreiche chronische Erkrankungen ausgeschlossen, junge Teilnehmer, mehr Männer → Teilnehmer nicht repräsentativ, nichts zu Allocation concealment, kein intention to treat, Investigator entschied ob Teilnahme anhand von Befunden,
Oh S 2016	Korea	Beobachtungsstudie	152 Teilnehmer	P: Fatigue unbekannter Ursache I: exercise C:keine Kontrollgruppe O: Fatigue Schwere (FSS, BFI)	Kein Anstieg von Training durch Intervention, daher keine Aussage zum Einfluss von Training auf Fatigue möglich	-Patienten, die Fatigue Klinik besuchten, wurden eingeschlossen, Selektionsbias, keine klare Intervention teils auch zunächst Ruhe als Interven-

						tion, unklar ob tatsächlich exercise als Intervention, kein standardisiertes Programm EL **4**
Omura 2018	Japan	Beobachtungsstudie	843 Patienten	P: Patienten, die sich erstmalig in GP Klinik vorstellen E: verschiedene Beschwerden (darunter auch Fatigue) C: gesunde Kontrolle O: Biomarker	Volltext nicht zu öffnen Im Abstract keine Angabe zu Biomarker bei Fatigue	Volltext nicht zu öffnen, scheint aber auch nicht sehr relevant zu sein
Pahlavani 2020	Iran	Querschnittstudie	535 Teilnehmer	P: Jugendliche Mädchen E: Diätetischer Ansatz zum Stopp von Hypertension C: O: Tagesschkäfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale)	Bei DASH-Diät weniger Tagessschläfrigkeit Inverse Korrelation DASH-Diät und Epworth Sleepiness Scale (β= −0.12; P=0.005), nach Adjusitierung für Confounder (β= −0.08 P=0.04). Diätmodifikation könnten Tagesschläfrigkeit vermindern	Evidenzlevel **4** -Patienten mit DASH-Diät waren jünger und weniger depressiv, potentieller Confounder, haben aber nach Adjustierung noch signifikante Effekte, haben aber viele Faktoren nicht angegegeben (z.B. Tagesrhythmus, Gwewicht) +Random Cluster Sample
Panagioti 2017	Großbritannien	Systematisches Review, Metanalyse	1550 Teilnehmer 19 Studien	P: Ärzte I: Interventionen um Burn-Out zu reduzieren C: jede Art von Kontrolle O: Burn-Out	Gepoolt zeigten alle Interventionen eine leichte Reduktion von Burn-out, Interventionen im Bereich der Organisation zeigten größeren Effekt, als Interventionen die auf den einzelnen Arzt abzielten, Interventio-	-gray literature ausgeschlossen, title abstract screening nur durch einen +sehr umfangreiche Suche, nach PRISMA, gab vorher Protokoll betrifft Burnout, nicht Müdigkeit

					nen in Primärversorgung größeren Effekt als in Sekundärversorgung	
Park 2020	Korea	RCT	45 Frauen	P: postmenopausale Frauen I: Schisandra chinensis Extrakt C: O: Quadriceps-Muskelstärke, Laktat in Ruhe	Kein Ergebnis zur Müdigkeit	
Peeters 2020	Niederlande	Querschnittstudie	59 Patienten	P Patienten mit Gliom E: Symptome 12 Monate vor Diagnosestellung C O	Fatigue (58%) und mentale Müdigkeit (51%) einer der häufigsten Symptome 12 Monate vor Diagnose eines Glioms, nur 44% waren mit Beschwerden beim GP	Evidenzlevel **4** -Gefahr von Recallbias, multiples Testen nach 30 Symptomen wurde gefragt, 12 Monate nach Diagnosestellung gefragt, viele zu dem Zeitpunkt wahrscheinlich schon verstorben, Selektionsbias
Persson 2017	Schweden	Querschnittsstudie	1355 Teilnehmer	P: Gesunde Arbeitende I: KEDS, s-ED zum Screening nach Exhaustion disorder R: weitere Skalen/Fragebögen T	Positive Korrelation der neuen Screening-Instrumente mit Burn-Out	-junge gesunde Stichprobe, sehr viele Fragebögen gleichzeitig ausgefüllt erfasst Burnout, nicht primär Müdigkeit
Petersen 2019	Dänemark		1590 Teilnehmer	Präsentation und Entwicklung eines Research Interview for Functional Somatic Disorder (RIFD) = semistrukturiertes Interview für Studien	Kein relevantes Ergebnis in Bezug auf Müdigkeitsleitlinie	

Petrovsky 2020	USA	Beobachtungsstudie	470 Teilnehmer	P: Ältere, die long-term services und Pflege erhalten E: verschiedene Covariaten O: Tageschläfrigkeit (Epworth Scale)	Zugehörigkeitsgefühl, mehr depressive Symptome waren mit geringeren Anstieg von Tagesmüdigkeit assoziiert, hoher BMI, Männer hatten häufiger Tagesmüdigkeit Zugehörigkeitsgefühl (geliebt fühlen, von Nutzen sein) ist mit geringerer Tagesmüdigkeit bei Älteren assoziert	-sekundäre Analyse, unklar ob vorher spezifiziert, Covariaten nur am Anfang erhoben. Sehr viele Covariaten analysiert, keine objektive Messung von z.B. Schlafdauer +über 24 Monate erhoben downgrade **2b**
Pratt 2016	Australien (Erstautor)	Systematisches Review von RCTs und Beobachtungsstudien	20 Studien 8470 Teilnehmer	P: Ferretin <16 ohne Anämie I Eisensupplementation C unterschiedliche O: verschiedene Outcomes (Herzfrequenz, psychomotorische Entwicklung, Schwangerschaftsoutcome …)	Exercise Toleranz niedriger wenn Ferrtin niedrig ist ohne Anämie Kein spezielles Outcome zu Fatigue	-unklar wie Risk of bias bewertet, überhaupt unklarer Risk of bias, downgrade **2a**
Reed 2018	Australien	RCT	254 Teilnehmer	P: Menschen mit multiplen chronischen Krankheiten, älter 60 I: chronic disease self managment program C: Gesundheitsinformation und regelmäßiger Arztkontakt O: selbstbewerteter Gesundheitszustand. 2° auch Fatigue	Kein Unterschied des selbstbewerteten Gesundheitszustands zwischen den beiden Gruppen, chronic disease self managment program zeigte keine Einfluss auf Fatigue	-mehr Frauen, wenig “sehr Alte”, meisten werteten sich schon zu Beginn als relativ gesund +concealed allocation, blinding, intention-to-treat-analysis sekundärer Endpunkt, daher downgrade auf **2b**

Rhodes 2018	USA	qualitativ	30 Teilnehmer	P: Medikamenten-/Drogenabhängige Frauen O: Gründe/Umstände für Entzugstherapie	Kein spezielles Outcome in Hinblick auf MüdigkeitsLL	
Rieger 2018		Protokoll für ein Review				bei Pubmed noch keine Veröffentlichung der Studie zum Protokoll gefunden
Rigamonti 2019	Italien	Interventionsstudie	684 Teilnehmer	P: Übergewichtige I: stationäres Abnehmprogramm (Kalorienreduktion, Bildung, Bewegung, psychischen Support) C: keine O: biochemische Parameter, Fatigue (Fatigue Severity Scale)	Hochsignifikante Reduktion des FSS nach Abnehmprogramm ΔFSS score (%) >60: 16.4 ± 18.5 60-69: 16.6 ± 18.3 >70: 15.8 ± 18.9 Unterscheid vor und nach Intervention p<0.01 Multidisziplinäres Gewichtsreduktions- Programm führt zu einer Abnahme von Fatigue bei stark Übergewichtigen	Evidenzlevel **2b** -keine soziodemographische Charaktersitiken angegeben, kein blinding, keine Kontrollgruppe, umfangreiches Programm, schwer hieraus eine konkrete praktische Empfehlung abzuleiten
Salomonsson 2020	Schweden	RCT	211 Teilnehmer	Sekundäranalyse von unterer Studie der Stressgruppe	Kein relevantes Outcome in Bezug auf Müdigkeit	-Sekundäranalyse, nicht klar ob vorher spezifiziert downgrade 2b
Salomonsson 2018	Schweden	RCT	396 Teilnehmer	P: psychische Erkrankung (Erschöpfung, Ängste, Schlafstörung, …) I: cognitive Therapie 1. Alle self-guided 2. Non responder:	Nach 6/12 Monten ähnliche Recovery unabhängig ob self-guided kognitive Therapie oder face to face, stufenweise Therapie führt zur Reduktion	Primärstudie zu oberer -meisten Anpassungsstörung und nicht Fatigue downgrade **2b** wegen indirectness

				Weiter self-gudied Oder face to face O: Remission		
Sjödin 2020	Schweden	RCT (crossover)	24 Teilnehmer	P: gesunde normalgewichtige Frauen I:ketogenic low-carbohydrate high fat diet C: National Food Agency recommended diet O: muscle fatigue (Händdruckkraft und Time to Fatigue beim Händedruck), Exercise Test	Teilnehmer gaben Muskelschwäche und allgemeine Schwäche an, wenn sie nach ketogener Diät aßen	Evidenzlevel **2b** -viele drop-outs (7 von 24), kein intention to treat, außerdem konnten nicht alle Teilnehmer alle Untersuchungen zum Outcome machen, Studienpopulation nicht mit Patienten in der Hausarztpraxis vergleichbar, Teilnehmer studieren selbst Ernährungswissenschaften Sekundäranalyse unklar ob vorformuliert
Smith 2016					Nicht relevant in Bezug auf MüdigkeitsLL	
Snyder 2016	USA	RCT	790 Teilnehmer	P: Männer, älter 65, Testosteron <275ng/dl, Symptome wie bei Hypoandrogenismus I: Testosterongel C: Placebo O: sexuelle Aktivität, Laufdistanz, FACIT fatigue scale	Sehr viele unterschiedliche Scales zur Messung der Vitalität verwendet Hauptoutcome: Kein signifikanter Unterschied der Gruppen im FACIT-fatigue score Aber kleinere Unterschiede in weiteren Scales:	Evidenzlevel **2b** -auch Funding von Testosteron-Company, Autoren scheinen Ergebnisse schon fast zu Gunsten von Testosteron zu interpretieren, keine Adjustierung an multiples Testen, obwohl sehr viele unterschiedliche

					SF-36 vitality score: 2,41 (0,31-4,4; p:0,03) PANAS postive affect score: 0,47 (0,02-0,92; p: 0,04) PANAS negative affect score: -0,49 (-0,79—0,19; p:<0,001) PHQ-9: -0,72 (-1,2—0,23; p: 0,004) Trend Anstieg im FACIT score abhnängig von Testosteron-Konzentration Anstieg im FACIT score beim Poolen von Teilnehmern aus anderen Gruppen 2 Fälle von Prostata-CA in Testosterongruppe, 1 Fall in Placebogruppe Kein signifikanter Benefit in Bezug auf Vitalität durch Testosterongabe gemessen mit FACIT score, aber Testosterongabe war mit kleineren positiven Effekt in Bezug auf depressive Symptome assoziiert	Outcomes mit vielen unterschiedlichen Scores gemessen wurde +doppelt-verblindet

					(fraglich ob überhaupt verwertbar wegen großer Zahl an verwendeten Scales)	
Stynen 2017	Dänemark	Beobachtungsstudie (Querschnitt, Längsschnitt)	2080 Teilnehmer	P. Vollzeit Arbeitende, 18-65 Jahre E: arbeitsbezogene und individuelle Faktoren O: Wille sich berenten zu lassen	Fast alle Resourcen (z.B. empfundene Gesundheit, Unterstützung zur beruflichen Entwicklung, Unterstützung durch Mitarbeiter) waren mit weniger Fatigue assoziert Fatigue war mit häufigeren Rentenbegehren assoziert Individuelle und Berufsassoziierte Faktoren haben einen Einfluss auf Fatigue und Einstellungen zur Berentung	Evidenzlevel **2c** -Follow-up nur für 4 Jahre, nur wenig Jüngere +Einschluss aus unterschiedlichen Firmen, akzeptables drop-out (80%follow-up)
Vader 2019		qualitativ	16 Teilnehmer	P: Menschen mit chronischen Schmerzen O: Hindernisse und Unterstützungsformen für körperliche Aktivität	Fatigue wurde häufig berichtet Kein relevantes Outcome in Bezug auf Müdigkeit	
Vugts 2018	Dänemark	Kontrollierte Studie und qualitativ	329 Teilnehmer	P: Menschen mit chronischen Schmerzen und/oder Fatigue I: +serious gaming (mindfulness-based) C: nur Rehaprogramm	Nur >75% in Interventionsgruppe haben überhaupt serious game gespielt Verbesserung von Fatigue gemessen anhand CIS in beiden Gruppen,	-nur an einer Rehaklinik durchgeführt, keine Randomisierung, keine Stratifizierung, keine Verblindung **2b**

				O: Schmerz, Fatigue	hierbei kaum Effekt durch serious game	
Wallensten 2016	Schweden	Beobachtungsstudie	105 Teilnehmer	P: Frauen E: Frauen mit Erschöpfung durch chronischen Stress C: gesunde Frauen O: Biomarker: VEGF, EGF and MCP-1	VEGF und EGF am Zeitpunkt der ersten Abnahme signifikant höher, kein Unterscheid bei MVP-1 Deutliche Abnahme von VEGF und EGF an den nächsten Abnahmezeitpunkten (12 Monate, 24 Monate), aber weiterhin signifikant höher im Vergleich zu gesunden Kontrollen Spiegel von VEGF und EGF war bei Patienten mit Erschöpfungssyndrom höher	Evidenzlevel **2c** -Frauen 28-55, Ausschluss von Menschen mit anderen chronischen Erkrankungen, gesunde Kontrollen wurden erst 5 Jahre später rekrutiert, in Expositionsgruppe wurden zu mehreren Zeitpunkten Blutproben genommen, bei Gesunden nur einmalig, Unterschiede in der Probenabnahme und -analyse zwischen E und C, viele Faktoren nicht bekannt (z.B. Rauchen)
Westendorp 2017		Beobachtungsstudie	172 Teilnehmer	P. Heranwachsende (10-20 Jahre) mit chronischen Schmerzen/Fatigue in einem stationären Rehaprogramm E Faktoren O: erfolgreiche Behandlung	Fast 50% hatten erfolgreiche Behandlung Abnahme von Fatigue nach stationärer Reha gemessen mit VAS -36,7 (-42-31,4) Hohes Level an Fatigue, passiver coping-style und männliches Geschlecht waren mit höherer erfolgreichen Therapie assoziiert	Evidenzlevel **2c** -überraschend hohe Zahl an Recovery, keine Kontrollgruppe

Leaviss 2020	UK	Health Technology Assesemnt, SR, Metaanalyse	59 Studien, 9077 Teilnehmer	PICO: P: Menschen mit medically unexplained symptoms in primary care I: behavioral modification invervention C:medication, usual care O: clincal und cost effectiveness	Hauptergebnisse: 14 Studien gaben Fatigue als Outcome an, 12 Studien schlossen Patienten mit chronischer Fatigue ein Benefit von Verhaltenstherapie im Vergleich zur Kontrollgruppe in Bezug auf Müdigkeit Am Ende der Therapie: low-intensity cognitive–behavioural therapy (CBTLI) SMD 0.72 (95% CrI 0.27 to 1.21) relaxation/stretching/social support/emotional support SMD 0.87 (95% CrI 0.20 to 1.55) graded activity SMD 0.51 (95% CrI 0.14 to 0.93) multimodal SMD 0.52 (95% CrI 0.14 to 0.92)] nach kurzen follow-up positive Effekte CBTLI SMD 0.62 (95% CrI 0.11 to 1.14), relaxation/stretching/social support/emotional support SMD 0.51 (95% CrI 0.06 to 1.00)]	- teils Suche auf UK beschränkt, Heterogenität + äußerst umfangreich, vom National Institute of Health Research, moderater Risk of Bias

Somatische Erkrankungen Bearbeitung Horneber und Evidenzbewertung durch Nicole Lindner

Study	Aim	Type of study	Participants	Results (related to fatigue)	Stärken/ Schwächen, Evidenzlevel
Barlas 2020	To examine the relationship between self-reported fatigue and the incidence of stroke in a general population	Prospective Population-Based Study	15 654 men and women aged 39 to 79 years	Participants who reported the highest level of fatigue (quartile 4) were more likely to be women, to be multimorbid, and to perceive their health as fair or poor. We observed ≈50% relative risk increase in stroke risk (hazard ratio, 1.49 [95% CI, 1.29-1.71]) in those who reported the highest level of fatigue compared with those who reported the lowest level of fatigue (Q4 versus Q1). This relationship remained unaltered regardless of anemia status, the presence or absence of chronic bronchitis, thyroid dysfunction, or depression.	+ long follow-up (10 years), big cohort (nearly 16,000 people), use of SF-36, controlled for many confounders - stroke only assessed via ICD codes on death certificates and hospital data, fatigue only measured at baseline, exclusion of missing data Evidenzlevel: **2b**
Bartoszek 2020	To investigate COVID-19 pandemic-related stress and experience frequently prevalent anxiety	Observational study	471 subjects (85.6% female)	Women had higher mean scores of depression, loneliness, and daily life fatigue and more often than males started exercising. People living alone had higher scores of loneliness and daily life fatigue compared to those living with someone.	Na

Behringer 2016	To examine the impact that severe fatigue (sFA) might have on patients' treatment outcome and social reintegration	Review of the German Hodgkin Study Group's clinical trials (HD13, HD14, and HD15)	4,529 patients	Baseline sFA was associated with significantly impaired progression-free survival and a trend to impaired overall survival. Our analysis revealed a significant negative association of sFA and employment in survivors: 5 years after therapy, 51% and 63% of female and male survivors, respectively, with sFA were working or in professional education, compared with 78% and 90% without sFA, respectively (P < .001 adjusted for age, sex, stage, baseline employment status, and treatment outcome). sFA was also associated with financial problems and the number of visits to a general practitioner and medical specialists.	Na
Belyaev 2016	To give an overview of the current knowledge regarding EMF-related health risks and to provide recommendations for the diagnosis, treatment and accessibility measures of EHS	Guideline	-	No fatigue-related recommendations	Na

Brandenbarg 208	To examine whether physical activity could reduce fatigue among survivors of colorectal cancer.	Systematic review	Seven studies were included, five were randomized controlled trials, and two were cohort studies	A meta-analysis of the randomized controlled trials, which comprised 630 survivors in total, failed to show that physical activity had a significant effect on fatigue (standardized mean difference = 0.21 (- 0.07 to 0.49)); however, reduced levels of fatigue were observed in all studies. The results for the cohort studies were inconclusive: one showed that increasing levels of physical activity were significantly associated with decreasing levels of fatigue; the other showed that decreasing levels of fatigue were not associated with increasing levels of physical activity. Based on the data reviewed, we cannot draw definitive conclusions about the effects of physical activity on fatigue. None of the included studies were performed among fatigued survivors of colorectal cancer.	Na
Buffart 2018	To investigate the moderator effects of baseline values on the exercise outcomes of fatigue, aerobic fitness, muscle strength, quality of life (QoL), and self-reported physical function (PF) in cancer patients during and post-treatmen´t.	Individual Patient Data Meta-Analysis	?	For fatigue and PF, interventions during and post-treatment should target patients with high fatigue and low PF. During treatment, patients experience benefit for muscle strength and QoL regardless of baseline values; however, only patients with low baseline values benefit post-treatment. For aerobic fitness, patients with low baseline values do not appear to benefit from exercise during treatment.	Na
Cheng 2020	To review the evidence-base of treatments for COVID-19 in the outpatient setting	Review		No fatigue-related recommendations	Na

Coe 2018	To estimate the effect of a clearly defined exercise prescription on general physical activity levels, fatigue, sleep, and quality of life in Parkinson's disease	RCT	?	There was no impact on self-reported fatigue or sleep	+physical activity recorded with fitness-tracker, single-blind - small groups (intervention: 29 participants, control: 36 participants), subanalysis of bigger RCT, only adherent participants were included, no validated tool to assess fatigue and sleep Evidenzlevel: 1a, downgrade **2a**

Conley 2016	To examine the effect of modafinil on depression of modafinil for fatigue in cancer patients (the primary aim is to elucidate factors that contributed to the effectiveness of modafinil in the parent trial)	Secondary data analysis of a randomized clinical trial	?	Modafinil did not have a significant effect on depression, even for those patients with severe fatigue. However, for subjects with severe fatigue (BFI ≥7), those receiving modafinil had lower depression scores than did control subjects. Modafinil significantly moderated the relationship between baseline fatigue and CES-D total scores (P = 0.04) and was marginally significant as a moderator for the relationship between baseline fatigue and Profile of Mood States depression-dejection subscale scores (P = 0.07). Modafinil also significantly moderated the relationship between baseline fatigue and CES-D positive affect subscale scores (P = 0.003), but not CES-D somatic, negative affect, or interpersonal subscale scores. Modafinil differentially impacts depression based on a patient's level of fatigue and reduced depressive symptoms only in those with extreme fatigue. This effect may be driven by increases in positive affective symptoms. These results have significant implications for intervention; in patients with high levels of fatigue, modafinil might also reduce depression. Future randomized clinical trials are needed to confirm these results.	Na
Coughlin 2019	To examine whether home-based physical activity interventions are effective in improving physical activity and other outcomes among breast cancer patients who are undergoing primary therapy.	Systematic review	15 studies, 4 pre/post-test trials, 10 randomized controlled trials, one observational study	Results from studies published to date indicate that among women receiving primary breast cancer therapy, home-based physical activity programs have positive effects on physical functioning and symptoms such as fatigue.	- search only in 2 databases, limited search strategy, screening only by 1 person, only English studies Evidenzlevel: **2a**

Disanto 2018	To identify prodromal symptoms of MS in primary care settings	Nested case-control study	10,204 incident MS 39,448 controls	MS patients had significantly higher risk of presenting up to 10 years prior to index date with gastric, intestinal, urinary, and anorectal disturbances, anxiety, depression, insomnia, fatigue, headache, and various types of pain. MS risk progressively increased with each additional symptom presented (0-2 years: OR = 1.51, 95% CI = 1.47-1.55, $p < 0.001$; 2-5 years: OR = 1.29, 95% CI = 1.25-1.33, $p < 0.001$; 5-10 years: OR = 1.20, 95% CI = 1.15-1.26, $p < 0.001$)	+ long follow-up (10 years), large sample size - looked for a range of different symptoms, it was only searched for the code fatigue in routinely collected data, risk of MS misdiagnosis Evidenzlevel: **2b**
Dures 2020	To review the research evidence for non-pharmacological interventions to reduce fatigue severity and impact and to introduce some key practical tools and techniques	Review	?	Fatigue is highly prevalent in inflammatory arthritis, and people living with the symptom have described it as overwhelming and a challenge to manage. We start by presenting qualitative evidence from people living with fatigue, including the physical, cognitive and emotional nature of the symptom and its impact on daily life. This is followed by discussion of current conceptual models of mechanisms and factors that may cause and maintain fatigue, within and between individuals. We then address the issue of fatigue measurement and modes of assessment, which is an integral aspect of management and evaluating support provision. This leads to a review of the research evidence for non-pharmacological interventions to reduce fatigue severity and impact. Finally, we consider implementation of this evidence in clinical practice and we introduce some key practical tools and techniques.	Na

Edwards 2017	To conduct a systematic review of the current literature pertaining to exercise training in individuals with multiple sclerosis (MS) with severe mobility disability	Systematic review	18 studies	Two of five studies examining conventional resistance exercise training reported significant improvements in physical fitness, physical function, and/or symptomatic and participatory outcomes. Nine of 13 studies examining adapted exercise training reported significant improvements in disability, physical fitness, physical function, and/or symptomatic and participatory outcomes.	+ search in 4 databases - limited to English studies Evidenzlevel: **2a**
Eliassen 2017	To describe individual symptoms and general function in erythema migrans (EM) patients at time of diagnosis and one year after treatment	Prospective study with 1-year follow up after treatment	188 patients	Mild symptoms were common, reported by 84.9% at baseline and by 85.6% at follow-up. At baseline, patients reported a mean of 5.4 symptoms, compared with 6.2 after one year Severely bothersome symptoms and severely impaired general function were rare Tiredness was the most reported symptom both at baseline and at follow-up	+ setting in primary care - only 1 year follow-up, 26% loss of follow-up, no control group without EM, participants were asked for a range of different symptoms, no serological confirmation Evidenzlevel: **1b**
Eng 2018	To assess predictors of change physical activity (PA) levels among cancer survivors	Cross-sectional study	1003 patients,	Common reported barriers to PA included fatigue, lacking motivation, and being too busy	Na

Enns 2018	To evaluate the association between pain, fatigue, depression and anxiety and work impairment in four patient populations	Cross-sectional study	Patients with multiple sclerosis (n = 255), inflammatory bowel disease (n = 248, rheumatoid arthritis (n = 154) and depression/anxiety (n = 307)	Each of pain, depression symptoms, anxiety symptoms, and fatigue individually showed significant associations with work absenteeism, presenteeism, and general activity impairment (quantile regression standardized estimates ranging from 0.3 to 1.0). When the distress variables were entered concurrently into the regression models, fatigue was a significant predictor of work and activity impairment in all models (quantile regression standardized estimates ranging from 0.2 to 0.5).	+ use of validated tools, evaluation of 4 specified symptoms - use of fatigue-impact scale instead of symptom-focused measure Evidenzlevel: **3**

Feldthusen 2016	To describe monthly and seasonal variations in fatigue, in persons with rheumatoid arthritis (RA) of working age	Longitudinal study	65 participants	The mean ± SD of fatigue rated on the VAS was 51 ± 13, indicating substantial fatigue. Analysis of monthly variation showed statistically significant variation in fatigue ratings concerning VAS fatigue score ($p < 0.01$) as well as the BRAF-MDQ total score and Living, Cognition ($p < 0.001$), and Physical ($p < 0.05$) sub-scores, but not the BRAF-MDQ Emotional sub-score. The greatest variations were seen from January to September, with higher fatigue ratings in January. The changes in VAS fatigue scores over time were considered to be of clinical importance. Analysis of seasonal variation revealed a statistically significant seasonal variation in fatigue levels, with higher fatigue values during the winter as measured by VAS fatigue score ($p < 0.01$) as well as BRAF-MDQ total score ($p < 0.01$) and Physical and Living sub-scores (both $p < 0.01$). The greatest variation was seen between winter and autumn for VAS fatigue and between winter and summer for BRAF-MDQ total score and Physical and Living sub-scores. There were no statistical differences in fatigue levels, monthly or seasonal, between sexes or age groups. The majority of rating scales used in this study showed fluctuations in fatigue, general and physical fatigue being significantly greater during the winter.	+ validated tool to asses fatigue - relatively small sample size, not in primary care, unclear if results can be transferred to Germany Evidenzlevel: **2b**

Fiest 2016	To understand the association of comorbidity with the presence of fatigue or fatigue changes over time in people with multiple sclerosis (MS)	Longitudinal study	949 participants	The incidence of fatigue during the study was 38.8%. The prevalence of fatigue was greater in those who were older (P = .0004), had a longer time since symptom onset (P = .005), and had greater disability (P < .0001). After adjustment, depression (odds ratio [OR], 2.58; 95% confidence interval [CI], 2.03-3.27), irritable bowel syndrome (OR, 1.71; 95% CI, 1.18-2.48), migraine (OR, 1.69; 95% CI, 1.27-2.27), and anxiety (OR, 1.57; 95% CI, 1.15-2.16) were independently associated with fatigue that persisted during the study. There was also an individual-level effect of depression on worsening fatigue (OR, 1.49; 95% CI, 1.08-2.07). Comorbidity is associated with fatigue in MS. Depression is associated with fatigue and with increased risk of worsening fatigue over 2 years. However, other comorbid conditions commonly associated with MS are also associated with persistent fatigue, even after accounting for depression.	Na
Gandhi 2020	To investigate the effects of a pedometer-based exercise program for patients with breast receiving chemotherapy	non-randomized controlled trial	22 patients	At the end of 7 weeks intervention, functional capacity, quality of life and skeletal mass were found to have improved with statistical significance, while the fatigue and changes in total fat did improve but were not statistically significant.	Na

Gernier 2020	To compare fatigue, quality of life (QoL), and anxiety between relapse-free cancer survivors 15 years after diagnosis and healthy controls	Cross-sectional study (population-based)	263 cancer survivors and 688 controls	In multivariable analyses, CS had higher general and mental fatigue than controls p = 0.04 and p = 0.02, respectively. No difference in QoL was observed between CS and controls. CS were more anxious than controls (p < 0.01). Anxiety was associated with general fatigue (p < 0.0001) and mental fatigue (p < 0.0001).	Na
Gibbons 2018	To assess the effects of pharmacological and non-pharmacological interventions for fatigue in Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) (also known as motor neuron disease MND)	Systematic review	1 pharmacological study and 3 non-pharmacological studies with 86 participants	We found very low-quality evidence suggesting possible improvements in fatigue for modafinil treatment versus placebo (MD -11.00, 95% CI -23.08 to 1.08), respiratory exercise versus a sham intervention (MD -9.65, 95% CI -22.04 to 2.73), and rTMS versus sham rTMS (data not provided), which warrant further investigation to clarify the efficacy of these treatments for fatigue in ALS/MND. We found no clear improvements in fatigue for resistance exercise versus usual care (MD 0.20, 95% CI -10.98 to 11.38; very low-quality evidence). It is impossible to draw firm conclusions about the effectiveness of interventions to improve fatigue for people with ALS/MND as there are few randomised studies, and the quality of available evidence is very low.	+ extensive search strategy -low quality of included trials Evidenzlevel: 1a, downgrade auf **2a**

Goërtz 2019	To compare fatigue levels between subjects with and without COPD, and to investigate the relationship between fatigue, demographics, clinical features and disease severity	Cross-sectional study	1290 patients with COPD and 199 subjects without COPD	Patients with COPD had a higher mean fatigue score, and a higher proportion of severe fatigue (CIS-Fatigue score 35 ± 12 versus 21 ± 11 points, $p < 0.001$; 49 versus 10%, $p < 0.001$). Fatigue was significantly, but poorly, associated with the degree of airflow limitation [FEV1 (% predicted) Spearman correlation coefficient = -0.08, $p = 0.006$]. Severe fatigue is prevalent in half of the patients with COPD, and correlates poorly with the degree of airflow limitation.	+ use of validated tool to assess fatigue, large sample size - secondary analysis of 3 other trials, unclear if prespecified, not in primary care, but only small control group, control group not suffiently characterised, most of participants had advanced disease, data was not available for all patents, exclusion of most of the patients for multiple regression analysis Evidenzlevel: **3**
Golan 2016	To assess cognitive function in patients with Crohn's disease (CD)	Prospective observational study	105 patients	No fatigue-related data provided	Na
Hannaford 2020	To determine: i) the prevalence of 21 symptoms possibly indicative of breast, colorectal, lung or upper gastrointestinal cancer in the United Kingdom (UK)	Cross-sectional study	16,778 respondents	Unclear if fatigue-related data presented	Na
Hassanzadeh 2018	To compare the effects of relaxation techniques on fatigue in hemodialysis patients	Controlled stud (pre-post)	?	Results of the current study indicated significant differences in the mean of changes in fatigue scores before and after the intervention between the relaxation and aromatherapy groups, but the difference was insignificant in the control group.	Na

Herath 2016	To study the impact of obesity on chemotherapy-induced fatigue	Longitudinal study	47	Following chemotherapy, 53 % of the exercise group and 80 % of the non-exercise group displayed a worsening of their fatigue score. In patients with a BMI < 25, the fatigue score (FS) after chemotherapy was 27.6 in the exercise group versus 40.5 in the non-exercise group. In patients with a BMI > 25, the FS after chemotherapy was 25.96 in the exercise group versus 32.6 in the non-exercise group. Our study indicates a trend towards fatigue reduction with exercise even in patients who are overweight.	Na
Hiensch 2020a	To examine the Sense of Coherence (SOC) of patients participating in the randomized controlled 'Optimal Training for Women with Breast Cancer' (OptiTrain) study and assess how patient characteristics were associated with SOC. Secondary aims were to assess the association between SOC and patients' participation in this study and to determine whether SOC moderates the effect of the 16-week exercise intervention on fatigue, quality of life (QoL), and symptom burden in women with breast cancer undergoing chemotherapy	Retrospective analysis of trial data	240 patients	Women with strong SOC reported less fatigue, lower symptom burden, and higher QoL. Women with weak-normal SOC were significantly more likely to drop out from the OptiTrain study and tended to have slightly poorer exercise session attendance. Women with breast cancer and weaker SOC benefitted as much from the exercise intervention, in terms of fatigue and QoL, as those with stronger SOC (p(interaction) > 0.10).	Na

Hiensch 2020b	To examine if exercise alters systemic inflammation and and if this partially mediates the beneficial effects of exercise on fatigue	Secondary analysis of trial data	?	Overall, chemotherapy led to an increase in inflammation. The increase in IL-6 (pleiotropic cytokine) and CD8a (T-cell surface glycoprotein) was, however, significantly less pronounced following RT-HIIT compared to UC (-0.47 (95%CI -0.87;-0.07) and -0.28 (-0.57;0.004), respectively). Changes in IL-6 and CD8a significantly mediated the exercise effects on both general and physical fatigue by 32.0% and 27.7%, and 31.2% and 26.4%, respectively. No significant between-group differences in inflammatory markers at 16 weeks were found between AT-HIIT and UC. This study is the first showing that supervised RT-HIIT partially counteracted the increase in inflammation during chemotherapy, i.e. IL-6 and soluble CD8a, which resulted in lower fatigue levels post-intervention.	Na
Humphrys 2020	To explore patients' understanding, experience and presentation of symptoms before a diagnosis of oesophageal or gastric cancer	Cross-sectional study	321 patients	The most common symptom associated with oesophageal cancer was dysphagia (n = 66, 65%); for gastric cancer, fatigue or tiredness (n = 20, 80%) was the most common symptom.	Na

Inglis 2020	To examine the relationship of obesity to CRF	Cross-sectional study	105 breast cancer survivors	BMI was positively associated with CRF based on MFSI General (p = 0.020; 95% C.I. 0.024, 0.273) and MFSI Physical (p = 0.013; 95% C.I. 0.035, 0.298) subscales. TNF-α (p = 0.007; 95% C.I. 0.007, 0.044), and IL-6 (p = 0.020; 95% C.I. 0.006, 0.073) were elevated in the obese. Monounsaturated fatty acid levels (p = 0.047; 95% C.I. 0.000, 0.053) and the omega-6 to omega-3 fatty acid ratio were associated with obesity (p = 0.047; 95% C.I. 0.002, 0.322). Obese breast cancer survivors had greater levels of CRF, inflammatory markers and certain fatty acids. Inflammatory markers and fatty acids were not found to have any mediating or positive association with CRF variables in this analysis.	Na
Jefford 2017	To assess the quality of life (QoL) of survivors of breast, colorectal, or prostate cancer, non-Hodgkin lymphoma or melanoma 1, 3 and 5 years post-diagnosis	Cross-sectional study	?	Symptoms such as trouble sleeping, always feeling tired, trouble concentrating and fear of cancer recurrence persisted up to 5 years post-diagnosis.	Na
Juvet 2017	To assess the current knowledge regarding the efficacy of physical exercise with respect to fatigue and self-reported physical functioning in breast cancer	Systematic review	25 randomized controlled trials with 3418 breast cancer patients	We identified increase in physical functioning and a decrease in fatigue were observed after a physical exercise intervention, with an SMD of 0.27 (0.12, 0.41) and -0.32 (-0.49, - 0.14), respectively. There were slightly higher improvements in physical functioning and fatigue when the patients received the intervention after adjuvant breast cancer treatment. The 6-month follow-up data showed a small favourable difference for the physical exercise group for both physical functioning and fatigue.	Na

Katz 2018	To review epidemiological and laboratory research to better understand the etiology and risk factors for development and progression of post-infection fatigue (PIF)	Review (of prospective cohorts from the UK, Netherlands, Norway, USA, New Zealand and Australia)	9 cohorts closed to recruitment total over 3,000 participants	Preliminary analyses indicated that risk factors for non-recovery from PIF included lower physical fitness, female gender, severity of the acute sickness response, and autonomic dysfunction.	+ large sample size, different countries - small number of cases, preliminary results Evidenzlevel: **2b**
Kentson 2016	To determine the influence of selected physiological, psychological and situational factors on experience of fatigue, and functional limitations due to fatigue in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	Prospective observational study	101 patients with COPD and 34 control patients	Fatigue was more common in patients with COPD than in control patients (72% versus 56%, $p < 0.001$). Patients with COPD and fatigue had lower lung function, shorter 6MWD, more dyspnoea, anxiety and depressive symptoms, and worse health status compared with patients without fatigue (all $p < 0.01$). No differences were found for markers of systemic inflammation. In logistic regression, experience of fatigue was associated with depression [odds ratio (OR) 1.69, 95% confidence interval (CI) 1.28-2.25) and insomnia (OR 1.75, 95% CI 1.19-2.54). In linear regression models, depression, surfactant protein D and dyspnoea explained 35% (R(2)) of the variation in physical impact of fatigue. Current smoking and depression explained 33% (R(2)) of the cognitive impact of fatigue. Depression and surfactant protein D explained 48% (R(2)) of the psychosocial impact of fatigue.	Na

Khayeri 2016	To investigate the effect of Fordyce Happiness Model (FHM) on depression, stress, anxiety, and fatigue in MS patients	Controlled trial	?	Independent t-test indicated that total scores of stress, depression, and fatigue of the two groups were not significantly different before the intervention but were significantly different after the intervention (P<0.05).	+ use of validated tools - small sample size, secondary care, short follow-up geringe Sicherheit Evidenzlevel: **1b**
Kiltz 2016	To investigate the importance of aspects of health for patients with axial Spondylo Arthritis (axSpA) and to explore differences across different subgroups	Uncontrolled intervention study	199 patients	The highest relative importance was assigned to pain (14.2; 95% CI: 13.8, 14.6), sleep (10.3; 95% CI: 9.6, 11.0), being exhausted (9.6; 95% CI: 9.0, 10.3), standing (9.25; 95% CI: 8.5, 10.0) and motivation to do anything that requires physical effort (8.7; 95% CI: 8.1, 9.3). Differences between subgroups were small or in aspects with lower importance.	Na
Kim 2019	To examine the effects of a home-based exercise program on quality of life (QOL), psychological health, and the level of physical activity (PA) in colorectal cancer survivors	RCT	71 participants, 30 in the exercise group and 28 in the control group	The change in the QOL between the intervention and control groups was insignificant.	Na
Kim 2016	To compare the symptom burden of outpatients with cancer, either metastatic or localized disease, seen in a palliative care comanagement clinic	Cross-sectional study (retrospective)	205 patients	Patients with metastatic disease and localized disease had similar mean symptom burden and mean individual symptom intensity for all symptoms evaluated except for nausea, which was worse in patients with metastatic disease (3.4 versus 2.5, p=0.0028).	Na

Klafke 2019	To investigate the effects of a complex, nurse-led, supportive care intervention using Complementary and Integrative Medicine (CIM) on patients' quality of life (QoL) and associated patient-reported outcomes	RCT	126 patients in the IG and 125 in the CG	No group effects on QoL were found upon completion of CHT (estimate -1.04 [-4.89; 2.81]; P = 0.596), but there was a significant group difference in favor of the IG 6 months later (estimate 6.643 [1.65; 11.64]; P = 0.010). IG patients did also experience significant better emotional functioning (P = 0.007) and less fatigue (P = 0.027).	Na
Koutoukidis 2020	To assess the effects of exercise on fatigue in multiple myeloma survivors who had completed treatment at least 6 weeks ago, or were on maintenance only	Phase 2 Zelen trial	131 participants: intervention (n = 89) or usual care (n = 42)	There was no difference between groups in fatigue at 3 months (between-group mean difference: 1.6 [95% CI: -1.1-4.3]) or 6 months (0.3 [95% CI: -2.6-3.1]). Muscle strength improved at 3 months (8.4 kg [95% CI: 0.5-16.3]) and 6 months (10.8 kg [95% CI: 1.2-20.5]). Using per-protocol analysis, cardiovascular fitness improved at 3 months (+1.2 ml/kg/min [95% CI: 0.3-3.7]). In participants with clinical fatigue (n = 17), there was a trend towards less fatigue with exercise over 6 months (6.3 [95% CI: -0.6-13.3]).	Na
Kristoffersen 2017	To examine the prevalence of Excessive daytime sleepiness EDS among people with secondary chronic headaches	Cross-sectional study	30,000 persons aged 30-44 from the general population	No fatigue-related data presented (Almost one out of four subjects with secondary chronic headache reported EDS with no differences between the various secondary chronic headaches)	Na
Kröz 2015	To test several questionnaires as predictors for treatment responsiveness, along with the implementation of a multimodal therapy concept consisting of sleep, psycho-education, eurythmy, painting therapy and standard aerobic training	Observational study	31 breast cancer patients	We found a significant impact of Self-Regulation Scale (SRS) and the Internal Coherence Scale (ICS) at baseline on CFS-D at the end of the intervention. In conclusion, this study supports the hypothesis that the SRS or ICS measuring adaptive capacities could be more appropriate as outcome predictors than classical questionnaire measures in complex interventions studies.	Na

Kucharski 2019	To evaluate the impact of moderate-to-high intensity, aerobic and resistance exercise with person-centered guidance on fatigue, anxiety and depression, in older adults with rheumatoid arthritis (RA)	Observational study	74 participants	The subscales "physical fatigue" and "mental fatigue" in MFI-20 and symptoms of depression using HADS depression scale improved significantly at week 20 in the exercise group compared with the control group. Exercise did not influence global fatigue rated by VAS or subscales "reduced motivation", "reduced activity" and "general fatigue" in MFI-20.	+ high follow up rate, validated tool to assess fatigue -secondary analysis, unclear if pre-specified, secondary care, small sample size, fatigue rate at baseline was low, risk of selection bias, no data on sleep Evidenzlevel: **1b**
La Yusuf 2020	To determine whether fatigue, sleep disorders, anaemia or pain form part of the multiple sclerosis (MS) prodrome	population-based matched cohort study	MS cases/controls were assessed before the first demyelinating event (6863/31,865) or MS symptom onset (966/4534).	Fatigue (adj.OR: 3.37; 95% CI: 2.76-4.10), sleep disorders (adj.OR: 2.61; 95% CI: 2.34-2.91), anaemia (adj.OR: 1.53; 95% CI: 1.32-1.78) and pain (adj.OR: 2.15; 95% CI: 2.03-2.27) during the 5 years preceding the first demyelinating event were more frequent among cases, and physician visits increased for cases relative to controls. The association between MS and anaemia was greater for men; that between MS and pain increased with age.	+ large sample, use of validated algorithm - use of routine data (contact with health system necessary to document fatigue), cases were only MS diagnosis by a neurologist in MS clinic visit and at least 3 visits of clinic Evidenzlevel: **2b**
Lau 2016	To summarize current best evidence on acupuncture and related therapies for palliative cancer care	systematic review and meta-analysis was	13 RCT	Acupressure showed significant efficacy in reducing fatigue in lung cancer patients when compared with sham acupressure.	Na

Lawson 2018	To test the hypotheses: (i) comorbidities are associated with more severe symptoms and functional limitations and subsequently worse patient-rated health in heart failure, and (ii) these patterns of association differ among selected comorbidities	Cross-sectional study	10,575 HF patients	Associations of non-cardiovascular comorbidities with patient-rated health were explained by their associations with shortness of breath (diabetes, OR 1.17, 95% CI 1.03 to 1.32; chronic kidney disease [CKD, OR 1.23, 95% CI 1.10 to 1.38; chronic obstructive pulmonary disease [COPD], OR 95% CI 1.84, 1.62 to 2.10) and with fatigue (diabetes, OR 1.27, 95% CI 1.13 to 1.42; CKD, OR 1.24, 95% CI 1.12 to 1.38; COPD, OR 1.69, 95% CI 1.50 to 1.91). There were direct associations between all symptoms and patient-rated health, and indirect associations via functional limitations.	Na
Levkovich 2018	To examine the nature of the symptom cluster of emotional distress, fatigue, and cognitive difficulties in young and older breast cancer survivors and to assess the mediating role of subjective stress and coping strategies (emotional control and meaning-focused coping) in the association between age and symptom cluster	Cross-sectional study	170 participants	Older BCS (aged 60-82) reported lower levels of emotional distress (M = 0.87, SD = 0.87), fatigue (M = 3.85, SD = 2.38), and cognitive difficulties (M = 1.17, SD = 1.07) compared to the younger BCS (aged 24-59) (emotional distress M = 1.17, SD = 0.85, fatigue M = 5.02, SD = 2.32, and cognitive difficulties M = 1.66, SD = 1.23, p < .01-,05).	Na
Li 2019	To examine the collective effect of a symptom cluster (depression, anxiety, fatigue, and impaired sleep quality) at baseline on the quality of life (QOL) of patients with type 2 diabetes (T2DM) over time	Secondary analysis of trial data	302 patients	Unclear if fatigue-related data presented (Hierarchical cluster analysis identified 4 patient subgroups: all low severity, mild, moderate, and all high severity. There were significant differences in patients' QOL overall among the 4 subgroups. Compared with the all-low-severity subgroup, subgroups with higher severity of the 4 symptoms had poorer QOL across all 3 time points. QOL was most impacted by trait anxiety across the 3 time points)	Na

Mantri 2020	To understand how patients with Parkinson's disease (PD) describe fatigue	Qualitative study	Fifteen individuals participated in Phase 2 and 413 individuals completed Phase 3.	Fatigue was subdivided into three domains: cognitive, emotional, and physical. Nearly all individuals experienced more than one domain of fatigue. The most common themes included tiredness, lack of energy, and negative motivation.	+ mixed methods approach - partly exclusion of patients with dopamine agonist, recruitmend based on funding not on saturation, results only presented briefly, selection bias, no verification of diagnosis
Marrelli 2018	To describe the various neuromuscular changes associated with rheumatoid arthritis (RA) that can lead to alterations in both perceived and performance fatigue	Review	?	This review describes RA and the various neuromuscular changes associated with the disease that can lead to alterations in both perceived and performance fatigue. From there, we discuss fatigue and RA, how fatigue can be assessed, effects of exercise interventions on RA symptoms and fatigue, and recommendations for future studies investigating subjective and objective measures of fatigability.	Na
May 2017	To assess the cost-effectiveness of the 18-week physical activity during cancer treatment (PACT) intervention for patients with breast and colon cancer	Cost-effectiveness analyses (retrospective)	204 patients with breast cancer and 33 with colon cancer	No fatigue-related data presented	Na

Menting 2017	To investigate the prevalence, location and severity of pain, as well as its association with psychosocial and clinical variables and its impact on functional impairment in fatigued patients with type 1 diabetes	Cross-sectional study	120 patients	Pain was associated with diabetes duration, the number of complications, fatigue severity, depressive symptoms and functional impairment, but not with HbA1c or physical activity. Both pain (β=-0.31, t(117)=-3.39, p=0.001) and fatigue severity (β=0.18, t(117)=2.04, p=0.044) contributed to functional impairment. Pain was highly prevalent in fatigued patients with type 1 diabetes, although pain impact and severity were relatively low, and the location of some pain symptoms was similar to the location of those in the general population. As pain is related to fatigue and contributes independently to functional impairment, fatigue interventions should address pain.	Na
Miyamoto 2019	To provide an overview of fatigue management in primary Sjögren's syndrome (pSS) and discuss potential opportunities for future research	Review	?	Promising pharmacological treatments, such as rituximab, have failed in more stringent tests including randomized controlled trials (RCTs) and meta-analysis. While non-pharmacological interventions may be safer, less costly, and address other common comorbidities, to date only aerobic exercise seems to be effective at reducing fatigue in pSS.	Na

Mofid 2016	To evaluate the effectiveness of processed honey and royal jelly on the symptoms of CRF in cancer patients who are undergoing hormone therapy, chemotherapy, chemo-radiation, or radiotherapy	Comparative trial		METHODS: Fifty-two participants from the patients who visited the oncology clinic of Shohada-e-Tajrish hospital in Tehran (Iran) between May 2013 and August 2014 were selected and divided into two groups. The study group (26 patients) received processed honey and royal jelly, while the control group received pure honey. Both groups were instructed to consume their 5mL supplement twice daily for 4 weeks. Both groups were assessed at the beginning of the study, after 2 weeks, and then at the end of 4 weeks of treatment. Fatigue was measured using a visual analogue fatigue scale (VAFS) and fatigue severity scale (FSS). The results were compared between the two arms of study, and equality of probability distributions was assessed using a Kolmogorov-Smirnov test. RESULTS: The mean age of the 52 patients was 54.84. After two and four weeks of treatment with processed honey and royal jelly, VAFS and FSS due to treatment was better in the study group than in the control group, and the differences were statistically significant ($p<0.001$, $p<0.001$, respectively). CONCLUSION: To the best of our knowledge, our study provided support for the use of processed honey and royal jelly to ameliorate CRF. The positive results of this study warrant further studies in this field.	Na

Mohandas 2017	To provide a better perspective for the patients and the health professionals on how to manage and handle CRF for both mild and severe fatigue patients	Review		The authors have reviewed the current hypothesis and evidence of the detailed etiology of the CRF present in the literature for healthier management, directives, and strategies to improve the treatment of cancer-related fatigue. An algorithm has been blueprinted on screening, and management, of the CRF, and various kinds of effective treatments and assessment tools have been briefly studied and explained.	Na
Molvaer 2020	To compare reported level of bodily pain, overall and health-related quality of life (QoL), depression and fatigue in people with long-term type 1 diabetes vs. a comparison group without diabetes and to examine the associations of total bodily pain with QoL, depression, fatigue and glycaemic control in the diabetes group	Cross-sectional study	104 participants	The diabetes group reported higher levels of bodily (P = 0.003), shoulder and hand pain (P < 0.001) than the comparison group. In the diabetes group, bodily pain was associated with lower overall and diabetes-specific QoL [B (95% confidence intervals)]: 0.2 (0.1, 0.2) and 0.2 (0.1, 0.3); higher levels of depression -1.0 (-1.3, -0.7) and total fatigue -1.5 (-1.9, -1.2); and worse glycaemic control HbA(1c) (mmol/mol; %) -0.8 (-1.5, -0.1); -0.1 (-0.1, -0.01).	Na

Somatische Erkrankungen- Bearbeitung Maisel

Erstautor, Jahr	Land	Studiendesign	Patienten	Fragestellung der Studie	Outcome in Bezug auf Müdigkeit	Stärken / Schwächen Evidenzlevel (LoE)
Motl, 2015	k.A.	Neben anderen Aspekten der MS unsystemat. Zusammenfassung von 2 Metaanalysen zur Müdigkeit	1. Asano, 2014: a) 604 Patienten mit MS (Rehabilitation / medikamentöse Th). b) 233 Patienten mit MS (Bewegungs-training) / 662 (Selbst-Management-Schulung)	1. Asano: Therapievergleich beim Symptom Müdigkeit 2. Pilutti: Effekt auf Müdigkeit	1. Asano: a) Rehabilitation minimal besser als Medikamente (mittlere ES 0,07). b) Bewegungstraining (mittlere ES = 0,57) praktisch identisch mit Selbst-Management-Schulung (mittlere ES = 0,54)	Keine systematische Literaturanalyse, keine Angaben zur Methodik, zur Müdigkeitserfassung und zur internen u. externen Validität in den referierten Studien. Lediglich narrative

			2. Pilutti, 2013: 568 Patienten mit MS, Bewegungstraining		2. Pilutti: mittl. ES: 0,45	Studienzusammenfassung. LoE: **5**
Mugele, 2019	k.A.	Systematische Metaanalyse bis 0kt. 2018 (10 RCT und 2 CT)	448 Pat. mit Krebs (verschiedene Arten, verschiedene Stadien) in oder nach der Behandlung	245 HIIT, 69 MIE, 134 UC: Wirkung von mindestens 3-wöchigem, maximal 12-wöchigem aerobem hoch intensivem Intervalltraining (HIIT) / Standardtherapie (UC) / aerobes moderat-intensives Training (MIE, nur aftercare) auf Fitness, Laborwerte, Körpermaße, Lebensqualität, Müdigkeit. Erfassung durch spezifische Fragebogen und berichtete körperliche Aktivität	Wegen kleiner Fallzahl nur Kalkulation des VO_{2peak} sinnvoll: HIIT verglichen mit Standardtherapie: MD 3,73 (CI 95%: 2,07- 5,39); verglichen mit MIE: MD 1,36 (CI 95%: – 1,62- 4,35). Unter HIIT verglichen mit Standardtherapie signifikante Verbesserung der Krebs-assoziierten Müdigkeit	Suchbegriffe der Literatursuche aufgelistet, Bias-Bewertung durch 2 Autoren nach dem Cochrane-Risk-of-Bias-Assessment-Tool sowie dem ROBINS-I-Tool. Drop-out-Rate 4,9 - 9,9%. Keine Hinweise für wesentl. Beeinträchtigung der internen Validität, geringer risk of Bias LoE: **1a**
Müller, 2017	Patienten aus 4 niederländischen Kliniken	Prospektive Studie mit qualitativer u. quantitativer Datenerhebung	183 Pat. mit kolorektalem Karzinom, Durchschnittsalter 64,2 J., 60,7% männlich.	Subgruppen-Identifizierung unterschiedlicher Müdigkeitsverläufe und deren Zusammenhang mit der Störung persönlicher konkreter Alltagsziele und allgemeiner Lebensziele an 3 Zeitpunkten: kurz nach Diagnosestellung, 7 und 18 Monaten nach Diagnosestellung. Messinstrument: fatigue symptom subscale	4 unterschiedliche Müdigkeitsverläufe: anhaltende schwere Ermüdung (25,4%), moderate Ermüdung (56,1%), keine Ermüdung (13,8%) und sich rasch verbessernde Ermüdung (4,7 %). Ca. 30% der Pat. erleiden nach Diagnosestellung eine schwere Müdigkeit. Müdigkeit und konkrete Alltagszielbeeinflussung belasten langfristig und	Stichprobenverfahren nur teilweise beschrieben (unklar, ob die teilnehmenden 4 Kliniken repräsentativ sind). Kein Stichprobenvergleich zur Gesamtzahl kolorektaler Karzinompatienten. Keine intention-to-treat-Analyse (Drop-out, fehlendes Follow-up, fehlende Daten

				des cancer-specific EORTC QLQ-C30, Version 3	treten langfristig zusammen auf. Die Thematisierung der Alltags- (und Lebensziel) Beeinflussung des Pat. kann bei schwerer und anhaltender Müdigkeit u.U. hilfreich sein.	führten zum Studienausschluss). LoE = **3b**
Norbäck, 2017	Malaysia	Querschnittsstudie	462 Schüler aus 8 Schulen	Korrelation zwischen Schadstoffkonzentrationen in Klassenräumen und Symptomen des Sick-building-Syndroms (Augen-, Nase- und Rachen- und Gesichtshautsymptome sowie Kopfschmerzen, Müdigkeit und Übelkeit). Schadstoff-konzentrationsmessung in den Klassenräumen, Symptomer-fassung mittels Fragebogen unter Hilfe der Eltern.	Odds ratio für Müdigkeit und Konzentration in der Raumluft für NO2: 1,67 (1,12-2,47), Formaldehyd 3,31 (1,52-7,24), Xylene 1,37 (1,22-1,55)	Datenerhebung 2007, Publikation 2017. Studie nicht einzuschließen, da Alter der untersuchten Personen außerhalb des Zielbereichs der DEGAM-Leitlinie Müdigkeit: Schüler, Durchschnitts-alter 14 Jahre (14 -16). Große methodische Schwächen: Obwohl die NO_2-Konzentration innerhalb und außerhalb der Klassenräume gleich war, die Formaldehydkonzentration außerhalb höher war als innerhalb der Klassenzimmer, wird ein Zusammenhang zw. NO_2- bzw. Formaldehydkonzentration in den Klassenräumen und Müdigkeit postuliert.

						Symptomhäufigkeiten in Vergleichsgruppen werden nicht aufgeführt, Müdigkeitserfassung lediglich durch 1 Frage mit zusätzlicher Häufigkeitserfassung. (LoE: **4**)
Peng, 2019	Keine Einschränkungen	Systemat. Review und Metaanalyse in 8 Datenbanken vom 1.1.1980-30.6. 2018. 80 CTs oder Beobachtungsstudien insgesamt.	Patienten mit Lebererkrankungen im Endstadium	Prävalenz von Symptomen, Einstufung der Lebensqualität. Müdigkeitserfassung in einer Studie mit Fatigue Symptom Inventory (FSI), in der anderen Studie mittels selbstberichteter Fragen.	Müdigkeitsprävalenz 52-86%	Keine Angaben zu den Patientenzahlen und eventueller Begleitmedikation, nur 2 Studien zur Prävalenz von Müdigkeit. LoE: **2b**
Phillips, 2015	USA	Prospektive Beobachtungsstudie über 6 Monate	358 Patientinnen nach Brustkrebs	Zusammenhang zwischen mit Accelerometer gemessener körperlicher Aktivität, sitzender Zeit, Begleiterkrankungen sowie anderen Faktoren und gesundheitsbezogener Lebensqualität (HRQOL), Angst, Depression und dem Symptom Müdigkeit 6 Monate später. Online-Fragebogen: Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast (FACT-	Mäßig bis starke körperliche Aktivität ist positiv assoziiert mit gesundheitsbezogener Lebensqualität, negativ assoziiert mit Müdigkeitsdauer. Sitzend verbrachte Zeit ist positiv assoziiert mit Müdigkeitsdauer. Geringe körperliche Aktivität zeigt kaum Assoziationen zur Lebensqualität und Müdigkeit.	LoE: **2b**

				B), Hospital Anxiety and Depression Scale, Fatigue Symptom Inventory (FSI)		
Phillips, 2017	Sample aus ganz USA	Prospektive Kohortenstudie über 6 Monate	1477 Patientinnen nach abgeschlossener Brustkrebsbehandlung	Korreliert körperliche Aktivität nach 6 Monaten mit subjekti-ven Gedächtnisstörungen durch Einfluss auf Trainings-selbstwirksamkeit, Disstress und Müdigkeit? Online-Fragebogen: Frequency of Forgetting Questionnaire, Hospital Anxiety and Depression Scale, Perceived Stress Scale, Concerns About Recurrence Scale, Fatigue Symptom Inventory, Godin Leisure Time Exercise Questionnaire, Exercise Self-efficacy Scale. Bei 362 Frauen wurde das Bewegungsausmaß mit einem Accelerometer über 7 Tage erfasst.	1.Mehr körperliche Aktivität zum Zeitpunkt T_0 korrelierte signifikant mit Trainingsselbstwirksamkeit (β= 0,53), die ihrerseits mit niedrigerem Müdigkeits- (β= - 0,12) und Stresslevel (β= - 0,32) korrelierte. 2.Höhere Level von Disstress (β= - 0,31) und Müdigkeit (β= - 0,18) korrelierten mit höherer Vergessenshäufigkeit. 3.Nach 6 Monaten war ein Anstieg der körperlichen Aktivität mit höherer Trainingswirksamkeit, niedrigerem Disstress- und Müdigkeitslevel assoziiert. 4.Höhere Disstress- und Müdigkeitslevel korrelierten mit höheren Gedächtnisstörungen.	Unvollständige Fragebogen zwischen 18,7% und 24,1%. Keine Angaben zur Normal-verteilung der Stichprobe. Durchschnittlicher Ab-stand zum Diagnosezeitpunkt war mit 86,8 Monaten relativ lang. LoE: **2b**
Prior, 2019	UK	Gesamtstudie eine prospektive Kohortenstudie, die vorliegenden Daten aber nur Baseline-daten, daher eher Querschnittsstudie	652 Pat. in primärärztlicher Betreuung mit neu diagnostizierter Polymyalgia rheumatica (PMR)	Assoziation zwischen Schmerzen, Steifigkeit und Müdigkeit. Datenerfassung mit Gliederpuppenzeichnung zur Lokalisationserfassung, Rating-Skalen zu	Beidseitige Schulter- und Hüftschmerzen waren häufig, Eine höhere Anzahl von Schmerzstellen (lineare adjustierte Regression −3,45 (95% −5,3	Der Vergleich der Müdigkeitsdaten der PMR-Gruppe zur Normalbevölkerung erfolgte historisch. Komorbiditäten und medikamentöse

				Schmerz und Steifigkeit sowie FACIT-Müdigkeitsfragebogen.	bis −1,6) sowie eine größere Schmerz- (−1,66, −3,1 bis −0,2) und Steifigkeits-(−1,48, −2,9 bis −0,1) schwere waren mit höheren Müdigkeits-Leveln assoziiert. Klinisch relevant war dieser Unterschied aber nur zwischen den oberen und unteren Messwerten für die Anzahl der Schmerzstellen.	Einflüsse wurden nicht erfasst. LoE: **2b**
Qu, 2016	Keine Einschränkungen	Metaanalyse von RCTs (Suchzeitraum bis Juni 2014)	661 + 921 Krebs-Pat.	661 Krebs-Pat. mit Methylphenidat / Placebo; 921 Pat. mit Modafinil / Placebo: Einfluss der Medikamente auf Müdigkeit, gemessen mit validierten Fragebögen	Methylphenidat besser als Placebo: SMD = 0,28, CI 95% = 0,44-0,12. Modafinil nicht besser als Placebo: SMD = 0,08, CI 95% = 0,21-0,06	Lediglich Publikationsbias bewertet, keine sonstigen Angaben zur internen und externen Validität der RCTs. LoE: **1b**
Rasmussen, 2018	Dänemark	Nationale prospektive Kohortenstudie	33040 zufällig ausgewählte und teilnehmende Bürger über 45 Jahre (Gesamtstichprobe N=100.000)	Wie ist der prädiktive Wert spezifischer und unspezifischer Alarmsymptome für eine Tumordiagnose des oberen Gastrointestinaltraktes 12 Monate nach web-basierter Symptomabfrage?	Der positive prädiktive Wert für die Diagnose eines oberen GI-Karzinoms (N=18) betrug bei mindestens einem vorhandenen Alarm-symptom 0,1% (95% CI: 0,0 – 0,1%). Zwei Drittel der Tumorpatienten hatten mindestens 1 Alarm-symptom. Für unspezifische Alarmsymptome (Übelkeit, Gewichtsverlust,	Keine speziellen Angaben zum prädiktiven Wert des Symptoms Müdigkeit, daher eine zwar interessante Studie, aber ohne Relevanz für die LL Müdigkeit. Auffällig die hohe Prävalenz des Symptoms Müdigkeit in einer repräsentativen Stichprobe der über 45-jährigen Bürger von 41,5%.

					Appetit-verlust, Unwohlfühlen und Müdigkeit) war insgesamt die positive LR 1,1. Müdigkeit wurde von 13745 (41,5%) der Teilnehmer angegeben.	LoE= **1b** (für Prävalenzstudie)
Rasmussen, 2015	Dänemark	Nationale retrospektive Kohortenstudie	49706 Teilnehmer von 95253 postalisch zur Befragung eingelade-nen, zufällig ausge-wählten Bürgern über 20 Jahre (Gesamtstichprobe N=100.000)	1.Wie ist die Prävalenz spezifischer und unspezifischer Symptome für kolorektale Karzinome in den letzten 4 Wochen? 2.Wie hoch ist die Anzahl nachfolgender Kontakte zu Hausärzten? 3.Gibt es Alters- oder Geschlechtsunterschiede in der Symptomerfahrung oder der hausärztlichen Kontaktfrequenz? Datenerhebung per Web-basiertem Fragebogen oder per Telefoninterview.	1. Bauchschmerz war das häufigste spezifische Alarmsymptom (19,7%), Müdigkeit das häufigste unspezifische Alarmsymptom (49,8%). 2. Rektale Blutung war das häufigste zum Arztkontakt führende Einzelsymptom (33,8%). Die Kombination von 2 spezifischen Alarm-symptomen führte in weniger als 50% zu einem Hausarztkontakt, die Kombination eines spezifischen und eines unspezifischen Alarmsymptoms bedingte mehr Hausarztkontakte. 3. Die Symptomerfahrung war häufiger unter Frauen und in der jüngsten Altersgruppe bei Männern und Frauen.	Auffällig die hohe Prävalenz des Symptoms Müdigkeit in einer repräsentativen Stichprobe der über 20-jährigen Bürger von 49,8%. Bias-Faktoren werden in der Studie diskutiert, aber weitgehend ausgeschlossen. LoE= **2b** (für Prävalenzstudie)
Rees, 2017	UK (Clinical Practice	Fall-Kontroll-Studie für Entwicklung	1739 Pat. mit SLE, 6956 Kontrollfälle, Alter: 18-100 J.	1. Konsultationsverhalten beim Hausarzt von Pat. mit systemischem	1. Konsultationsrate:	Keine Angabe zur Verifizierung der SLE-Di-

	Research Datalink, CPRD)	Kohorten-Studie für Validierung		Lupus erythematodes (SLE) in den 5 Jahren vor der Diagnose gegenüber Kontrollgruppe 2. Entwicklung und Validierung eines diagnostischen Risiko-vorhersagemodells für SLE	SLE: 9,2/Jahr, Kontrolle: 3,8/ Jahr. 2. Risikofaktoren: Alter, Geschlecht, Konsultations-rate, Arthralgie oder Arthritis, Hautausschlag, Alopezie, Sicca-Syndrom, Raynaud-Phänomen, Serositis und Müdigkeit: ROC = 0,75 (0,73-0,78); Sensitivität = 33,97%, Spezifität = 90,01%, PPV 0,07%, NPV 99,99%. Odds ratio für Müdigkeit = 2,76 (2,36-3,23), adjustiert für Alter, Geschlecht und Konsultationsrate = 1,64 (1,38-1,95), multivariant adjustiert = 1,412 (1,156-1,725)	agnose, Grundlage lediglich die SLE-Kodierung in der Datenbank. Absolute Risikoprognose für SLE in der Regel weniger als 1% aufgrund der Seltenheit von SLE. LoE = **3b**
Reukers, 2019	Niederlande	Querschnittsstudie	80 gesicherte oder wahrscheinliche chron. Q-Fieber-Patienten (QF), 155 Pat. mit Q-Fieber-Fatigue-Syndrom (QFS), Vergleichsgruppe 157 Diabetes mell. II-Pat. u. 279 allgemeine Bevölkerung	Welche Auswirkungen haben QF und QFS auf Lebensqualität und soziale Funktionen und welche Faktoren modifizieren vorwiegend diesen Effekt. Datenerhebung online mit validierten Fragebögen	QF und QFS verschlechtern die Lebensqualität und soziale Funktionen und verstärken Ängste. Das Müdigkeitsniveau ist dabei der mit Abstand (100%) wichtigste Einflussfaktor.	Selektionsbias: Patientenrekrutierung aus dem Pool von 4 Krankenhäusern, Vergleichspatienten per Zeitungsanzeige und „Schneeballsystem“ gesucht. DM-II-Pat. mit schwerem Krankheitsbild wurden ausgeschlossen LoE: **3b**

Rinke, 2019	Norwegen	Longitudinale Beobachtungsstudie	48 Pat. zw. 18-75 Jahren mit rheumatoider Arthritis, 1 drop-out. Mittleres Alter 55 (24 – 73) J., 27 weiblich, 21 männlich.	1. Welchen Einfluss hat eine biologische Therapie über 12 Monate bei Pat. mit rheumatoider Arthritis auf das Symptom Müdigkeit? 2. Gibt es Prädiktoren für die Veränderung des Müdigkeits-levels? Datenerhebung zur Müdigkeit mit der Fatigue Severity Scale (FSS)	1. Signifikante Änderungen d. Müdigkeits-Scores FSS nur bei Frauen: T_0 = 5,0 (4,5-5,5), T_1 (3 Monate) = 3,7 (3,1-4,4), T_2 (6 Monate) = 3,4 (2,7-4,1), T_3 (12 Monate) = 3,7 (2,9-4,4). 2. Haupteinflussfaktor auf Müdigkeit: weibliches Geschlecht (geringer: körperliches Wohlgefühl)	Keine Angabe zu klinisch relevanter Mindest-Score-Änderung. Kleine Fallzahl, kein RCT LoE: **2b**
Roberts, 2019	UK	Qualitative Studie	32 Pat. mit nicht-meta-stasierendem Brust-, Prostata- oder kolo-rektalem Karzinom nach Therapieabschluss	Erfahrungen mit jeweils einwöchiger Nutzung von 2-4 Apps zum körperlichen Training und Anregungen zur App-Entwicklung für Krebs-Überlebende. Datenerhebung durch semistrukturierte Telefoninterviews, Auswertung mittels thematischer Analyse	relevante multifaktorielle App-Eigenschaften: persönliche Vor- und Nachteilanalyse, Eignung für individuelle Krebssituation, technische und wissenschaftliche Qualität der App, Verhaltensänderungstechniken. Entwicklungsvorschläge: Walking-Apps, Einbindung der Apps in Krebs-Therapieprogramme	1 Woche Testzeit sehr kurz, kein qualitatives Sampling, Selektionsbias LoE: **5**
Rogers, 2017	USA	RCT, multizentrisch	222 Frauen mit Brustkrebs, Alter 18-70 Jahre, abgeschlossene Primärtherapie, bisher insuffiziente körperl. Aktivität	Einfluss eines 3-monatigen multifaktoriellen Trainings-programmes (BEAT-Cancer) nach Brustkrebstherapie auf Müdigkeit, Depressionssymptomatik und Angst im Vergleich zur Stan-	Müdigkeitsintensität: mittlere Gruppendifferenz (M) T_3: −0,6 (CI 95%: -1,0 bis -0,2, Effektstärke d = -0,32. Müdigkeitsinterferenz (Beeinträchtigung von	Verblindung nur bei Randomisierung, Dateneingabe und Management möglich. Verumgruppe erhielt auch Ernährungsempfehlungen als Konfounder.

				dard-therapie. Datenerfassung mit Fatigue Symptom Inventory and Hospital Anxiety and Depression Scale zum Zeitpunkt T_0, T_3 (Mon.) und T_6 (Mon.) (follow up)	Alltagsaktivitäten, Lebens-freude): M T_3: −0,8 (CI 95%: -1,3 bis -0,4), Effektstärke d = -0,40. Depressive Symptome: M T_3: −1,3 (CI 95%= −2,0 bis -0,6), d = −0,38. Angst: M T_3 = −1,3 (CI 95% = −2,0 bis −0,5), d = −0,33. T_6: Alle Outcomes in Trainings-gruppe weiterhin verbessert.	LoE: **1b**, moderater risk of bias
Schmidt, 2020	Deutschland	Querschnittsstudie	Randomisiert 2508 Pat. aus Krebs-Register (zahlreiche verschiedene Tumorarten), ca. 2 Jahre nach Tumordiagnose	Patientenwissen u. -wahrneh-mung der Müdigkeit, Management der Müdigkeit durch die betreuenden Gesundheitsberufe	58% (insbesondere die Älteren) fühlen sich nicht gut informiert, 41% wurden nie von ihren Ärzten zur Erschöpfung befragt, nur 13% der Patienten mit schwerer Müdigkeit erhielten ein umfangreicheres Müdigkeitsassessment. Die häufigsten (68%) Therapieempfehlungen waren körperliches Training bzw. reguläre körperliche Aktivität. Psycholog. Unterstützung wurde selten gewährt (13%), Yoga nur von 9% angewandt.	Möglicher Selektions-Bias durch geringe Response-Rate (2508 von 11113 Pat.). Kein Vergleich der Müdigkeitsschwere mit Normalbevölkerung (durchschnittlich vor und nach Krebsdiagnose ähnlicher Müdigkeitslevel) LoE: **3b**
Schreiner, 2020	Schweiz	Prospektive Kohortenstudie / Fall-Kontroll-Studie	1208 IBD-Patienten ≥ 18 Jahre mit entzündlicher Darmerkrankung, teilweise aus tertiären Kranken-	Prim. Outcome: Prävalenz von Ermüdung unter Pat. mit entzündlichen Darmer-krankungen (IBD) im Vergleich	Bei 672 IBD-Patienten (55,6%) klinisch relevante (= moderate) Ermüdung, 133 (11,0%)	IBD-Patienten und Kontrollen unterschieden sich nach Alter, Geschlecht und Bildungslevel und

			häusern; 408 gesunde Kontrollpersonen	zur Normalbevölkerung, Risikofaktoren u. Auswirkungen auf die Lebensqualität. Signifikante Ermüdung: Visuelle Analog-Skala VAS-F-Score (0-10): ≥ 4. Sekund. Endpunkte: Schweregrad der Müdigkeit und ihr Einfluss auf die Aktivitäten des tgl. Lebens (Fatigue Severity Scale, FSS)	hatten schwere Ermüdung (VAS-F-Score ≥ 8). 145 (35%) in Vergleichsgruppe (OR 2,71; 95% CI 2,08-3,54). Bei IBD sind die tgl. Aktivitäten relevant (FSS ≥ 4) bei 405 (33,5%) Patienten betroffen vs. 81 (19,6%) in Kontroll-gruppe. Müdigkeitslevel assoziiert mit weibl. Geschlecht, jüngerem Alter, kürzerer Krankheitsdauer, nächtl. Durchfall, geringerem Bildungslevel, Symptomen von Depression und Angst.	wurden teilweise adjustiert. Fraglich ist, wie klinisch relevant die Score-Unterschiede sind: mittlerer VAS-F-Score (0-10): 4,1 (IBD) /3,5 (Kontr.); Fatigue severity scale (FSS): 3,2/3,0. Pat. teilweise aus tertiären Krankenhäusern LoE: **3b**
Scott, 2018	Keine Angaben	Unsystemat. Review	Pat. mit rheumatoider Arthritis	Extraartikuläre Auswirkungen der rheumatoiden Arthritis: Schmerzen, Depressionen und Angstzustände, Müdigkeit und rheumatoide Kachexie	Ca. 25% der RA-Pat. leiden unter schwerer Müdigkeit, deren Genese multifaktoriell ist: RA-Krankheitsfaktoren, persönl. Faktoren, kognitive und Verhaltensfaktoren	Narrativer Review, keine Angaben zur Literatursuche, keine Qualitätsbewertung der referierten Literatur Keine Übernahme in Leitlinien-Methodenreport

Shephard, 2016	UK	Retrospektive angepasste Fall-Kontroll-Studie	Clinical Practice Research Datalink records: 4655 Patienten ≥40 J.: 2877 chronische Leukämie (CL), 937 akute Leukämie (AL), 841 unklassifizierte Subtypen	Symptomprofile (> 2%) von Erwachsenen in den letzten 12 Monaten vor Erstdiagnose einer chron. oder akuten Leukämie im primärärztlichen Versorgungsbereich	10 Symptome unabhängig verbunden mit CL, die 3 stärksten: Lymphadeno-pathie (OR 22,95, 95% CI = 13-36), Gewichtsverlust (OR 3,0, 95% CI = 2,1-4,2) und Blutergüsse (OR 2,3, 95% CI = 1,6-3,2). 13 Symptome unabhängig verbunden mit AL, die 3 stärksten: Nasen u. Zahnfleischbluten (OR 5,7, 95% CI = 3,1-10), Fieber (OR 5,3, 95% CI = 2,7-10) und Müdigkeit (OR 4,4, 95% CI = 3,3-6,0). Kein Einzelsymptom oder Kombination von Sympto-men hatte ein PPV >1%.	LoE: **3b**
Simpson, 2020	Keine Einschränkungen	System. Review und Metaanalyse von RCTs bis Juli 2018.	Review: 10 RCTs mit 678 Patienten mit Multipler Sklerose; Metaanalyse: 7 RCTs mit 555 Pat. mit MS.	Welchen Einfluss haben Achtsamkeits-basierte Interventionen (ABIs) auf körperl. Symptome wie Müdigkeit oder Schmerz bei Pat. m. MS?	Gegen das Symptom Müdigkeit sind ABIs wirksamer als andere Vergleichstherapien: SMD = 0,24 (CI 95%: 0,08 – 0,41)	Cochrane Risk of bias-Tool wurde genutzt, Studie in Prospero angemeldet. In RCTs aber wenig Berücksichtigung von Komorbiditäten, Behinderungen, ethnischen und sozialen Aspekten. LoE: **1b**

Smit, 2017	Niederlande	Prospektive Kohortenstudie	44 erwachsene Pat. mit nach dem 18. LJ begonnener cervikaler Dystonie (CD), 43 angepasste Kontrollen.	Einfluss von psychiatrischer Komorbidität, Schmerz und Schwere der motorischen Dystonie auf Müdigkeit, exzessive Tagesschläfrigkeit (EDS) und Schlafqualität. Validierte Frage- u. Beurteilungsbogen: FFS, ESS, PSQI, BDI, BAI, RAND-36, TWSTRS, CGI-S-jerks-tremor.	Nach Korrektur für Depression und Angststörung kein Zusammenhang zw. psychiatrischer Komorbidi-tät und Müdigkeitscores, aber mit EDS und Schlaf-qualität. Kein Zusammenhang zw. Schwere der motorischen Dystonie und Müdigkeit, EDS oder Schlafqualität.	Deutlich mehr psychoaktive Medikamente in Verum- als in Vergleichsgruppe, Ausschluss von Depression und Angst klinisch schwierig im Alltag. LoE: **2b**
Smith, 2019	USA	Multizentrische (17) retrospektive Kohortenstudie in Tumorzentren	2487 Patienten (82% Brustkrebs, 18% Kolonkarzinom), Alter ≥ 21 Jahre, Ausschluss + Drop-out: 230.	1.Prävalenz von Schmerz, Müdigkeit, emotionalem Stress in den letzten 6 Monaten 2. Patientenwahrnehmung der Symptombehandlung in den letzten 6 Monaten	1. Prävalenzen: Schmerz 61%, Müdigkeit 74%, emotionaler Stress 46% 2. Gespräch über Schmerz 76%, Müdigkeit 78%, emotionalen Stress 59%, Ratschläge zu Schmerz 70%, Müdigkeit 61%, emotionalem Stress 54%. Bei symptomatischen Patienten wesentlich höhere Prozentwerte für Gespräch und Beratung (OR zw. 2,6 und 10,7). Erwartete Hilfe erhielten: Zu Schmerz 58%, Müdigkeit 40%, emotionalem Stress 45%, nach Therapieabschluss abnehmende Werte.	Datenerhebung über Beratungsqualität in 17 Tumorzentren, nicht Hausarztpraxen („clinician“) Differenzen zw. Respondern und Non-Respondern „vernach-lässigbar bis gering“ LoE: **2b**

Steurer-Stey, 2018	Schweiz, Niederlande	Nicht randomisierte prospektive kontrollierte Studie	Primärärztliche COPD-Patienten: 71 in Interventionsgruppe, 396 in Kontrollgruppe. Alter ≥ 40 J., GOLD II-IV.	Intervention: 1 Jahr Selbst-management-programm „Living well with COPD" Kontrolle: Standardtherapie. Prim. Outcome: Verhaltensänderung, krankheitsspezifische Lebensqualität Sekund. Outcome: Exazerbationsrate, (Rauchstop nach 2 Jahren). Minimal important difference (MID) = 0,5 auf 7er Skala.	Primär: Gruppendifferenz bei Krankheitsbewältigung 0,54 (0,13 – 0,94), Müdigkeit 0,55 (0,11-0,99), emotionale Funktion 0,54 (0,14-0,93), Dyspnoe 0,64 (0,14-1,14). Sekundär: Exacerbations-Inzidenz-Rate um 0,36 (0,25-0,52) gesenkt. Effekt (OR) auf Rauchverhalten nach 1 Jahr 1,06 (0,31-4,03), nach 2 Jahren 0,65 (0,2-2,22).	Als Ersatz für Randomisierung Propensity score. 59 der 71 Interventionspat. nahmen an allen 6 Programm-Modulen teil. LoE: **2b**
Stuber, 2020	Schweiz und Irland	RCT	230 Pat., ≥ 65 J. mit persistierender subklinischer Hypothyreose	Intervention: Titration des TSH-Spiegels mit Levothyroxin auf Normwerte über 1 Jahr, Kontrolle: Placebo. Prim. Outcome: Veränderung der körperlichen und geistigen Ermüdbarkeit (Pittsburgh Fatigability Scale)	Keine Gruppendifferenz bei körperlicher (0,2; 95% CI −1,8 bis 2,1) oder geistiger (−1,0; 95% CI −2,8 bis 0,8) Ermüdbarkeit	Diabetes mell. häufiger in Interventionsgruppe, Drop out: 46. Messung der Ermüdbarkeit (Ermüdung in Bezug auf eine definierte Aktivität einer bestimmten Dauer und Intensität) zwar „objektiver", aber nur Partialeffekt, z.B. keine Bewertung der Müdigkeit in Ruhephasen LoE: **2b**

Talebi, 2020	Iran	RCT	30 Pat. Intervention, 30 Pat. Kontrolle: 18-65 Jahre, primäre Hypothyreose mit mindestens 1 Jahr Levothyroxingabe,	Zusätzliche Gabe von synbiotischem Nahrungs-ergänzungsmittel versus Placebo über 8 Wochen. Primär. Outcome: TSH-, fT3-Spiegel, Levothyroxindosis; sekund. Outcome: Anti-TPO, CRP-Spiegel	TSH-Spiegel, Levothyroxindosis verbessert unter Therapie. Kein statistisch signifikanter Einfluss auf Müdigkeitsscore Drop out: 4	Keine Definition der primären Hypothyreose, Kleine Teilnehmerzahl, unklarer CRP-Anstieg in Interventionsgruppe. Keine verwertbare Studie
Tandon, 2018	Experten aus USA	Narrativer Review	Patienten mit Leberzirrhose	Einbindung von körperlichem Training in die Betreuung von Pat. mit Leberzirrhose	Narrative Empfehlung wegen positiver Wirkung auf Muskelgesundheit, Lebensqualität, Müdigkeit, venösen hepatischen Druckgradienten	Keine systematische Literatursuche, eher konsensusorientierte Empfehlungen Keine Übernahme in LL
Thickett, 2020	UK	Retrospektive Kohortenstudie aus primärärztlicher Forschungsdatenbank	462 Patienten (30 – 100 Jahre alt) mit Idiopathischer Lungenfibrose (IPF) im primärärztlichen Bereich	Primär. Outcome: Häufigkeit von Zeichen und Symptomen im Jahr vor der IPF-Diagnose, darunter Müdigkeit und Abgeschlagenheit Sekund. Outcome: a) Konsultationsrate in den Jahren vor der Diagnosestellung, b) Konsultation wegen Atemwegsproblemen und respiratorischen Tests innerhalb von 90 bzw. 365 Tagen vor spezialistischer Diagnosestellung,	Prim. Outcome: Häufigkeiten: Dyspnoe: 48,7%, Husten 40,9%, Dyspnoe und Husten zusammen: 23,4%. Sekund. Outcome: Konsultationsraten für Husten, Dyspnoe und beides begannen 4 bis 5 Jahre vor der Diagnose zu steigen, mit dem stärksten Anstieg im letzten Jahr. Husten und Dyspnoe ging oft eine Abnahme des Gewichts über 5 Jahre	Dokumentationsbias: Retrospektives Design mit Routinedaten aus primärärztlicher Betreuung. Ungewöhnliche Falldefinition (Koppelung von primärärztlicher und spezialistischer Diagnostik). LoE: **2b**

				c) Zusammenhang zw. Befunden und Symptomen	vor der IPF-Diagnose voraus.	
Tillin, 2019	UK	Randomisierte Interventionsstudie	80 Patienten (35-80 Jahre) aus 1 Krankenhaus und 2 Hausarztpraxen mit kardialer Rehabili-tation nach akutem Koronarereignis	Einfluss von 3 Monaten Yoga-Übungen + Standardtherapie versus Standardtherapie auf subklinische kardiovaskuläre Messwerte, Risiko-Faktoren und neuro-endokrine Stoffwechselwege: Geschätzter linksventrikulärer Füllungsdruck, zurückgelegte Wegstrecke, Müdigkeit und Atemlosigkeit in einem 6-minütigen Gehtest, Blutdruck, Herzfrequenz und geschätzte Spitzen-VO_2 nach einem 3-minütigen Schritt-Test. Auswirkungen auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, autonome Funktion, Körperfett, Blutfette und Glukose, Stress und allgemeine Gesundheit	Kein Einfluss auf die erhobenen Messwerte. Drop-Out: 20 Teilnehmer	Kleine Studie, Verblindung nicht möglich, Beschränkung auf 3 Monate Training, keine Verblindung bei der Erhebung klinischer Befunde. LoE: **2b**
Trinh, 2018	Canada	Retrospektive Kohortenstudie	Nationales Register: 703 Nierenkrebs-	1. Häufigkeit von leitlinienkonformem aerobem	Leitlinienkonform nutzten 10,1% beide Trai-	Selektionsbias: Teilnehmer von beiden

			Überlebende ab 18 Jahre	Training und Krafttraining, einzeln und kombiniert nach überstandenem Nierenkarzinom 2.Auswirkungen auf LQ. Messungen mit Fragebögen: FACT - F, FACT-G, TOI-F, Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-15, Godin Leisure-Time Exercise Questionnaire.	nings-formen kombiniert, 15.9% nur aerobes Training, 8,8% nur Krafttraining, 65,1% machten kein leitlinienkonformes Training. Primäres LQ-Outcome Müdigkeit besser unter kombiniertem Training, das besser war als Einzelformtraining und das wiederum besser als kein Training wirkte. Mittlere Differenz zu aerobem Training = 5,4 Punkte (95% CI: 0,0 – 10,8), zu Krafttraining = 7,3 Punkte (1,1 -13,6), zu keinem leitlinienkonformem Training 12,3 Punkte (7,6 -17,0). Zwischen den beiden Einzelformen des Trainings bestand kein Unterschied auf LQ.	Trainingsarten (aerobem und Krafttraining) vermutlich primär fitter oder motivierter. Zuordnung zu den Gruppen durch Selbstangaben der Patienten. LoE: **3b**
Tsantaki, 2020	Griechenland	Querschnittsstudie	613 Universitäts-mitarbeiter	wahrgenommene Innenraum-Luftqualität (IAQ), Prävalenz von Sick-Building-Symptomen, mögliche Einflussfaktoren in den letzten 3 Monaten. Standardisierter Fragebogen: MM 040 NA for workplaces	IAQ: „Staub und Schmutz“ (63,2%), „Zu niedrige Raumtemperatur“ (24,9%), „Schwankende Raumtemperatur“ (24,4%). Symptome: u.a. Müdigkeit 34,1% „oft“ (schwedische Referenz: 10%), bei Frauen (41%)	Keine Angabe zur Müdigkeit und anderen Symptomen in griechischer Gesamtpopulation (während griechischer Finanzkrise), sondern Vergleich zu schwedischen Arbeitsplatzdaten. Müdigkeit nur 1

					häufiger als bei Männern (25,3%). Mögliche Einflussfaktoren: IAQ-Unbehagen-Score, Atopie, Schlafprobleme, weiblich, Exposition gegenüber biologischen und che-mischen Arbeitsstoffen, PC-Nutzung, psychosoziale Arbeitsbelastung und Arbeitszufriedenheit.	Frage mit Häufigkeitsangabe (oft / gelegentlich / nie), keine Quantifizierung. LoE: **4**
Turner, 2016	UK	Retrospektive gematchte Kohortenstudie	Anonymisierte Routinedaten aus nationalem primärärztlichem Register: 9419 Patienten nach erster TIA und 46511 gematchte Kontroll-patienten, ≥ 18 Jahre	3 Outcome-Arme: a) Müdigkeit, b) psychische Beeinträchtigung, c) kognitive Beeinträchtigung, jeweils in 48 Monaten nach TIA.	Beratungen wegen Müdigkeit häufiger bei TIA-Patienten (9250) als bei Kontrollen (46504): adjustiert 43%, Hazard ratio 1,43, CI 95% 1,33-1,55. (Ausschluss von 169 TIA- und 7-Kontroll-Patienten wegen bereits beklagter Müdigkeit bis zum Index-Tag der TIA)	Bias: 1. Im Durchschnitt weicht die TIA-Gruppe von den gematchten Patienten deutlich ab im Rauchverhalten sowie bei den Komorbiditäten, aber adjustiert lt. Text. 2. Vormedikation unterschiedlich (z.B. Betablocker als Müdigkeitsursache). 3. Diagnostische Sicherheit der TIA-Diagnose in der Primärversorgung nicht standardisiert. LoE: **2b**
Urquhart-Secord, 2016	Australien und Canada, englischsprachig	Kombinierte Fokus- und nominale Gruppentechnik	58 Patienten und 24 Betreuer (Familie / Freunde) (24-87 Jahre) aus 11 Dialysezentren.	Identifikation und Rangordnung von Outcome-Zielen bei Dialysepatienten und deren Betreuern.	Insgesamt 68 Outcome-Ziele, unter den 10 höchstbewerteten Zielen lag Müdigkeit / Energiemangel auf Rang 1 mit	Interessante qualitative Studie. Müdigkeit / Energiemangel war definiert als „müde

					4,5 (± 0,4) Punkten (1 = geringe Wertigkeit, 10 = sehr hohe Wertigkeit). „Müdigkeit und Schlaf beeinflussen alles, denn wenn man nicht genug davon bekommst, funktioniert man nicht.“	und energielos für die meiste Zeit“. LoE: **5**
Vallance, 2020	Canada	Randomisierte kontrollierte Studie	83 Frauen mit Brustkrebs, Stadium I-III, nach abgeschlossener Primärtherapie. Körperliche Ausgangs-aktivität: < 75 Min. / Woche mäßige bis starke körperl. Aktivität, > 7 Std. Sitzen / Tag.	Wirksamkeit einer Wearable-basierten Intervention zur Steigerung der körperlichen Aktivität und zur Reduktion des sitzenden Verhaltens bei Brustkrebs-Überlebenden auf gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) und Müdigkeit nach 12 Wochen (T2; Ende der Intervention) und 24 Wochen (T3; Nachunter-suchung).	Trotz körperlicher Aktivierung mit 4,6 Punkten (CI 95%: 1,3-7,8) nur leichte Verbesserung zur Kontrollgruppe im Müdigkeitsscore zum Zeitpunkt T2. Innerhalb der Interventionsgruppe eine Verbesserung der Müdigkeit von T1 (Ausgangswert) auf T2 um 5,1 (2,0-8,2) Punkte, auf T3 um 3,3 (CI 95%: 0,1-6,41) Punkte. Keine Effekte zu verzeichnen auf die HRQoL.	Selection-Bias, keine repräsentative Studie: postmenopausale Frauen, aktiv beworbene Probandinnen-auswahl, LoE: **2b**
Van Boxtel-Wilms, 2016	Niederlande	Retrospektive Fall-Kontroll-Studie	184 Kolonkarzinom-Pat., 366 Kontroll-Pat., mittl. Alter 70 Jahre, aus 5 allgemeinmedi-zinischen Praxen	Vorhersagewert des Konsultationsgrundes (reason for encounter, RFE) der Patienten in den beiden Jahren vor der Diagnose eines kolorektalen Karzinoms.	Signifikante Unterschiede in LR und OR: Müdigkeit (3–6 Monate vor der Diagnose: LR +2,6 und OR 3,07; 0 bis 3 Monate vor der Diagnose: LR 2,0 und OR 2,36), Anämie (drei Monate vor der Diagnose: LR +9,8 und OR 16,54), Bauchschmerzen,	Verwendung der ICPC-Klassifikation, hohe Reliabilität LoE: **4**

					rektale Blutungen, Verstopfung (3–6 Monate vor der Diagnose: LR +3,0 und OR 3,33; 3 Monate vor der Diagnose LR +8,0 und OR 18,10) und Gewichts-verlust (drei Monate vor der Diagnose: LR +14,9 und OR 14,53)	
Van den Borst, 2020	Niederlande	Single-center Querschnittsstudie	124 Covid-19-Pat., schwerkrank nach Entlassung aus Universitätsklinik oder überwiesen aus ambulantem Bereich mit milder bis moderater Sympto-matik und Symptom-persistenz > 6 Wochen	Welche Befunde aus dem kardiorespirator. Bereich, welche funktionellen Einschränkungen und welche Einschränkungen der Lebensqualität, u.a. durch Müdigkeit, bestehen 3 Monate nach durchgemachter Covid-19-Erkrankung. Fragebogen: SF-36, Nijmegen Clinical Screening Instrument (NCSI), Clinical Frailty Scale (CFS)	Müdigkeit bei 69% der Pat., vergleichbare Scores bei kritisch, schwer und moderat Erkrankten, schlechtere Scores jedoch bei den ambulanten, mild Erkrankten (vorwiegend weibl. Pat.)	Keine Vergleichszahlen zur Normalbevölkerung oder anderen chron. Erkrankungen. Selektionsbias durch ambulante Pat. mit Überweisung oder stationäre Behandlung in Universitätsklinik, genese Patienten nicht systematisch in Untersuchungs-gruppe, 48% der milden Covid-19-Fälle ohne Virusdiagnostik, nur klinische Kriterien. LoE: **3b**
Van Herck, 2019	Niederlande	Sekundäre Datenanalyse einer nicht randomisierten und nicht kontrol-lierten Therapie-studie	446 COPD-Pat., 61 ± 9 Jahre, 53% männlich	Bei welchen Patienten mit COPD verbessert sich neben anderen Parametern Müdigkeit signifikant durch eine 12-wöchige stationäre pulmonale Rehabilitation	Bei 56 % der Pat. signifikante Verbesserung der Müdigkeit, mittlere Änderung der Müdigkeit nach PR 10 ± 12 Punkte. Bei Respondern größere	Nur prae- / post-Vergleich, keine Randomisierung, keine Kontrollgruppe, sekundäre Datenauswertung

				(PR)? Müdigkeitserfassung mittels Checklist individual strength (CIS)-Fatigue (minimale klinisch bedeutende Verbesserung: ≥ 10 Punkte)	Verbesserung von Angst, Depression, 6-Minuten-Gehstrecke, Dyspnoe. Responder haben schlechtere Ausgangswerte bei Müdigkeit und Lebensqualität. Schwere Müdigkeit nahm nach Intervention ab von 74,9% auf 37,1%. Bei einem nicht unerheblichen Teil der Pat. (N=30) verschlechterte sich die Müdigkeit unter Therapie.	LoE: **3b**
Van Herck, 2018	Niederlande	Retrospektive Querschnittsstudie	733 ambulante Asthma bronchiale Patienten, 47,4 ± 16,3 Jahre, 41% männlich	Prävalenz und Schweregrad von Müdigkeit (Erfassung mit CIS-Fatigue) unter ambulanten Asthma-bronchiale-Pat., daneben Erfassung respi-ratorischer Parameter und asthma-bezogener LQ	Schwere Müdigkeit (CIS-Fatigue ≥ 36 Punkte) bei 62,2% der Patienten.	Starker Selektionsbias: ungenügend eingestellte Patienten (26% partiell kontrolliert, 60% unkontrolliert) bei deshalb veranlasster Erstvor-stellung beim Pulmologen, keine Normwerte Gesunder, keine Vergleichsgruppe anderer chron. Kranker LoE: **3b**
Van Roekel, 2020	Niederlande	Prospektive Kohortenstudie	325 Pat. nach kolorektalem Karzinom (CRC), Stad. I-III, 67% männl., Durchschnitts-alter 67 J.	Auswirkungen niedrigintensiver körperlicher Aktivierung auf Lebensqualität und Müdigkeit bei CRC-Pat. LQ-Messungen mit EORTC QLQ-	Müdigkeitsscore (SD): Nach 6 Wochen (N=267): 62,9 (26,6), nach 6 Monaten (N=215): 59,2 (27,4), nach 12 Monaten (N=169): 54,4 (26,3),	1.Fehlende Kausalität als klassisches Problem einer Kohortenstudie. 2.Selektionsbias: Studienpopulation jünger

				C30, Müdigkeits-messungen mit Checklist Individual Strength (CIS, 20-140, höher = größere Müdigkeit)	nach 24 Mona-ten (N=72): 51,5 (25,2)	und körperlich aktiver als Durchschnitt der CRC-Pat. 3. Fraglich selektive Drop-out-Rate 4.Hauptaktivität leichte Arbeit oder Hausarbeit. Stehen und leichtes Walken wurde nicht erfasst LoE: **2b**
Van Vulpen, Peeters, 2016	Niederlande	Multizentrisches RCT	33 Patienten (25-75 Jahre) mit Kolon-karzinom (Stad. M0) und Chemotherapie (17 Pat. Übungsprogramm, 16 Pat. Standardtherapie)	Einfluss von supervidiertem, individualisiertem aerobem körperlichem Training (18 Wochen) auf Symptom Müdigkeit, gemessen mit Multidimensional Fatigue Inventory und Fatigue Quality List nach 18 u. 36 Wochen Sekund. Outcome: Lebens-qualität, körperliche Fitness, Angstzustände, Depressionen, Körpergewicht und Chemotherapie-Abschlussrate.	Mittlere Gruppendifferenz nach 18 Wo: -3,2 (CI 95% -6,2 – 0,2); standardisierte Effektgröße (ES): -0,9 Mittlere Gruppendifferenz nach 36 Wo: - 2,0 (CI 95% -5,0-1,1; ES: -0,6	Randomisierung: verdeckt computergeneriert, stratifiziert nach Geschlecht und Alter; Outcome-Erfassung durch nicht in die Intervention Eingebundene. Verblin-dung studienbedingt nicht möglich. Drop-out in Interventionsgruppe = 2, in Vergleichsgruppe = 3. Sehr kleine Studienteilnehmerzahl. LoE = **2b**
Van Vulpen, 2020	weltweit	31 RCT, Analyse individueller Patientendaten	4366 Krebs-Patienten (3846 mit kompletten Müdigkeitsdaten)	Effekt von körperlichen Trainingsinterventionen auf Müdigkeit; Beeinflussung durch demografische, klinische, in-	Durch körperliche Trainingsinterventionen signifikante, aber geringe Verbesserung der Müdig-	78% der Pat. weiblich, 70% mit Brustkrebs. Bewertung der RCTs mit dem Cochrane Risk-of-bias-Tool durch 2 Autoren.

				terventions- und trainingsbedingte Faktoren. Graduierung der Müdigkeit durch zahlreiche unterschied-liche Müdigkeitsskalen	keit gegenüber Kontrollgruppe: z-score β = - 0,17 (CI 95%: -0,22 bis -0,12). Kein signifikanter Einfluss des Interventionszeitpunk-tes, demographischer oder klinischer Charakteristika sowie nicht überwachter Interventionen. Beauf-sichtigte Übungsinterven-tionen hatten statistisch signifikant größere Aus-wirkungen auf Müdigkeit als unbeaufsichtigte Übungsinterventionen (Differenz zwischen Untergruppen: -0,18 (CI 95%: 0,28 - 0,08).	LoE = **1a**
Van Vulpen, Velthuis, 2016	Niederlande	Multizentrischer RCT	33 Kolonkarzinom-Pat. aus niederländischen Kliniken	Einfluss eines 18-wöchigen körperlichen Trainingsprogrammes auf a) primär: Müdigkeit, b) sekundär: Lebensqualität, körperliche Fitness, Angst, Depression, Gewicht, Chemotherapie-Rate.	Reduzierte körperliche Müdigkeit nach 18 Wochen, reduzierte allgemeine Müdigkeit nach 36 Wochen	Bestandteil der Meta-Analyse von van Vulpen, 2020. Daher keine weitere Analyse der Publikation
Vloothuis, 2019	Niederlande	Beobachter-verblindete randomisierte kontrollierte Studie	66 Schlaganfall-Betreuer-Teams: 32 Intervention, 34 Kontrolle, alle weit überwiegend im Reha-	Einfluss eines 8-wöchigen, Betreuer-vermittelten und elektronisch unterstützten Übungsprogrammes (zu-sätzlich	Keine signifikanten Unterschiede bei selbst wahrgenommener Mobilität, Aufenthaltsdauer	Trotz zusätzl. Übungsintervention insgesamt kein wesentlicher Unter-schied in der Übungszeit;

			Zentrum, wenige im Pflegeheim	150 Minuten / Woche) nach Schlaganfall. Kontrollen: Standardtherapie. Messung T0 (Baseline), T1 (8 Wochen), T2 (12 Wochen); Primär. Outcome: Mobilität (SIS), Aufenthaltsdauer (LOS). Sekund. Outcome: motorische Beeinträchtigung, Kraft, Gehfähigkeit, Gleichgewicht, Mobilität und (erweitert) Aktivitäten des täglichen Lebens von Patienten, Belastung der Pflegekräfte, Stimmung, Selbstwirksamkeit, Müdigkeit (Fatigue Severity Scale) und Lebensqualität von Patienten und Pflege-personen	und funktionellen Ergebnissen. Signifikante Verbesserung der Angst bei Patienten (β 2,01, SD 0,88) und Depression bei Betreuer (β 2,33, SD 0,77). Keine dezidierte Aussage zur Müdigkeit im Text.	Probandenzahl klein; LoE: **2b**
Walabyeki, 2017	UK	Querschnittsstudie	1205 Raucher und Nichtraucher, über 50 Jahre alt, aus Praxis-listen	Fragebogenerhebung zu Symptomerfahrung, -bewusstsein und Arztkonsultation in den letzten 3 Monaten bei potentiellen Symptomen eines Atemwegs-, Kopf- und Halstumors.	Husten (OR = 2,56; 95% CI 1,75–3,75), Kurzatmigkeit (OR = 2,39; 95% CI 1,43-4,00) und Müdigkeit (OR = 1,57; 95% CI 1,12-2,19) einzeln und kombiniert häufiger bei Rauchern als bei Nichtrauchern. Raucher konsultieren beim Symptom	Raucherstatus selbst berichtet: möglicher Einfluss von sozialer Erwünschtheit. Fragebogen postalisch erfordert Gesundheitsinformationskompetenz.

					Husten seltener als Nichtraucher den Arzt (OR = 0,37; 95% CI 0,17-0,80). Müdigkeitsprävalenz insgesamt = 40,9%, bei Nichtrauchern = 37,7%, Ex-Rauchern = 48,1%, Rauchern = 49,0%. Etwa ein Fünftel davon konsultierte ihren Arzt (20,1%) und 39,4% aller Befragten waren sich bewusst, dass Müdigkeit ein potenzielles Krebssymptom ist.	Ethnische Minderheiten unterrepräsentiert. LoE: **3b**
Walter, Emery, 2016	UK	Prospektive Kohortenstudie	2507 wegen kolorektalem Karzinomverdacht (CRC) überwiesene Patienten: 6,1% mit CRC, 2% mit anderen Karzinomen, 91,9% ohne Tumornachweis. Durchschnittsalter 65 Jahre, 47% männlich	Fragebogen und Patienten-aktenauswertung aus Praxis und Klinik zu Symptomen, klinischen und soziodemographischen Faktoren im Zusammenhang mit der Diagnose und Diagnoseverzögerung (TDI, PI, HSI) eines kolorektalen Karzinoms.	Solitäres Erstsymptom bei 53,1% der CRC-Pat., mehrere Initialsymptome bei CRC häufig. Nur rektale Blutungen häufiger bei CRC-Patienten (34,2%) als bei krebsfreien Pat. (23,9%). Rektale Blutungen, Änderungen der Darmfunktion, „differentes Gefühl“ und Müdigkeit korrelierten mit kürzerer Diagnoseverzögerungszeit. Müdigkeit Erstsymptom bei 23% der Tumorpatienten und bei 17,5% der Nicht-Tumorpatienten Hazard	Evtl. Selektionsbias durch geringe Rekrutierungsrate (22%), aber Tumorstadien konform mit anderen Daten, potentieller geringer Überlebens-Bias. LoE: **3b**

					Ratio (HR) für „ungewöhnliche Müdig-keit“ bei TDI 1,14 (1,02 – 1,27)	
Walter, Mills, 2016	UK	Prospektive Kohortenstudie	391 wegen Pankreaskarzinomverdacht überwiesene Patienten, Alter ≥ 40 Jahre, aus 7 Krankenhäusern: 30% Pankreaskarzinom, 12 % andere Krebser-krankungen, 58% ohne Tumorer-krankung	Fragebogen und Patienten-aktenauswertung aus Praxis und Klinik zu Symptomen, klinischen und soziodemographischen Faktoren im Zusammenhang mit der Diagnose und Diagnoseverzögerung (TDI, PI, HSI) eines Pankreaskarzinoms.	41% der Pat. hatten ein Initialsymptom, 54% mehrere Symptome. Kein einzelnes Initialsymptom war häufiger bei Krebs- als bei Nichtkrebspatienten (Müdigkeit: Pankreaskarz.: 20% / alle Karzinompat.: 21% / kein Karzinom: 31%). Häufiger im weiteren Verlauf waren bei Pankreaskarzinompatienten: Gelbsucht, Müdigkeit (51% der Pankreaskrebspat., 26% der Nichtkrebspat.), Änderungen der Darm-funktion, Gewichtsverlust, Appetitminderung. Zeitunterschiede in der Diagnostik bestanden nicht zwischen Pankreaskar-zinompatienten und Nicht-Tumorpatienten.	Evtl. Selektionsbias durch geringe Rekrutierungsrate (24%), aber Tumorstadien konform mit anderen Daten. Teilnehmerzahl zu niedrig zu Beurteilung von Symptomclustern und deren Zusammenhang zum Outcome. LoE: **3b**
Wang, 2020	China	Prospektive Kohortenstudie	131 stationäre Covid-19-Patienten nach Entlassung	Weiterer Symptomverlauf, Quarantäneorte und Kontaktverlauf bis 4 Wochen nach Entlassung aus dem Krankenhaus	Das Symptom Müdigkeit gaben bei der Entlassung aus der stationären Therapie 7,63 % der Pat. an, 1 und 2 Wochen nach	Erfassung der Müdigkeit unklar (1 Frage?), 0 Prozent nach 3 bzw. 4 Wochen unerklärlich (kulturelle Unterschiede, Erwünschtheit?), kein Vergleich

					Entlassung 5,34 % (Mittelwert), 3-4 Wochen nach Entlassung 0 %.	zur Normal-bevölkerung oder zu anderen Pat. nach Krankenhausentlassung LoE: **4**
Weinstein, 2017	USA	Prospektive Fallstudie	106 Pat. mit chronischer Leberer-krankung, 50% weibl., Alter 51 ± 10 J.	Wie – wenn überhaupt - kann selbstberichtete Müdigkeit mit üblichen Fragebögen (SF-36v2 und FFS) in unterschiedliche Symptomcluster (zentral und peripher) aufgeteilt werden? Kann daraus eine neue, besser differenzierende Skala erstellt werden.	Periphere (mit körperlicher Aktivität verbundene) und zentrale (mit mentalen Zuständen verbundene) Müdigkeit lassen sich besser differenzieren. Die aktuellen Fragebögen erfassen zentrale Müdigkeitsaspekte nicht so gut.	Aktuelle Fragebögen zur Müdigkeit differenzieren nicht genug die beiden Formen der Müdigkeit, die sich zudem auch überlappen. Daten zur Müdigkeit bei chron. Lebererkrankungen sind nicht unbedingt übertragbar auf andere Erkrankungen. 106 Patienten sind für genauere Analysen zu wenig. LoE: **5**
Willems, 2017	Niederlande	RCT	462 Krebsüberlebende (231 Intervention, 231 Wartegruppe)	Hat eine web-basierte, computer-angepasste kurzzeitige Unterstützung bei der Bewältigung psychosozialer und lebensstilbezogener Aspekte Auswirkungen auf Lebensqualität, Angst, Depression, Müdigkeit?	Interventionseffekt auf Müdigkeit klein, aber klinisch relevant: (B = - 4,36, p = 0,020, f^2 = 0,013, Cohen‘s d = 0,21). Drop-out: 11,5%	Evtl. selektiver Drop-out, Frauen mit Brust-Krebs waren überrepräsentiert, Ältere waren wegen der Internetanbietung möglicherweise unterrepräsentiert LoE: **2b**

Witlox, 2018	Niederlande	Multizentr. RCT	128 Pat. mit Brustkrebs oder Kolonkarzinom (Bei Start der Studie: 204 Brust- und 33 Darmkrebs-Patienten)	Langzeitauswirkungen (48 Monate) eines 18-wöchigen supervidierten körperl. Trainingsprogrammes während der Chemotherapie auf Müdigkeitslevel und körperliche Aktivität. (Design der PACT-Studie: Kontrolle = übliche Behandlung, N = 118, Intervention = überwachtes aerobes- und Muskel-krafttraining zusätzlich zur üblichen Behandlung, N = 119).	Etwa 4 Jahre nach der Baseline-Untersuchung waren die Werte der körperlichen Ermüdung, erfasst mit MFI, nicht-signifikant niedriger (− 1,13, 95% CI – 2,45 bis 0,20, Effektstärke = 0,2), die Werte der körperlichen Aktivität waren signifikant höher.	Nur 65% der Pat. in der Auswertung, Selektionsbias durch bereits relativ hohe körperliche Aktivitätslevel vor der Studie, Brust- und Kolonkrebs-Pat. nicht differenziert wegen kleiner Zahl von Kolon-karzinom-Pat. Selbsteinschätzung der körperlichen Betätigung anfällig für Überschätzung LoE: **2b**
Zhou, 2017	USA	RCT	144 Frauen mit Ovarialkarzinom, 74 Intervention, 70 Kontrolle. Auswertung bei 113 (78,5%) Pat.	Auswirkungen eines 6-monatigen häuslichen, telefonisch übermittelten körperlichen Trainings (durchschnittlich 166 ± 66,1 Minuten / Woche, vornehmlich zügiges Gehen) auf gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels SF-36) und krebsassoziierte Müdigkeit (mittels Functional Assessment of Cancer Therapy–Fatigue)	Keine Gruppenunterschiede bei der Veränderung der mentalen gesundheits-bezogenen Lebensqualität, aber Verbesserung der Müdigkeit: Gruppen-differenz = 2,8 (SD = 1,5, 95% CI = -0,2 bis 5,7, P = 0,06	Schwäche: selbstberichtete körperliche Aktivität, aber minimiert durch prospektives Studiendesign, tägliche Trainingsdoku-mentation und wöchent-liche Rücksprache mit dem Trainer vor Ort. LoE: **2b**

Zhu, 2017	Niederlande	Prospektive Kohortenstudie	241 Krebspatient. 18 Jahre (Start mit 384 Pat.)	Auswirkungen spezialisierter psychoonkologischer Betreuung, soziodemo-graphischer und klinischer Faktoren auf die Veränderungsanpassung bei Subgruppen von Krebs-patienten mit Störungskombi-nationen von Depression, Angst, Müdigkeit: Gruppe 1: Stimmungsstörungen + Müdigkeit; Gruppe 2: Stimmungsstörungen; Gruppe 3: wenige Symptome von Stimmungsstörungen und Müdigkeit. Erfassung an drei Zeitpunkten: T1 = Start der Behandlung, T2 = nach 3 Monaten, T3 = nach 9 Monaten	Pat. mit schlechter körperlicher Gesundheit zum Zeitpunkt T1 neigten zu erhöhten Stimmungsstö-rungen und Müdigkeit während der psycholo-gischen Betreuung. Die Hälfte derjenigen, die in Gruppe 1 waren, blieb von T1 bis T3 in dieser Gruppe, ein Viertel wechselte in Gruppe 2 und ein weiteres Viertel in Gruppe 3. Die Hälfte der Patienten in Klasse 2 blieb stabil von T1 bis T3, 46% wechselten in Klasse 3 und 8% in Klasse 1. Die 8%, die in die Klasse 1 wechselten, hatten mehr physikalische Symptome und lebten schon länger mit ihrer Krebsdiagnose.	1.Eine Beobachtungsstudie kann kausale Zusammenhänge nicht klären: bedingt mangeln-de körperliche Fitness Stimmungsstörungen oder umgekehrt. Zudem sagt dieses Studiendesign nichts zur Auswirkung therapeutischer Interven-tionen. 2.Selektion von Krebspat. mit psychoonkolog. Betreuungswunsch 3. Im Vergleich zu den 143 Studien-Abbrechern hatten die 241 Patienten einen höheren Bildungsgrad, eine günstigere Prognose, waren eher operiert worden, waren häufiger weiblich, unterschieden sich nicht signifikant von den 143 Aussteigern in der Schwere der Depression, Angst oder oder Müdigkeit bei Studienbeginn.

						4.Es gab keine Standard-Behandlungsleitlinie unter den 7 Behandlungs-zentren, sondern unterschiedliche Behandlungsformen. LoE: **4**
Zick, 2016	USA	RCT	288 Brustkrebspatien-tinnen, mindestens 12 Monate nach Thera-pieabschluss	Verbessern 2 Arten (entspannend / anregend) von selbst verabreichter Akupressur im Vergleich zur Standardtherapie über 6 Wochen primär Müdigkeit, gemessen mit dem Brief Fatigue Inventory score, sekundär Schlaf und Lebensqualität und bleiben diese Veränderungen während einer 4-wöchigen Auswaschphase? 94 Pat. erhielten entspannende Akupressur, 90 stimulierende Akupressur und 86 waren Kontrollpatientinnen. 18 erhielten keine geplante Gruppenzuordnung.	Nach 6 Wochen bestand ein normaler Müdigkeitslevel (Brief Fatigue Inventory score < 4) bei entspannender Akupressur in 66,2%, bei stimulierender Akupressur in 60,9% und bei Standardtherapie in 31,3%. In Woche 10 hatten 56,3% bei entspannender Akupressur, 60,9% bei stimulierender Akupressur und 30,1% unter üblicher Behandlung weiterhin einen normalen Müdigkeitslevel. Zu keinem Zeitpunkt bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Akupressurformen. Nur die entspannende Akupressur verbesserte gegenüber der Kontrollgruppe die Lebensqualität signifikant.	1.Kleine Gruppengrößen, 2.Kontrollgruppe erhielt keine Sham-Akupressur an Nicht-Akupunktur-punkten, 3.teilweise noch fortlaufende oder gerade erst beendete Krebstherapie (Widerspruch zu Einschlusskriterien von 12 Monaten Therapieende) LoE: **2b**

Winkleman, 2018	USA	Multizentrische sekundäre Querschnittsstudie	640 ambulante Frauen, Durchschnittsalter 56 (± 14) Jahre	Zusammenhang zwischen Harnsymptomen (3,9 ± 3,0 Drangharninkontinenzepisoden und 1,3 ± 1,3 Nocturie-Episoden) und primär der Prävalenz von schlechter Schlafqualität (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) sowie Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale, ESS). Sekundär	57 % hatten eine schlechte Schlafqualität (PSQI-Score > 5) und 17 % berichteten über Tagesschläfrigkeit (ESS-Score >10). Ein Anstieg der Gesamtzahl täglicher Inkontinenz-Episoden, Drang-Inkontinenz-Episoden, der täglichen Miktionshäufigkeit und der mäßigen bis schweren Drangempfindungen war mit einer höheren Selbst-einschätzung der schlechten Schlafqualität gemäß PSQI verbunden (alle p ≤0,01). Eine größere Häufigkeit nächtlicher Dranginkon-tinenz war mit einer schlechten Schlafqualität assoziiert (p=0,03), zur Tagesschläfrigkeit bestand aber keine gesicherte Assoziation, lediglich ein nichtsignifikanter Trend.	Inkontinenzdiagnostik lediglich durch Selbsteinschätzung mit 3 Fragen und Miktionstagebuch über 3 Tage. Keine Angaben zum Symptom „Müdigkeit“, lediglich Tagesschläfrigkeit. Patientinnen mit Stress-Inkontinenz oder reiner Drangsymptomatik ohne Inkontinenz fehlen in der Studie. LoE: **3b**
Ftanou, 2019		Lehrsitzung: narrativer Review	Evidenzbasierte Interventionen zur Behandlung von Schlafstörungen bei Menschen mit Krebs.		Die Einbettung von evidenzbasiertem Screening und kognitiver Verhaltenstherapie in die Routineversorgung ist entscheidend für die Verbes-	Fortbildungsartikel, keine eigene Untersuchung

					serung der Lebensqualität und der Versorgung von Menschen mit Krebs.	
Majdinasab, 2018	Iran	Doppelt verblindeter RCT	52 Patient. mit Multipler Sklerose, 18-55 Jahre alt	Einfluss von Nachtkerzenöl (EPO) auf Müdigkeit und Lebensqualität: Interventionsgruppe: 2 x tgl. EPO-Kapseln, Kontrolle 2 x tgl. Placebo. Statuserfassung mittels Multiple Sclerosis Quality of Life (MSQL-54) questionnaire. Studiendauer: 3 Monate	Besserung der Müdigkeit signifikant stärker unter Therapie: Müdigkeitsskala vor Therapie: Interventionsgruppe = 32,08, Kontrollgruppe = 24,42; nach Therapie: Interventionsgruppe = 11,96, Kontrollgruppe = 20,69.	Kleine Probandenzahl Keine näheren Angaben zur Müdigkeitsskala? LoE: **2b**

Somatische Erkrankungen- Ergänzungen Klassen

Erstautor, Jahr	**Land**	**Studiendesign**	**Patienten**	**Fragestellung der Arbeit**	**Outcome in Bezug auf Müdigkeit**	**Stärken / Schwächen Evidenzlevel (LoE)**
Pilutti, 2014		System. Review, 26 RCTs	1295 Patient. mit Multipler Sklerose	Rückfallrisiken und andere unerwünschte Ereignisse, die mit dem Training verbunden sind. Informieren über Entscheidungen und Empfehlungen zur Sicherheit dieses Verhaltens	Sportliches Training war nicht mit einem erhöhten Rückfallrisiko verbunden und das Risiko für unerwünschte Ereignisse war nicht höher als in gesunden Populationen	keine Auskunft über die Sicherheit bestimmter Trainingsarten (d. h. Ausdauer vs. Krafttraining) Übung) aufgrund fehlender vollständiger Berichterstattung über die Trainingsprotokolle, Trainingsintensität unklar downgrade auf **2a**

Taul-Madsen, 2021		Systematisches Review und Meta-analyse	966 Patient. mit Multipler Sklerose	Ist Ausdauer- oder Krafttraining die effektivste Trainingsart zur Verbesserung der körperlichen Funktion der unteren Extremitäten und der wahrgenommenen Müdigkeit bei Menschen mit Multipler Sklerose?	Ausdauertraining und Krafttraining scheinen hinsichtlich der Verbesserung der körperlichen Funktion der unteren Extremitäten und der wahrgenommenen Erschöpfung bei Menschen mit Multipler Sklerose gleichermaßen hochwirksam zu sein. Kliniker können daher beide Trainingsarten empfehlen, um Beeinträchtigungen dieser beiden Symptome zu bekämpfen.	Das vorliegende systematisches Review und Metaanalyse bieten eine detaillierte und umfassende Übersicht über die untersuchenden RCTs die Wirkung von Ausdauer- und Krafttraining auf die körperliche Funktion der unteren Extremitäten und wahrgenommene Müdigkeit. Wirksamkeit von einem kombinierten Training oder anderen Trainingsarten nicht belegt. **1a**
Klassen, 2020		Übersichtsarbeit	Ergebnisse aus 245 evidenzbasierten Interventionen, Ergebnisse aus 6 systematischen Reviews, 4 Meta-Analysen und Empfehlungen aus Leitlinien	Bewegung und Sport – in der Onkologie. Was ist zu berücksichtigen.	Sport bzw. körperliches Training scheint besonders gut geeignet zu sein, um therapiebedingte Nebenwirkungen und hier insbesondere die Fatigue zu behandeln. Bewegungsmangel wird als eine der Hauptursachen für Fatigue angesehen. Nicht-pharmakologische Interventionsstudien berichten nahezu durchweg	Einbezug großer Anzahl RCTs, Reviews und Metanalysen der Einbezug von Leitlinien zu absoluten und relativen Kontraindikationen für ein körperliches Training und Belastungsuntersuchungen, erforderliche Trainingsadaptationen und

					positive Einflüsse von körperlichem Training (mittelgroße bis große Effektgröße; mittlere Differenz = –0,68, 95 %-Konfidenzintervall–0,93bis–0,43) auf den als sehr belastend empfundenen Erschöpfungszustand bei vielen Patienten mit Tumorerkrankung	gegebenenfalls indizierten Assessments **1a**

Schlafbezogene Störungen Bearbeitung Baum

Erstautor, Jahr	**Land**	**Studiendesign**	**Patienten**	**Fragestellung der Studie**	**Outcome im Bezug auf Müdigkeit**	**Stärken/Schwächen Evidenzlevel**
Chirinos 2014	USA	RCT	146 von 181 eingeschlossenen	P: Menschen mit (mittel-)schwerer OSA, erhöhtem CRP + Adipositas I: CPAP plus Programm zur Gewichtsabnahme C: nur eine der beiden I O:Veränderung von CRP, Lipiden, Insulinsensivität, RR	Alle Interventionen senken Blutdruck, CPAP alleine aber nicht Insulinresistenz und Triglyceride, beste Effekte darauf unter Kombi-therapie	Surrogatparameter, teils mangelnde Adhärenz **2b**
Mc Evoy 2016	7 Länder	RCT	2717	P: Menschen mit (mittel-)schwerer OSA und manifester koronarer oder cerebrovaskuläler Erkrankung I: CPAP C: usual care	Keine Verbesserung kardiovaskulärer Ereignisse aber Verbesserung bei daytime sleepiness und health-related quality of life and mood	Einschluss nur von Personen, die CPAP tolerierten, keine Verblindung formal 1b, Herabstufung auf **2b**

				O: Gefäßereignisse und weitere sekundäre Parameter		
Rotenberg 2016	international	Syst. Review	82 Studien	P: Menschen mit CPAP-Therapie O: Adhärenz in letzten 20 Jahren	Unverändert schlechte Adhärenz (ca 35%) an die Therapie, besse lediglich unter behavioral intervention	Objektive Messungen erfasst, über verschiedene Bereiche und Settings **2a**
Vgontzas 1998	USA	Beobachtungsstudie	73 Adipöse, 45 Kontrollen, alle ohne schlafbezogne Atmungsstörungen	P: Menschen mit Adipositas vor Gewichtsabnahmeprogramm C: normalgewichtige gleichen Alters O: Tagesschläfrigkeit	Auch ohne OSA besteht bei Adipösen eine vermehrte Tagesschläfrigkeit bei stärker fragmentiertem cirkadianem Rhythmus	**3b**
Weaver 2008	USA	Narratives Review		P: Menschen mit CPAP-Therapie O: Adhärenz in Abhängigkeit verschiedener Einflussfaktoren	Non-Adhärenz liegt bei 46-83% und entscheidet sich meist in ersten Tagen der Therapie. Stärkster Einflussfaktor: Patient perception of symptoms and improvement in sleepiness and daily functioning	**3a**
Aasvik 2018	Norwegen	Querschnitt mit/ohne Insomnie	76 (35 mit, 41 ohne Insomnie)	P: patients with pain, fatigue, and mood disorders. Und insomnie C: dieselben Symptome und Alter ohne Insomnie O: Fragebögen und neuropsychologische Tests	Subjektiv keine Unterschiede. Objektiv bei Insomnie-gruppe schlechteres spatial and verbal-numeric working memory functioning	Nicht aufnehmen, da Fokus auf Auswirkung der Schlafstörung auf andere Parameter als Müdigkeit
Ahmad 2019	Saudi-Arabien	Querschnitt	319	P: Besucher einer primary care clinic	Hochrisiko für Schlafapnoe 29.8% nach BQ, 32.0% nach	Nur Risiko erfasst, nicht tatsächliche Krankheitslast oder Konsultationsanlass

				O: Fragebögen Epsworth sleepiness scale (ESS) und Berlin Questionaire (BQ), weitere Risikofaktoren	ESS, korreliert mit Adipositas und Hypertonie	Müdigkeit, monozentrisch **4**
Aiello 2016	divers	Metaanalyse	182 in 8 Studien, darunter 6 RCT	P: Patienten mit OSA I: exerxise and lifestyle intervention C:ohne diese Intervention Schlafparameter und ESS (letzteres in 4 Studien)	reduced Epworth sleepiness scale (ESS) (USMD, _1.246, 95% CI, _2.397 to _0.0953, I2, 0%),	Kleine Studien mit unterschiedlichen Interventionen, Ergebnisse aber konsistent **1a**
Alahmari 2019	Saudi-Arabien	Querschnitt	338	P: male truck drivers O: ESS, BQ, Verkehrsunfälle MVA), infos zum Fahrverhaltren und Einschlafen am Steuer	95% of had accidentally fallen asleep at least once while driving over the past 6 months, and 49.7% more than 5 times. 6,5% hatten MVAs in diesem Zeitraum ohne Korrelation mit ESS, BQ oder imperativer Einschlafneigung	Frage nach Einschlafneigung wenig selektiv, da fast alle betroffen waren, schwer übertragbar auf LKW-Fahrer in Europa **4**
Almenessier 2018	weltweit	Narratives review	13 Studien	P: Menschen im Ramadan O: Tagesrhythmik, Schlafstörung, daytime sleepiness	Keine konsistenten Veränderungen in daytime sleepiness	Narrativ, teils sehr kleine Probandenzahlen, zeitlich begrenzte Lebensphase **4**
Aiban-Almazar	Spanien	RCT über 12 Wochen	55 Pilates, 55 Kontrollen	P: Frauen > 60 J I: Pilates C: Kontrollen O:Schlafqualität, Gatigue (FSS), Angst und Depression	decrease in self-perceived fatigue (d = 0.32), auch Schlaf, Depression und Angst gebessert	Keine Verblindung möglich, rel kleine Studie **2b**

Aili 2018	Schweden	Prospektive Kohorte	1249 (5-year follow-up), 791 (18-year follow-up).	P: repr. Stichprobe 20–74-jährige Einwohner in 2 Städten O: neue Entwicklung von chronic widespread pain (CWP) in Abhängigkeit von verschiedenen Parametern von Schlafstörungen, Müdigkeit, psychischem Befinden mittels Fragebögen	Fatigue predicted the onset of CWP over the two-time Perspectives (OR 3.70 and OR 2.36 resp.) when adjusting for mental health Sleep problems and fatigue predicted the onset of CWP five years later irrespective of each other (sleep stronger) Baseline: 21% berichten fatigue ohne Geschlechtsdifferenz	Hohe methodische Qualität, aber reine fragebogenerhebung und hoher loss to follow up in Langzeit-Arm, daher **2b**
Appleton 2018	Australien	Querschnitt, online-Befragung	1011	P: repräsentative Bevölkerungsstichprobe O: Häufigkeiten und Korrelationen von Schlafstörungen und daytime sleepiness (ESS)	19% ESS $\geq$11, 5% $\geq$ 16. Bei ESS >11: OR diagnosed (3.1 [1.4-6.8]) and undiagnosed OSA (6.2 [3.4-11.4])	OSA nicht durch Polygrafie verifiziert, nur Annahme bei lautem Schnarchen oder beobachteter Apnoe. **3b**
Bargiotas 2019	Schweiz	Retrospektive Kohorte	299	P: Patienten einer Spezialambulanz für Schlafstörungen O: Validität eines Anamneseinstruments zur Erfassung einer narkolepsie	Short form swiss narkolepsy scale hat gute Sensitivität und Spezifität zur Erfassung Narkolepsie Typ 1, für Typ 2 kein valides Instrument vorhanden analog	Stark vorselektierte Klientel **2b**
Brandao 2018	Brasilien	RCT	65 (I) + 66 (Kontrollen)	P: < 60-jährige mit Schlafstörungen I: home exercise and sleep hygiene, C: sleep hygiene alone	Verbesserung Schlaf, decline of 2.8 ± 2.2 points in the ESS	Größere Streuung, nicht doppelblind **2b**

				O: ESS, Schlafqualität (Fragebögen)		
Bercea 2015	Rumänien	Fall-Kontroll-Studie	15 (15 Kontrolle)	P: Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA) und matched pairs O: Korrelation Testosteronspiegel mit OSA und Fatigue	OSA- Patienten hatten niedrigere Testosteronspiegel und mehr fatigue (alle Kategorienen), nur leichte OSA keine erhöhten fatigue-Level. Testteronsp. Unabhängiger Prädiktor für physical fatigue und reduced activity	Starke Vorselektion: Patienten aus Schlaflabor. Relevante confounder (Komorbiditäen) nicht adäquat berücksichtigt. Formal 3b, faktisch **4**
D'Ettorre 2020	Italien	Querschnitt	580	P: Pflegepersonen im Department of General Practice und Elderly care medicine O: Schlafstörung, Tagesschläfrigkeit mittels Fragebögen (u.a. ESS)	No association between high job strain and insomnia and daytime sleepiness. more women than men experienced high job strain, insomnia and daytime sleepiness; among women the level of social support was neg. associated with insomnia and daytime sleepiness.	Selektive Population **3b**
Fietze 2019	Deutschland	Prospektive Kohorte	1208	P: repräsentative Stichprobe Nordosten Deutschlands O: Häufigkeit von Schlaf-Apnoe, Tagesschläfrigkeit (ESS)	Durchschnittliche Prävalenz für leichtes OSA 46% mittelgr. 21% Prozent**, 6% hatten Tagesschläfrigkeit,** viele Korrelationen, aber **nicht mit ESS > 10**	nur 29% der eingeladenen nahmen an Substudie teil, ansonsten methodisch gut. formal1b, Abstufung auf **2b**

Garbarino 2016	Weltweit	Metaanalyse aus Vergleichsstudien	10 Studien, 12553 Personen	P Menschen mit OSA versus ohne O: Arbeitsunfälle einschl Verkehrsunfällen von Fahrern	O R = 2 .18;(1.53–3.10) bei Einschluss mit pos Fragebogen; O R = 1.78;(1.03–3.07) bei bestätigter Diagnose	Eingeschlossene Studien haben nicht systematisch in Vergleichsgruppe OSA ausgeschlossen, , hohe Heterogenität **2c**
Gislason 2016	7 Länder in Nordeuropa	Kohorte mit Querschnitt-Befragung	12184	P: randomisierte Bevölkerungsstichprobe der Jahrgänge 1945 bis 1973 O: Korrelationen zwischen Emissionen durch Verkehr und Tagesschläfrigkeit bzw. gewohnheitsmäßigem Schnarchen	10% high exposure to traffic pollution OR 1.65 [1.11, 2.45]) for daytime sleepiness, 6% bedroom with traffic noise ORs 1.46 [1.11, 1.92] für daytime sleepiness	Angaben nicht objektiviert.sonst methodisch ok **2c**
Goyal 2019	Indien	Querschnitt	Gesamt 172, davon 87 mit nächtlichem Wasserlassen	P: konsekutiv Menschen, bei denen im Schaflabor OSA diagnostiziert wurde O: Korrealation OSA-Ausprägung und ESS mit Nykturie	> 2xNykturie ist mit besonders schwerer Schlaf Apnoe und Tagesschläfrigkeit assoziiert	Kausalität unklar, trifft nur auf diagnostizierte OSA-Patienten zu **3b**
Jonas 2017	weltweit	Metaanalyse	110 RCTs 46188 Patienten	P: Patienten mit obstruktiver Schlaf-Apnoe I: CPAP, Gewichtsabnahme, Protrusionsschiene C: sham-Behandlung O: AHI, ESS-Score, Bludruck	Alle Behandlungsformen bessern Müdigkeit. Keine suffiziente Testung eines Screenings	Bezüglich Behandlungseffekten: 1 a bezüglich Screening **3a**
Joost 2018	Schweiz	Cluster-Analyse in prospektiver Kohorte: ecological study	3697	P: Lausanner Kohorte C: 3 Cluster mit unterschiedlich hoher nächtlicher Lärmexposition (traffic noise) O: Daytime sleepiness (ESS)	Clusters of higher daytime sleepiness in adults are associated with higher median nighttime noise	Gute methodische Qualität **2c**

					levels., keine Korrelation von Lärmbelastung und Haushaltseinkommen	
Kyle 2020	UK	RCT	205 dCBT (+205 Kontrolle) 87% Frauen, v.a. gut ausgebildet, mittleres Alter	P Patienten >25J mit Insomnie und Konzentrationsstörungen I: online Verhaltenstherapie C: Wartegruppe O: primär kognitive Beeinträchtigung (BC-CCI), sekundär ua fatigue (MFI), sleepiness (ESS), depression, anxiety	dCBTgroup reported significantly lower levels of sleepiness (ESS) at 10 weeks (d = −0.42) and 24 weeks (d = −0.44), ebenso MFI (standardisierte Effektstärke 0,7) mit allen Subscalen	Gute methodische Qualität **1 b**
Lähteenmäki 2019	Finnland	Kohorte	92, 89 mit Nachverfolgung für 6 Monate	P: 55-91-jährige mit kontinuierlichem Schlafmittelgebrauch (Benzos, Z-Subst.) I: Schlafmittelentzug über 1 Monat mit psychosozialer Unterstützung und Beratung zur Schlafhygiene O. erfolgreicher Entzug, Entwicklung Schlafstörung und Lebensqualität	34 beendeten Schlafmittelkonsum, 55 nicht, darunter 44 irregular users. Beide Gruppen nach 6 Monaten weniger Müdigkeit tagsüber: Cumulative Odds Ratio compared to baseline within the group: 3,4 (1.7, 6.8) bei withdrawlers, 1.8 (1.1, 3.2) bei nonwithdrawlers	Kleines Kollektiv, wenig loss to follow up. keine Kontrollgruppe, Sekundäranalyse **2b**
Lang 2017	Australien	Repräsentative Bevölkerungsstichprobe	788	P: Männer 40-88 J O: Depression, ESS, häusliche Polysomnografie	Hohe Korrelation zwischen schwerem OSA und daytime sleepiness, besonders gehäufte Depression bei Kombination beider. 2% haben OSA plus ESS	Methodisch gut **2b**

					erhöht, 11% OSA mit normalem ESS-Score, sind aber vermehrt depressiv, ESS erhöht bei 13%, Depression bei 12% ohne und 27% mit ESS+	
Lovato 2015	Australien	RCT, 3 Mon. Follow up	94	P Meschnen mit Schlafstörungen und kurzer Schlafzeit I: CBTi: Verhaltenstherapie C: Wartegruppe O:schlafverhalten: Fragebögen, aktigrafie, Tagebücher	Signifikante Besserung Schlaf und Fatigue	1b
Mathis 2018						
Matsuo 2020	Japan	Prospektive Kohorte, Baseline: Erfassung ESS, SDB und mögliche Confounder	1047	P: Bevölkerungsstichprobe Alter 30-80 Jahre O: Korrelation zwischen schlafbezogener Atmungsstörung (SDB) und Verkehrsunfällen (MCV) in folgenden 5 Jahren, Einfluss subjektiver Müdigkeit (ESS-Cur-off 11: EDS +/-)	Nach Adjustierung für multiple Confounder: bei Frauen OR für MCV 1.66 (1.05–2.63) bei SDB, Subgruppe EDS-: EDS [1.84(1.02–3.32)],EDS + und Männer: nicht signifikant	Loss to follow up 69%, 1-Kanal-System zur Erfassung SDB **2b**
Miller 2016	international	Systematic review	17 Artikel (3 experimentell)	P: Patienten in primary care Dieagnostik von obstruktiver Sclaf-Apnoe	Keine Empfehlung bei USPSTF oder Chchrane Review. Sehr heterogene Strategien und Ergebisse bezüglich Validität eingesetzter Instrumente (Berlin Questionaire, ESS, STOP-BANG), überwiegend rel. Unspezifisch.	Hohe Heterogenität, daher keine Metaanalyse möglich, sondern Deskription **2a**

					Niedrige Überweisungsraten in spezialistische Diagnostik	
Miranda Serrano 2018	Spanien	Querschnitt mit Derivations- und Validierungsstudie	352 Derivation, 260 Validierung	P: Patienten 18-70 J in 3 health caare Zentren mit mindestens 1 aus folgenden Syptomen: snoring, breathing pauses while sleeping, daytime sleepiness O: Prädiktoren für Schlaf-Apnoe-Hypopnoe Syndrom (OSAH),	Score mit Hypertonie, Alter, Geschlecht, BMI Erreicht AUC = 0.68; sensitivity = 81%; specificity = 43%; PPV = 61%; NPV = 68%; LR = 0.44. OR für ESS (cut-off 9) 1.67 (0.99 - 2.86)	Nur Patienten mit mind. 1 hinweisenden Symptom wurden erfasst, rel. geringe Probandenzahl **1 b moderate Sicherheit**
Nóbrega-Júnior 2020	Brasilien	RCT	8 +8	P: Patienten mit OSA I: inspiratorisches Muskeltraining (IMT) über 8 Wochen C: dieselbe Prozedur ohne erhöhten Widerstand Apnoe-Hypopnoe- Index, ESS und andere subjektive Parameter zur Schlafqualität	Verbesserung ESS (12.5 ± 4.0 vs 7.7 ± 3.0; p = 0.008), leichte Verbesserungen auch bei den anderen Parametern bei I vs C als adjuvante Therapie	Sehr kleine Studie ohne Langzeitbeobachtung, keine echte Verblindung möglich, daher Abstufung auf **2b**
Palmieri 2017	Italien	RCT	60 Verum, 60 Placebo	P: Patienten mit primärer Insomnie I: herbal compound composed of valerian, hop, and jujube (Vagonotte®) C: Placebo O: Symptome einer Schlafstörung	Nach 20 Tagen signifikante Beserung der Tagesmüdigkeit bei Verum im Vergleich zu Placbo –1.7 (0.78) vs. –0.4 (0.77), keine Schwere Müdigkeit mehr in Verumgruppe angegeben	Erstautor hat enge Verbindung zum Produkthersteller, großes Konfidenzintervall **2b**
Pepin 2021	Europa	RCT, multizentrisch	183 + 63	P: Patienten mit OSA unter CPAP-Therapie mit persist. Müdiigkeit I:Pitolisant (sel H3-Rez. Antagonist) bis zu 20mg/d über 12 Wochen C: Placebo	Stärkere Reduktion in ESS bei Verum vs Placebo: -2.6;[-3.9 to -1.4; P < .001], Response 71.0% vs 54.1%;, aber mehr	hoher Placeboeffekt, erhebliche unerwünschte Wirkungen, Langzeiteffekte auf kardiovaskuläres System unklar.

				O: ESS, daneben weitere subj. Parameter	Kopfschmerzen und Schlafstörungen: 47.0% vs 32.8%,	Methodisch aber gut **1b**
Riethmeister 2019	Auf See (NL, Schweden)	Beobachtungsstudie, Fragebögen	42 mit 14-Tage à 12 Stunden-Schichten (keine Nachtarbeit), tägliches Schlafdefizit etwa 92 min	P: off-shore workers O: sleepiness während und nach off-shore-phase	Pre- and post-shift fatigue accumulate in different ways over the two-week offshore period. The accumulation of post-shift fatigue scores was positively related to successive days-on-shift and chronic sleep loss	Convenience sample, reine Fragebogenstudie **3b**
Sandlund 2018	Schweden	RCT mit follow up über 1 Jahr	90 (intervention) +65 (controls)	P: Patienten aus Hausarztpraxen mit Insomnie I: nurse led Gruppentraining: CBT-I C: usual care O:Fatigue (FSS), weitere sekundäre	intervention, total FSS score 37.2 [SD 11.9] to 31.0 [SD 13.4] vs. control 35.9 [SD 12.1] to 35.7 [SD 12.8]), auch sign. Weitere Verbesserungen	Hohe methodische Qualität, wenig loss to follow up **1b**
Senaratna 2019	Australien	Prospektive Kohorte	424 of 772 randomly invited persons with OSA-Symptoms	P: Menschen mit pos. OSA-Screening-Fragebogen O: bestätigte OSA, Korrelation mit div. Fragebögen	STOP-Bang and OSA-50: sensitivity, 81% and 86% respectively, specificity (36% and 21% resp.); BQ specificity 59%, sensitivity 65%. When combined with ESS ≥ 8 (35% aller), specificity of each questionnaire was high (94–96%),	Diagnostik OSA mit home-based 4-Kanal-Gerät **1b**

					but sensitivity was low (36–51%)	
Song 2018	USA	Kohorte von Veteranen mit Querschnitts- Fragebogenstudie	1477, davon mit Schlafproblemen durch Pflege Erwachsener: 59 (group 1), durch Pflege von Kindern: 95 (group 2), übrige group 3	P: weibliche Veteranen mit und ohne pflegebedingte Schlafstörungen O: PHQ-4, daytime functioning,	vermehrt Depression und Angst sowie eingeschränkte daytime function bei Pflege von Erwachsenen, nicht bei Schlafproblemen durch Pflege von Kindern. impairment in daytime function (Group 1; 6.5 (5.9–7.1) Group 2: 5.7 (5.2–6.2) Group 3 5.8 (5.6–5.9).	Kleine Subgruppen, keine repräsentative Stichprobe **2b**
Stavem 2017	Norwegen	Fragebögen an repräsentative Bevölkerungsstichprobe	21177	P: Bevölkerungsstichprobe O: Korrelation zwischen ESS-Score und Migräne sowie Kopfschmerzen allgemein	Nach Adjustierung keine erhöhte Tagesschläfrigkeit bei Migräne aber bei > 179 Kopfschmerztagen/Jahr OR 2.74 (2.05–3.65)	Gute methodische Qualität **1b**
Van den Spuy 2017	Kanada/ Saskatchewan	Vollerhebung in 2 Gemeinden	829	P: Ureinwohner O: ESS, Befragungen und klinische Untersuchung	12.4% women, 9.6% men mit ESS score > 10. Korr. Mit Atemwegs-Komorbidität, environmental exposures (poverty) and loud snoring	Andere Population als in Europa **2b**
Van den Spuy 2018	Kanada	Interviews mit repräsentativer Bevölkerungsstichprobe ohne Reservate	9523	P:Bevölkerungsstichprobe O: health professional diagnosed sleep apnea und viele Kovariable	Schlaf-Apnoe Diagnose bei 3,4% der Bevölkerung (zu 2/3 Männer). Risikofaktoren: Alter > 45 J, lautes Schnar-	Nur Aussage über diagnostizierte Schlaf-Apnoe **2b**

					chen, plötzliches Erwachen nach Atemaussetzer, Einschlafneigung an Steuer. Tägl. Körperliche Aktivität > 15 min verringert Risiko bei übergewichtigen/adipösen Menschen	
Vaz Fragoso 2015	USA	RCT	1635	P: inaktive 70-89-jährige I: Trainingsprogramm C:Gesundheitsinformation O, ESS, Schlafparameter	ESS ohne Unterschied, weniger neue Schlafstörungen	Multizentrisch mit adäquatem follow-up **1b**
Vignatelli 2019	Italien	Konsensuskonferenz	Zahlreiche Organisationen vertreten einschl. Patientenvertreter	Red Flags als Hinweise auf Narkolepsie wurden zusammengetragen und konsentiert	Red flags sind: Exzessive Tagesmüdigkeit oder Kataplexie, fragmentierter-agitierter Schlaf, Halluzinationen im Schlaf oder Paralyse	Konsensus, keine wiss. Überprüfung **5**
Winkelman 2017	Kanada	Querschnitt (Baseline eines RCT)	640	P: Menschen mit Dranginkontinenz O: Schlafstörungen und Tagesmüdigkeit	17% ESS > 10	Sekundäranalyse **3b**
Xu 2020	China	RCT über 4 Wochen	51 (Verum) + 46 (Placebo)	P: Mnschen mit Schlafstörungen I: Melatonin C: Placebo O: Schlafparameter. ESS	ESS [-0.83 (95% CI, -3.53 to 1.88); p = 0.147]	Rel kleine Kurzzeit-Studie **2b**

Evidenzlevel- einordnung nach Oxford 2009: https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009

Für Empfehlungsstärken wurde zum Vergleich herangezogen: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pd

3. Konsensfindung

3.1 Formulierung der Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

3.1.1 Formale Konsensfindung: Verfahren und Durchführung

Ablauf

Anfang 2021 wurden die Abstracts wie unter 2.2 beschrieben gesichtet und die relevanten Originalarbeiten ausgewertet. Im Frühjahr und Sommer 2021 erfolgte die Erstellung der neuen Evidenztabellen und daraufhin die gründliche Überarbeitung des bisherigen Leitlinientextes- zuerst durch die DEGAM-Autor:innen (Profs. Baum und Maisel, Dr. Lindner), dann unter Konsultation von Frau Prof. Behrends und Frau Prof. Scheibenbogen für das Kapitel zu ME/CFS sowie Prof. Andreas zu den Schlafbezogenen Störungen und Lungenerkrankungen. Wir hatten uns im Vorfeld auch mit den Patientenvertretungen geeinigt, dass wir für das Kapitel ME/CFS die Empfehlungen von EUROMENE und der geplanten NICE-Leitlinie zu diesem Thema zu Rate ziehen würden und hier keine gesonderte eigene Evidenzrecherche durchführen. Im November 2020 wurde die Draft-Version der NICE-Leitlinie publiziert und für Februar 2021 die endgültige Fassung angekündigt. Das wurde dann auf August 2021 verschoben und dann nochmals auf unbestimmte Zeit, so dass wir zu diesem Zeitpunkt nicht mehr damit rechneten, uns auf NICE beziehen zu können.

Am 1.10. 2021 wurde der erste Textentwurf der Leitlinie an die gesamte Gruppe versendet, am 18.10. 2021 der revidierte Entwurf des ME/CFS-Kapitels nach interner Absprache zwischen DEGAM-Autorinnengruppe und den oben genannten ME/CFS-Expertinnen. Hierauf gab es Eingaben von der Patient:innenvertretung ME/CFS, des Paten Dr. Schmiemann, von Prof. Behrends und Prof. Geisler zu verschiedenen Kapiteln.

Am 1.11.2021 fand eine 3-stündige online-Besprechung zu generellen Vorgehensweisen und den vorliegenden Kernempfehlungen unter Moderation von Dr. Muche-Borowski statt. Etliche Kernempfehlungen wurden modifiziert und auch einzelne hinzugefügt. Da inzwischen die finalisierte NICE-Leitlinie (Erscheinungsdatum 29.10.2021) vorlag, wurde vereinbart, dementsprechend das ME/CFS-Kapitel nochmals zu überarbeiten, außerdem in Absprache zwischen Profs. Andreas und Geisler das Insomie-Kapitel. Auch Rückmeldungen der DEGAM Paten Schmiemann und Popert sowie Dr. Horneber, der vorher länger erkrankt war und von Dr. Klassen sowie der Patientenvertreter:innen wurden bei der erneuten Überarbeitung des Hintergrundtextes berücksichtigt, aber nicht alle durch die DEGAM-Autor:innengruppe akzeptiert. Am 13.11. 2021 erfolgte die Zusendung der so revidierten Version an die Gesamt-Leitliniengruppe. In der gesamten Phase im Herbst 2021 erfolgte eine enge methodisch-fachliche Beratung und Begleitung durch Dr. Cathleen Muche-Borowski von der ständigen Leitlinienkommission der DEGAM.

Am 7.12.2021 fand die 3-stündige Online-Konsensuskonferenz mit folgenden Schritten des formalen Konsensusverfahrens statt:

- Präsentation der Empfehlungen
- Einholung von Änderungsanträgen pro Teilnehmer
- Diskussion in der Gesamtgruppe
- Abstimmung der Empfehlung

Die Leitung hatte die AWMF in Person von Frau Dr. Nothacker inne, wobei eingangs der Umgang mit potentiellen Interessenkonflikten besprochen wurde (Resultat siehe Kapitel 1.3.) und danach wie oben beschrieben über die Kernempfehlungen diskutiert und abgestimmt wurde.

Hier ist das Ergebnisprotokoll dieser Konferenz:

Online, 13:05 bis 16:05
Moderation: Monika Nothacker, AWMF
Protokoll: Cathleen Muche-Borowski, DEGAM und AWMF
Teilnehmende: Erika Baum, Michael Becker, Nicole Lindner, Peter Maisel (alle für federführende Fachgesellschaft DEGAM), Uta Behrends und Carmen Scheibenbogen (beide EUROMENE), Kai Spiegelhalder (DGSM), Claudia Ebel und Tobias Christmann (beide Fatigatio e.V. Bundesverband ME/CFS und Stimmübertragung von Nicole Krüger, Lost Voices Stiftung), Markus Horneber und Herwig Strik (beide DKG/AGSMO), Oliver Klassen (DGRW), Daniel Hattesohl (DG ME/CFS), Peter Geisler (DGPPN), Madeleine Fink (DGPM), Stefan Andreas (DGIM)
Nicht anwesend: Nicole Krüger und Valentina Seidel (Lost Voices Stiftung), Sebastian Musch (DG ME/CFS), Kerstin Paradis (DKG/KUK), Parvis Sadjadian (DKG/APM).
Nach Vorstellungsrunde werden Besonderheiten zur Abstimmung (bei mehreren Vertreter:innen aus einer Fachgesellschaft oder Stimmübertragung, faktisch heute nicht relevant, da meist Einstimmigkeit erreicht wurde) sowie Umgang mit **Interessenkonflikterklärung** entsprechend dem Regelwerk der AWMF erläutert. Letztere werden nochmals von Frau Muche-Borowski und Frau Nothacker bewertet**.**

Alle Empfehlungen wurden im Konsens oder starken Konsens verabschiedet. Die Konsensstärke findet sich unter der jeweiligen Abstimmung. Es galten folgende Zuordnunge laut AWMF-Regelwerk:

Klassifikation der Konsensusstärke	
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	> 75-95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75% der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	< 50% der Stimmberechtigten

Zusammenfassung der Empfehlungen

Die Leitlinie bezieht sich auf Erwachsene, die eine Hausarztpraxis wegen Müdigkeit konsultieren. Dies erfolgt in der Regel, wenn das Symptom- bei unterschiedlichen Qualitäten im Einzelfall, akut oder chronisch- nicht als angemessen erklärt werden kann (z.B. durch Anstrengung oder Mangel an Schlaf), die Beeinträchtigung nicht mehr akzeptabel erscheint oder die individuellen Kompensationsmöglichkeiten erschöpft sind.
Primär ungeklärte und unverhältnismäßige Müdigkeit liegt vor, wenn die Ursache nicht direkt evident ist (wie z.B. bei physiologisch auftretender Müdigkeit oder einem akuten Infekt) und die Beschwerden nicht nur kurzfristig vorliegen oder trotz entsprechender Therapie persistieren.

Empfehlung 5.1.1.

In der Anamnese sollen erfasst werden: Charakteristika des Symptoms, assoziierte sowie vorausgegangene Beschwerden, Müdigkeit neu/ungewohnt, Beeinträchtigung durch Müdigkeit im Alltag, Vorstellungen der Betroffenen zu Ätiologie und Behandlung
Empfehlungsgrad: A bzw. GCP
Level of evidence Ia- V

Literaturhinweis (Nijrolder et al. 2015; Griggs und Bradley 1994; Stewart 1995), Details s. Kapitel 5.1
Anträge: keine
Chat Abstimmung (J/N/E): 13/0/0 starker Konsens

Statement 5.1.2.

Depression, Angst und psychosoziale Belastungen sowie kommunikative Einschränkungen sind häufige ursächliche Faktoren oder Begleiterscheinungen bei Personen mit Müdigkeit.

Level of evidence Ia
Literaturhinweis (Stadje 2015; Cathébras et al. 1992; Nijrolder et al. 2015; Ridsdale et al. 1994) Details s. Abschnitt 4.2.2 und 5.1.3
Anträge: übermäßige vor Müdigkeit einfügen
Ursächliche Faktoren anstelle von Ursachen

Einleitende Beschreibung von Müdigkeit am Anfang der Leitlinie (Herr Spiegelhalder präzisiert Vorschlag zur Definition von Autorengruppe)

Chat Abstimmung (J/N/E): 14/0/0 starker Konsens

Empfehlung 5.1.3.

Bei primär ungeklärter Müdigkeit sollen anhand von Screeningfragen eine Depression oder Angststörung eruiert werden.

Empfehlungsgrad A
Level of evidence I a
Literaturhinweis (Gerber et al. 1992; Whooley et al. 1997; Spitzer 1996; DGPPN 2015) Details s. Abschnitt 5.1.3
Anträge: keine
Chat Abstimmung (J/N/E): 13/0/0 starker Konsens

Empfehlung 5.1.4.

Bei primär ungeklärter Müdigkeit sollen außerdem erfasst werden:

- **Vorerkrankungen, insbesondere vorausgegangene Infektionserkrankungen, Fieber**
- **Schlafverhalten, insbesondere Schnarchen und Atemaussetzer im Schlaf, ungewolltes Einschlafen am Tage und (habitueller) Schlafmangel,**
- **Verlauf des Körpergewichts, Tabakkonsum,**
- **kardiale, respiratorische, gastrointestinale, urogenitale und ZNS-Funktion,**
- **post-exertionelle Malaise (PEM, Belastungsintoleranz),**
- **Zufuhr von Medikamenten und psychotropen Substanzen,**
- **soziale, familiäre, berufliche Situation,**
- **chemische oder Lärmbelastung sowie Auftreten ähnlicher Symptome bei Personen im privaten/beruflichen Umfeld.**

Empfehlungsgrad A
Level of evidence Ia-IV
Literaturhinweis (Stadje 2015; Hickie et al. 2006; Stewart et al. 1998; Wiesmüller 1998; Basner und McGuire 2018; Techera et al. 2016; Sakellaris et al. 2021; DGSM 2017; NICE 2021), Details s. Abschnitte 5.1.2 und 5.1.1 sowie 4.2. bezüglich zugrunde liegender Ätiologien und Kapitel 5.7 (PEM)

Verweis auf Anamnesebogen (prüfen, ob alle Punkte abgebildet) im Erläuterungstext nach der Empfehlung

Anträge: keine
Chat Abstimmung (J/N/E): 13/0/0 starker Konsens

Empfehlung 5.1.5.

Bei mindestens seit 3 Monaten anhaltender bisher ungeklärter Müdigkeit sollten die ME/CFS-Kriterien nach Institute of Medicine (IOM) eruiert werden, um eine Verdachtsdiagnose zu stellen, die nach 6 Monaten zu reevaluieren wäre.

Empfehlungsgrad B
Level of Evidence: V: Expertenkonsens
Literaturhinweis (Nacul et al. 2021), Details s. 5.7
Anträge: keine
Chat Abstimmung (J/N/E): 13/0/0 starker Konsens

Empfehlung 5.1.6.

Ein Symptomtagebuch kann bei der Abklärung und Therapie der Müdigkeit hilfreich sein.

Empfehlungsgrad O
Level of evidence III
Literaturhinweis (DGP 2021; NICE 2021; DGPPN 2015)(https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/020-027.html) (https://www.nice.org.uk/guidance/ng206) (https://www.leitlinien.de/themen/depression)
Anträge: keine
Chat Abstimmung (J/N/E):14/0/0 starker Konsens

Empfehlung 5.2.1.

Bei primär ungeklärter Müdigkeit sollen körperlich untersucht werden: Schleimhäute, Atemwege, Herz, Puls und Blutdruck, Lymphknoten, Abdomen, orientierend neurologisch.

Empfehlungsgrad B
Level of evidence II-V
Literaturhinweis (Stadje 2015; Shephard et al. 2016; NICE 2021), Details s. Kapitel 5.2 und Abschnitt 5.2.1 sowie 4.2 bezüglich zugrunde liegender Ätiologien
Anträge: sollen statt sollten
Abstimmung (J/N/E): 12/2/2 Konsens
Chat Abstimmung sollen (J/N/E): 11/0/0
Chat Abstimmung sollten (J/N/E): 2/0/0

Empfehlung 5.2.2.

Weitere Elemente der körperlichen Untersuchung sollten bei speziellen Hinweisen auf behandelbare Ursachen in der Anamnese oder orientierenden körperlichen Untersuchung erfolgen.

Empfehlungsgrad B
Level of evidence II-V

Literaturhinweis (Stadje 2015; Gialamas et al. 2003; Clark et al. 1995; Nijrolder et al. 2009), s. Kapitel 5.2, 5.6 und 5.8
Anträge: keine
Chat Abstimmung (J/N/E): 12/0/0 starker Konsens

Empfehlung 5.3.1.

Bei primär ungeklärter Müdigkeit sollen folgende Laboruntersuchungen durchgeführt werden: Blut-Glucose, großes Blutbild, Blutsenkung/CRP, Transaminasen oder g-GT, TSH.

Empfehlungsgrad A
Level of evidence IIa-V
Literaturhinweis (Stadje 2015; Royal Colleges of Physicians, Psychiatrists and General Practitioners 1996; Kroenke et al. 1988; Ridsdale et al. 1994; Salazar et al. 1996; Galle und Floege 2017; DEGAM 2016; DGHO 2018; AWMF 2021), Details s. Kapitel 5.3 und Abschnitt 5.3.1 sowie 4.2.
Anträge: keine
Chat Abstimmung (J/N/E): 14/0/0 starker Konsens

Empfehlung 5.3.2.

Weitergehende Labor- oder apparative Untersuchungen sollten nur bei auffälligen Vorbefunden/spezifischen Hinweisen in der empfohlenen Basisdiagnostik erfolgen.

Empfehlungsgrad GCP
Literaturhinweis Details s. Abschnitt 5.3.1, 5.8. und 4.2.
Verweis auf LL der DGSM zur Abgrenzung hinsichtlich unverhältnismäßiger Tagesschläfrigkeit
Anträge: streichen: nur
Chat Abstimmung „nur“ streichen (J/N/E): 5/2/1

Sollten nur anstelle von sollen nur (abgelehnt (8/3/2)

Chat Abstimmung sollen (J/N/E): 7/5/2

Antrag: Sollten anstelle sollen
Chat Abstimmung sollten (neue Abstimmung am Ende) (J/N/E): 12/1/3 Konsens

Empfehlung 5.4.

Im gesamten diagnostischen Prozess soll ein bio-psycho-sozialer Ansatz eingehalten werden.

Empfehlungsgrad GCP
Literaturhinweis s. Kapitel 5.4 und 5.8
Anträge: keine
Chat Abstimmung (J/N/E): 12/0/1 starker Konsens

Empfehlung 6.1.

Es sollte beachtet werden, dass häufig mehrere ursächliche Gesundheitsprobleme anzunehmen und zu behandeln sind.

Empfehlungsgrad B

Level of evidence II
Literaturhinweis (Hulme et al. 2019; Wilson et al. 2014; Abholz 1994; Manu et al. 1988), Details s. Kapitel 4.2.12, 5.4
Anträge: keine
Chat Abstimmung (J/N/E): 13/0/0 starker Konsens

Alternative Formulierung
Es sollte beachtet werden, dass ursächlich häufig mehrere Einflussfaktoren auf die Entstehung der Müdigkeit anzunehmen und zu behandeln sind
Anträge: keine
Chat Abstimmung (J/N/E): 2/2/1

Empfehlung 6.2.
Bei ungeklärter Müdigkeit und/oder Hinweisen auf relevante psychosoziale Belastungen sollen feste Folgetermine angeboten werden.
Empfehlungsgrad A
Level of evidence III
Literaturhinweis (DGPM und DKPM 2018), Details. Kapitel 5.4,
Anträge: keine
Chat Abstimmung (J/N/E): 13/0/0 starker Konsens

Empfehlung 6.3.
Bei Substanzabusus/schädlichem Gebrauch, insbesondere von Tabak, Cannabis oder Alkohol soll eine Kurzintervention und ggf. Entwöhnungsbehandlung angeboten werden.
Empfehlungsgrad A
Level of evidence Ia
Literaturhinweis (DGPPN und DG-Sucht 2020; DG-Sucht 2021; DG-Sucht und DGPPN 2020), Details s. Kapitel 6.3
Hintergundtext: ergänzen Cannabis in Analogie betrachtet
Anträge: keine
Chat Abstimmung (J/N/E): 12/0/1 starker Konsens

Empfehlung 6.4.
Die Behandlung potentiell ursächlicher Erkrankungen soll optimiert werden.
Empfehlungsgrad A
Level of evidence Ia
Literaturhinweis u.a. (AWMF 2021; BÄK et al. 2019; DKG 2020) (https://www.leitlinien.de/themen/copd) (https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz) (https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/), Details s. Kapitel 6.4
Anträge: keine
Chat Abstimmung (J/N/E): 12/0/0 starker Konsens

Empfehlung 6.5

a) Bei einer großen Zahl von zugrunde liegenden Störungen oder Erkrankungen verbessern Verhaltenstherapie oder/und symptomorientierte aktivierende Maßnahmen die Müdigkeit und das Allgemeinbefinden und sollen in diesen Fällen angeboten werden. Dies betrifft nicht ME/CFS einschließlich Verdachtsdiagnose.

b) Bei ungeklärter Müdigkeit können Verhaltenstherapie oder/und symptomorientierte aktivierende Maßnahmen angeboten werden. Dies betrifft nicht ME/CFS einschließlich Verdachtsdiagnose. Hierbei ist die individuelle Reaktion darauf zu beobachten und ggf. die Maßnahmen anzupassen oder zu beenden.

c) Bei ME/CFS soll keine körperlichen Aktivierungen auf Basis des Dekonditionierungskonzeptes angeboten werden. Zu beachten ist die Belastungsintoleranz mit unterschiedlicher Latenz. Eine Verhaltenstherapie kann angeboten werden, insbesondere zur Therapie von Begleitsymptomen.
Zu a) Empfehlungsgrad A
Level of evidence Ia-IV
Literaturhinweis (Hulme et al. 2017; Ridsdale et al. 2004; Wormgoor und Rodenburg 2021; NICE 2021), Details s. Kapitel 6.1., 6.3, 6.4. und 5.7

Zu b und c) Empfehlungsgrad 0 bzw. A
Level of Evidence IIa-IV
Literaturhinweis (DGPM und DKPM 2018; NICE 2021), Details s Kapitel 5.4, 5.7 und 6.1, 6.3
Anträge: a, b, c als eine Empfehlung betrachten
Chat Abstimmung (J/N/E): 14/0/2 starker Konsens

Anträge: letzten Satz streichen (keine Mehrheit, daher a,b,c Einteilung)

Bis zum 21.12.2021 ging lediglich ein gemeinsames Schreiben der Patient:innenvertreter:innen mit verschiedenen Änderungswünschen zum Hintergrundtext ein. Diesen Änderungswünschen wurde teilweise entsprochen, teilweise auch nicht mit dem Verweis, dass vorher eine Einigung über diese Textpassagen zwischen den Vertreterinnen von EUROMENE und DEGAM erzielt worden war und dass verschiedene Streichungen nicht durch die DEGAM akzeptiert werden können.

Im Januar 2022 erfolgte die Anpassung der Zusatzmaterialien an die geänderten Empfehlungen, wobei für die Patientenbriefe kein Änderungsbedarf gesehen wurde, da sie nur rein kontextspezifisch und selektiv zu verwenden sind. Auf eine gesonderte Patient:innen-Information zu ME/CFS wurde verzichtet und statt dessen auf entsprechende Materialien auf der Website der Ambulanz der Charité verwiesen. Außerdem wurden jetzt durch Frau Rupp die neuen Literaturverweise eingepflegt und das Literaturverzeichnis aktualisiert. Zudem wurde jetzt der Leitlinienreport erstellt und alles an die Beteiligten zur Kommentierung versendet. Dies betrifft insbeondere die Patienteninformation die durch das Redaktionsteam der DEGAM (Baum, Lindner, Maisel) erstellt und durch Dr. Christmann (Patientenvertretung Fatigatio) korrigierend gegengelesen wurde. Die daraufhin eingehenden Kommentare wurden eingearbeitet. Dabei gab es lediglich bei der Patienteninformation inhaltlichen Änderungsbedarf. Dies wurde an die Gesamtgruppe rückgespiegelt. Hier gab es keine Einwände mehr. Durch Dr. Christmann

erfolgte die Durchsicht mit einigen redaktionellen Änderungsvorschlägen; die entsprechend umgesetzt wurden. Später erfolgten nach Einigung über den Umgang mit dem Sondervotum (siehe Kapitel 4.3) entsprechende Hinweise auf das betreffende Kapitel 5.7.

Folgende **Umsetzungshilfen** wurden entsprechend der konsentierten Leitlinien-Langversion erstellt und durch die beteiligten Vertretungen der Fachgesellschaften und Patientenorganisationen wie oben beschrieben freigegeben:

- Kurzversion
- Information für Medizinische Fachangestellte
- eine allgemeine Information für Betroffene (Patienteninfo, keine komplette Patientenleitlinie)
- ein Fragebogen zur Anamnesehilfe

unverändert blieben folgende Zusatzmaterialien:

- ein Patientenbrief zur Aktivierung
- ein Patientenbrief und ein Infozept zur Entspannung und Entlastung
- Schlafprotokoll

Die Zusatzmaterialien sind unter (DEGAM-link eingeben, derzeit http://www.degam.de/degam-leitlinien-379.html) einsehbar.

4. Externe Begutachtung und Verabschiedung

4.1 Pilottestung

Durchführung des Paneltests und des Praxistests erfolgte nur für die Ursprungsversion der Leitlinie, da die Ergebnisse der Recherchen und des Konsensusverfahrens keine komplette Neufassung der Leitlinie erfordert haben.

4.2 Externe Begutachtung

Diese betraf neben dem Leitlinientext die überarbeiteten Zusatzmaterialien Kurzversion, Fragebogen zur Anamnese, Patienteninformation, Hinweise für MFA und Leitlinienreport.

4.2.1. Rückmeldung der Paten Herbst 2021

Die drei DEGAM-Paten waren im Herbst ständig in die Überarbeitungsschritte eingebunden siehe Abschnitt 3.1.1. Zwei weitere zunächst designierte Paten konnten krankheitsbedingt bzw. wegen zeitlicher Überlastung keine Kommentare abgeben und schieden daher aus.

4.2.2 Kommentare der Mitglieder der Sektion Leitlinien und Qualitätssicherung der DEGAM und des DEGAM-Präsidiums

Die Konsultation ergab keine Änderungsvorschläge und einstimmige Zustimmung. Das Präsidium der DEGAM stimmte ebenfalls einstimmig zu. Dabei gab es folgende Kommentare:

Info für MFA: Die Abkürzungen ME/CFS werden nicht erklärt. – wurde noch eingefügt

Patienteninfo: Der Satz „Denken Sie auch daran, dass Alkohol am Abend sowie Schlafmittel dazu führen können, dass….“ Ist fast identisch 2x vorhanden (S. 3). 2. Passage wurde textlich geändert.

Sollte in der Patienteninfo nicht auch der Begriff „long Covid“ auftauchen?- nein, da wir explizit long Covid ausgeklammert haben und auf die interdisziplinäre Leitlinie zu dem Thema verweisen, die in

kürzeren Abständen überarbeitet wird, während die Leitlinie Müdigkeit länger Bestand haben soll.

Patientenfragebogen: Die Zwischenüberschrift „Gibt es Zusammenhänge?“ würde ich streichen, die könnte verwirren. Haben wir belsssen- es soll zum Nachdenken anregen

„Ernährungsumstellung“: hier fehlt ein Fragewort/ein Verb. Ist u.E. eindeutig durch angefügtes ?

Die Symptomliste ist sehr lang… vermutlich eine Konzession an die Patientenorganisation? Nein- es soll helfen, nichts relevantes zu übersehen und das weitere Vorgehen zu reflektieren. Daher auch die Ergänzung der freien Anamnese durch diesen Bogen

2. Glückwunsch, dass nun ein Konsensus gefunden wurde bei CFS, das mehr Raum einnimmt. Der Zeitpunkt der Überweisung /Einbezug von Spezialisten bzw Ambulanzen habe ich evlt überlesen, aber das ist ein ungelöstes Problem. -Es gibt ein Kapitel zu Schnittstellen und auch im ME/CFS-Kapitel entsprechende Hinweise.

4.2.3 Rückmeldungen durch Patient:innenenvertretungen, Selbsthilfegruppen, Fachgesellschaften

Diese waren durch ihre nominierten Vertretungen wie oben beschrieben in den Prozess eingebunden und sofern eigene Texte und Literaturstellen beigetragen wurden auch Co-autor:innen der Leitlinie. Weitere Rückmeldungen erfolgten in der finalen Befragungsrunde, die unter 4.3. dargestellt sind.

4.3 Verabschiedung durch die Vorstände der Fachgesellschaften / Organisationen einschließlich Hinweis auf Sondervotum und Repliken

Den beteiligtenen Fachgesellschaften und Patientenvertretungen wurde vom 15. März bis 15. Mai Gelegenheit zu einer Stellungnahme gegeben.
Die Vorstände folgender beteiligter Fachgesellschaften / Organisationen stimmten der Leitlinie zu: DEGAM, DGIM, DGSM, Euromene, DKG/AGMSO, DGRW, DG ME/CFS, Fatigatio e.V., Lost Voices Stiftung, DG ME/CFS. Dabei gab es noch Hinweise zu redaktionellen Korrekturen/Ergänzungen, die alle umgesetzt wurden (siehe Abschnitt 4.3.5).

4.3.1 Sondervotum

DGPM und DKPM meldeten im Rahmen der Verabschiedung ein Sondervotum für Kapitel 5.7. zu ME/CFS an. Die Mandatstragenden der Fachgesellschaften hatten sich bei den Abstimmungen den Empfehlungen angeschlossen. Die Begründung für das aus den Vorständen der Fachgeselschaften angemeldete Sondervotum war, dass nach ihrer Einschätzung manche Empfehlungen nicht durch aktuelle wissenschaftliche Evidenz gedeckt seien und Betroffenen wichtige therapeutische Optionen regelrecht verschließen würden.
Grundlage für die Akzeptanz eines Sondervotums seitens der Steuergruppe in Absprache mit der methodischen Begleitung war die geringe wissenschaftliche Sicherheit der bisherigen Literatur zu den Effekten therapeutischer Interventionen zu dem genannten Krankheitskomplex, ebenso wie das Vorliegen einer Vielzahl unterschiedlicher Definitionen, von denen keine abschließend gesichert ist. Dies lässt Raum lässt für unterschiedliche Wertungen und Interpretationen auf der Grundlage von Erfahrungen.

Die erste Version des Sondervotums vom 18.7.2022 wurde wegen als unzureichend eingeschätzter transparenter wissenschaftlicher Begründung seitens der Steuergruppe und der methodischen Begleitung sowie der Patientenvertretungen von den einreichenden FG revidiert. Die DGIM und DGPPN schlossen sich dem überarbeiteten Sondervotum an.

In einer gemeinsamen Besprechung unter Moderation der AWMF am 28.10.2022 wurde das weitere Vorgehen entsprechend dem Regelwerk der AWMF konsentiert. Insbesondere wurde festgelegt, dass die überarbeitete Version des Sondervotums vom [bitte Datum einfügen] als Kapitel 5.7.5 in die Leitlinie eingefügt werden konnte und mit einem Hinweis zu den weiter bestehenden Bedenken der Patientenvertretungen und Vertreterinnen von EUROMENE versehen würde. Die Patientenorganisationen machten formal im Vorwege und auch in der Besprechung deutlich, dass sie auch das überarbeitete Sondervotum nicht mittragen, da dieses wissenschaftlich nicht haltbar sei und den Betroffenen schaden könne. Deren inhaltliche Kritik sowohl zur ersten als auch zur zweiten Fassung sollten im Leitlinienreport nachzulesen sein (siehe 4.3.3 und 4.3.4).Die Federführende Fachgesellschaft erstellte ebenfalls einen Kommentar zum Sondervotum (4.3.2)

Nach Umsetzung aller Änderungen, Einfügen des Sondervotums und Hinweis durch Patientenvertretungen und Euromene dahinter in der Leitlinie sowie Erläuterungen zum Prozess und Vorgehen sowie Einfügung von Stellungnahmen zum Sondervotum im Leitlinienreport wurde die Leitlinie von allen beteiligten Fachgesellschaften und Fachgruppen genehmigt.

4.3.2 Stellungnahme zum Sondervotum durch die DEGAM-Delegierten (Baum, Lindner, Maisel)

Leider ist es bei der Rezeption der Leitlinie Müdigkeit trotz Zustimmung der in der Konsensuskonferenz beteiligten Vertreter:innen aller genannten Fachgesellschaften zu einigen Missverständnissen gekommen. Wir haben daraufhin an einzelnen Stellen die Aussagen präzisiert und bezüglich Nomenklatur und Bewertung der NICE-Leitlinie auf den Dissens hingewiesen. Ansonsten lassen wir den ursprünglichen Text neben dem nachträglich eingebrachten Sondervotum stehen, so dass in der Zusammenschau auch ein gemeinsames Verständnis gebahnt werden kann. Wir werden bei unseren Fortbildungen darauf achten, dass Gräben nicht weiter vertieft und Missverständnisse nicht weiter perpetuiert werden und laden hierzu alle Beteiligten ein.

Hier noch einige Erläuterungen:

ME/CFS ist ein inzwischen weit akzeptierter Begriff. 1969 führte die WHO im ICD-8 ME als G93.3 auf und fasste ab dem ICD-10 ME und CFS zusammen. Das CDC genauso wie das NICE und Expertengremien vieler EU-Staaten haben sich inzwischen auf das kombinierte Akronym ME/CFS geeinigt. Dieses wird konsequent in der internationalen Literatur genutzt. Das bedeutet keineswegs eine Festlegung auf eine bestimmte Ätiologie- so wie es viele Begriffe in der Medizin gibt, die problematisch sind wie z.B. MS.

Die Leitlinie verfolgt klar das Konzept der bio-psycho-sozialen Betrachtungsweise bezogen auf die einzelnen Betroffenen und schießt hier nirgendwo ME/CFS aus. Zwar gibt es durchaus unterschiedliche Sichtweisen zur möglichen Ätiologie- das wird aber als Meinung der Fachexpert:innen gekennzeichnet. Wir finden aber das nachträgliche Einbringen auch anderer Aspekte durchaus wertvoll für weitere Diskurse und Forschung.

Da bei ME/CFS obligat ein bestimmtes Set an Symptomen und Ausschluss anderer Erkrankungen, die Fatigue hinreichend erklären, vorliegen muss, halten wir die Verwechslungsgefahr mit anderen Krankheitsentitäten für gering. Zumindest für manche im Regelfall vorhandene Begleitsymptome wie chronische Schlafstörungen oder Schmerzen ist die Indikation einer Verhaltenstherapie unstrittig, so dass dieses Therapieangebot niemandem mit ME/CFS à priori vorenthalten werden soll, aber an die individuelle Belastbarkeit angepasst werden muss.

Die Leitlinie spricht sich nirgendwo für eine weitgehende Inaktivierung von Betroffenen mit PEM aus. Allerdings ist dann zu beachten, dass insbesondere bei Vorliegen aller Kriterien von ME/CFS keine starre Aktivierung und Belastungssteigerung erfolgen soll, sondern individuell die Belastbarkeit und mögliche Anpassungen auszuloten sind. Faktisch ist dies eine in Deutschland und insbesondere in psychosomatischen und rehabilitativen Settings durchaus umsetzbare Vorgehensweise.

Im Vorbericht des IQWIG zu ME/CFS* wird sowohl graded exercise als auch Verhaltenstherapie ein Anhalt für einen vorübergehenden Zusatznutzen bescheinigt, der allerdings nicht längerfristig nachweisbar ist und sich nur auf Personen mit leichter bis mittelgradiger Symptomausprägung bezieht. Die abschließende Beurteilung und entsprechende Patienteninformationen werden für 2023 erwartet.

*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Myalgische Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): aktueller Kenntnisstand; Vorbericht [online]. 2022 [Zugriff: 3.11.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/n21-01_me-cfs-aktueller-kenntnisstand_vorbericht_v1-0.pdf.

4.3.3 Stellungnahme der Patient*innenvertretungen (Fatigatio e.V., Deutsche Gesellschaft für ME/CFS und Lost Voices Stiftung)/ Vertreterinnen von EUROMENE zum Sondervotum Version 1.0 vom [29.07.2022]

Es werden im Sondervotum [] Behauptungen ohne ausreichende literarische Belege aufgestellt, die aktueller Literatur und systematischen Reviews großer internationaler Gesundheitsbehörden widersprechen. Hierbei ist zu bemängeln, dass das Sondervotum lediglich Meinungen enthält, die zitierte Literatur ist zusammenhanglos angefügt. Die dargestellten Sichtweisen werden nicht konkret durch wissenschaftliche Publikationen belegt. Die im Sondervotum zitierte Literatur weist bei wissenschaftlich sorgfältiger Betrachtung zahlreiche diskreditierende Fakten auf. Ob dies den Autoren des Sondervotums nicht bekannt ist und/oder sie diese nicht sorgfältig genug evaluiert haben, entzieht sich unserer Kenntnis.

1. Flottorp et al. [1]: Hier handelt es sich um einen „Comment“ und nicht um Primärliteratur, also um einen „Meinungsartikel“. Eine sorgfältige Analyse und ausführliche Kritik zu diesem Comment findet sich bei [2]. Wir haben hier weitere Kritikpunkte zusammengestellt:
   Den Autoren der NICE-Guideline wird bereits im Titel des Comments unterstellt, aus ideologischen Gründen gehandelt zu haben. Bei näherer Analyse des Comments muss man jedoch dessen ungeeignete Auswahl an Primärliteratur als unwissenschaftlich und letztlich Ideologie-getrieben im Gegensatz zur NICE-Guideline sehen. Der erste Abschnitt äußert das Unverständnis, dass Leitlinien, konkret die NICE-Guideline, sich im Laufe der Zeit ändern können, z.B. in den Versionen zwischen 2007 und 2021. Hierzu werden „neue Studien“ zitiert, die angeblich die positiven Aussagen der veralteten NICE Guideline von 2007 zu GET und CBT unterstützen.
   Die bemerkenswertesten Details im Einzelnen:
   a. Price et al. [3]: Ein Cochrane Review über CBT aus dem Jahr 2008, für das folgende Editorial Note vorliegt: „…the review is no longer current. It should not be used for clinical decision-making.“[4]. Das ist den Autoren des Comments wohl entgangen.
   b. Larun et al. [5]: Die Cochrane Analyse zu GET ist datiert von 2019, ist jedoch in der Vergangenheit Gegenstand wiederholter Überarbeitungen gewesen. Auch hier findet sich eine Editorial Note über die notwendige erneute Überarbeitung des Reviews: “This amended review is still based on a research question and a set of methods from 2002, and reflects evidence from studies that applied definitions of ME/CFS from the 1990s.” Darüber hinaus gibt es einen separaten Hinweis von Cochrane über die Erfordernis einer Neu-Erstellung und die Limitierungen der gegenwärtig noch publizierten Fassung [6].
      Besonders bemerkenswert ist der fehlende Hinweis auf die Notwendigkeit der Neuerstellung im Hinblick auf die Co-Autorenschaft von Brurberg sowohl im Cochrane Review als auch im Flottorp-Comment. Nichtsdestotrotz finden sich in diesem Review die ausführlich dargestellten schlechten Evidenzlevel für die Studien über Trainingstherapien [5].
   c. Castell et al.: Die meisten der in dieser Meta-Analyse untersuchten Studien wurden ebenfalls in die Cochrane Reviews eingeschlossen und von der NICE hinsichtlich ihrer Qualität als ungenügend beurteilt. Die drei exklusiv von Castell eingeschlossen zeichneten sich durch u.a. hohe Drop-Out-Rate in der Verum-Gruppe für GET aus. Insgesamt wurde ihre Studienqualität von Castell als schlecht eingestuft [7].

d. White et al. [8]: die intensiven Diskussionen um wissenschaftliches Fehlverhalten im Studiendesign und -ablauf der PACE-Studie sind ausführlich dargestellt in [9], [10, 11]. Eine Re-Analyse der Original-Studiendaten (nach einem „Freedom of Information Request“) findet sich bei Wilshire [12]. Darin sind die erheblichen methodologischen Probleme der PACE-Studie und die Ergebnisse anhand der Originaldaten ausführlich dargestellt, womit der postulierte positive Effekt für CBT und GET in sich zusammenfällt.

e. Nijhof et al. [13]: NICE postuliert hier eine ernste Unschärfe der untersuchten Population, PEM wurde nicht ermittelt, es wurden Outcome Daten für 12 Monate und 2,7 Jahre berichtet, obwohl die Kontrollgruppe nach 6 Monaten die untersuchte Intervention erhielt[14]. Vink stellt klar, dass die untersuchten Gruppen sich hinsichtlich physischer Funktion und psychiatrischer Komorbidität deutlich unterschieden [15]. Besonders wirksam war CBT bei Patienten mit einer Komorbidität von Depression und Angststörung. Auffallend auch, dass nur ein geringer Teil der Patienten in der Interventionsgruppe eine Infektion zu Krankheitsbeginn hatten. Die Kontrollgruppe war heterogen und die therapeutischen Maßnahmen hier waren keinesfalls transparent [2].

f. Gotaas et al.: Bemerkenswert ist hier der sehr lange Zeitraum von Studienkonzeption und -registrierung (2008/09), Patientenrekrutierung (2008- 12) bis zur Publikation 2021. Die Einschlusskriterien wurden von den initialen CDC 1994-Kriterien im letzten Jahr um die CCC erweitert, hier fand sich eine Schnittmenge der Einschlusskriterien von lediglich 83% [16]. Eine Analyse der weiteren Mängel der Studie finden sich bei [15].

Die ausgedehnteste Literaturrecherche der letzten Jahre durch die NICE, die konsistent mit Feststellungen der CDC ist, wird als unzureichend herabgewürdigt von Autoren, die einem erheblichen Interessenkonflikt unterliegen. Schließlich müssen sie miterleben, dass die von ihnen durchgeführten Studien als wenig aussagekräftig eingestuft werden von einer großen Gruppe unabhängiger Experten.

Irritierend dabei das Statement über die Natur von Ideologien: „Whereas science aims to search the truth of something by adherence to jointly agreed standards, an ideological endeavour imposes the will of its proponents.“ [1] Zu deutsch: „Während die Wissenschaft darauf abzielt, die Wahrheit einer Sache durch die Einhaltung gemeinsam vereinbarter Standards zu erforschen, setzt ein ideologisches Unterfangen den Willen seiner Befürworter durch.“ Die Rolle der „gemeinsam vereinbarten Standards“ dürften dabei jedoch der NICE Guideline zufallen, die Rolle der „Befürworter eines ideologischen Unterfangens“ offenbar den Autoren des Comments, die keine stichhaltigen Argumente für ihre Sichtweise vorbringen können. Hier werfen die Autoren der NICE das vor, was sie selbst betreiben.

2. Henningsen et al [17]: Diese als „Review“ bezeichnete Publikation stellt ein „Modell“, also ein Hypothesengebäude vor. Verbindungen zu ME/CFS sind nicht vorhanden, lediglich im ersten Satz des Artikels wird einmalig das Symptom „Fatigue“ erwähnt. Im Wesentlichen geht es bei den klinischen Implikationen um chronische Schmerzen, z.B. Phantomschmerzen. Zahlreiche Schlussfolgerungen zu klinischen Bezügen sind im Konjunktiv formuliert. Diese Publikation ist in keiner Weise geeignet, pathophysiologische Kausalitäten hinsichtlich ME/CFS zu erklären.
3. Larun et al [5]. Auch für die Autor:innen des Sondervotums scheint es schwierig zu sein, aktuelle Hinweise zum Überarbeitungsbedarf dieses Cochrane Reviews zu berücksichtigen, s. a. Textbereich zu Flottorp. Die Konsistenz der niedrigen bis sehr niedrigen Evidenz für die Wirksamkeit von GET zwischen der NICE Guideline und der Publikation von Larun bleibt jedoch auch unerwähnt.
4. S3-Leitlinie „Funktionelle Körperbeschwerden: Diese Leitlinie stammt aus dem Jahr 2017. Die berücksichtigte Originalliteratur mit veralteten und zu weit gefassten Einschlusskriterien wurde hier ebenfalls zugrunde gelegt. Z.B. wird in der Leitlinie eine Meta-Analyse aus 2005 zitiert [18], die auf Studien aus den Jahren 1980-90 beruht, die also 30-40 Jahre alt sind. Dieselben Cochrane-Analysen, die wir weiter oben als überholt und überarbeitungspflichtig nachgewiesen haben, bilden weiterhin eine der Grundlagen dieser Leitlinie.
5. Sharpe et al [19]: Die Autoren der PACE-Studie versuchen erneut, ihr wissenschaftliches „Vermächtnis“ vor Interpretation durch Dritte (NICE) zu schützen. In Anbetracht der vor Publikation

dieses Artikels erschienenen Entwurfs-Fassung der NICE-Guideline, in der bereits die fehlende Evidenz für CBT und GET dargelegt war, zeugt es von wissenschaftlicher Vermessenheit, für die fehlenden Belege für Wirksamkeit von GET und CBT das Gegenteil zu behaupten. Hierfür spricht auch die penetrante Verwendung des Begriffes CFS/ME, der durchgängig verwendet wird, um sich von den Publikationen großer Institutionen wie IOM [20]oder NICE [21]abzugrenzen.

6. White et al [22]: ein Großteil dieses Artikels versucht weiterhin, die ebenfalls von White zu verantwortende PACE-Studie zu rehabilitieren. Die immer wieder postulierte Evidenz für eine Wirksamkeit ist jedoch gerade nicht erbracht (s.o.). Die analysierten Studien wurden weitestgehend nicht konzipiert, um schädigende Effekte auf Erkrankte zu ermitteln, sondern hatten andere Endpunkte. Zur Feststellung negativer Effekte auf Patienten verwendete die vorliegende Meta-Analyse stattdessen Surrogatparameter wie z.B. den „globalen klinischen Eindruck“ CGI, für den jedoch bei 8 von 10 eingeschlossenen Primärstudien kein Wert ermittelt worden war, sondern aus einer Sekundäranalyse verwendet wurden. Die Autoren entschlossen sich, den Cut-off für eine negative Wirkung erst bei einer Einschätzung der Probanden als „viel schlechter“ oder „sehr viel schlechter“ zu setzen, eine einfache Verschlechterung des klinischen Zustands wurde nicht gewertet. Die zehn analysierten Studien wurden aus der Studienliste des Cochrane-Reviews von Larun [5] entnommen. Zu den Details hierzu haben wir oben Stellung bezogen, es ist veraltet. Trotzdem kommt Larun zu dem Schluss, dass die Evidenz der eingeschlossenen Studien nicht ausreicht, Aussagen über die Sicherheit von GET zu machen. Bei Kindlon [23] findet sich dagegen eine ausführliche Darstellung der möglichen schädigenden Effekt von GET und CBT. Vink [24] demonstriert, dass ME/CFS-Patienten nach einer Behandlung mit CBT oder GET seltener in der Lage sind zu arbeiten als vor der Behandlung. Vor dem Hintergrund dieser Kurzanalyse der Primärquellen ist es nicht nachvollziehbar, wie sich hieraus eine Argumentation für das Sondervotum ableiten lassen soll. Einerseits sind die zitierten Literaturstellen nicht geeignet, die Meinung der Verfasser zu untermauern. Andererseits ist die Behauptung, die vorgeschlagenen Therapieverfahren GET und CBT seien nicht schädigend, ebenfalls nicht zu halten. Im Gegenteil ist der mögliche Schaden in Einzelpublikationen nachgewiesen.
   Da die DEGAM für ME/CFS kein systematisches Review vorgenommen hat, müssen sich die Autor:innen der Leitlinie und des Sondervotums, wie zu Anfang des Leitlinienprozesses vereinbart, an den aktuellen systematischen Reviews anderer Behörden und Länder – National Institutes of Health Care and Excellence (NICE), Institute of Medicine (IOM), Centers for Disease Control and Prevention (CDC) – sowie dem eingebrachten Expert:innenwissen – European Network on ME/CFS (EUROMENE) – orientieren, wie auch im Hintergrundtext der Leitlinie erläutert.

Inhaltliche Auseinandersetzung mit Behauptungen aus dem Sondervotum:

1. CFS sei laut Sondervotum ein neutraler Name

   („Die in der Vorversion der Leitlinie verwendete neutrale Bezeichnung „Chronic Fatigue Syndrom (CFS)“ für Patienten mit ausgeprägter und chronischer Erschöpfung ist unstrittig“)

   Dies ist eine Behauptung ohne Belege, die der Literatur und systematischen Reviews großer internationaler Gesundheitsbehörden widerspricht [20] [21] [25]. Dies sieht auch die Stellungnahme der Steuerungsgruppe so. Die Darstellung dazu im IOM-Report [20]: “The committee agrees that the term “chronic fatigue syndrome” often results in stigmatization and trivialization and should no longer be used as the name of this illness.” (S. 60) Auch NICE [21] schreibt hierzu: „Many people with ME/CFS consider the name 'chronic fatigue syndrome' too broad, simplistic and judgemental. For consistency, the abbreviation ME/CFS is used in this guideline.“ (S. 84)
2. Das Etikett ME könnte laut Sondervotum durch den „Nocebo“-Effekt negative Auswirkungen auf die Beschwerden von ME/CFS-Kranken haben („Angesichts vielfältiger Befunde zum "Nocebo"-Effekt haben wir vor allem die Sorge, dass das diagnostische Etikett einer möglicherweise durch eine vorhergehende Viruserkrankung ausgelösten, prognostisch ungünstigen irreversiblen bzw. fortschreitenden ZNS-Erkrankung bei Betroffenen Hoffnungslosigkeit und negative Erwartungen mit entsprechenden Auswirkungen auf ihre Beschwerden, ihre Lebensqualität und ihre Lebens-

führung auslöst.“) **Dies ist eine Behauptung ohne Belege für das Krankheitsbild ME/CFS.** Allgemeine Forschung und Erkenntnisse zum „Nocebo“-Effekt lassen keine Rückschlüsse auf den konkreten Fall der Bezeichnung ME auf ME/CFS-Erkrankte schließen. Studien, die dies bei ME/CFS untersucht hätten, sind uns nicht bekannt. Im Gegenteil. Es gibt zwar keine abschließenden, aber erste Hinweise auf die Beteiligung des zentralen und peripheren Nervensystems, wie im Hintergrundtext der LL nähergehend erläutert:

- Neuroinflammation [26]
- Anomalien des ZNS-Stoffwechsels [27]
- Beteiligung der Neuro-Glia [28]
- Autoantikörper gegen G-Protein gekoppelte Rezeptoren [29]

3. U10.1 sei laut Sondervotum k(eine) Codierungsmöglichkeit für ME/CFS
(„Als ICD-10-Codierungsmöglichkeit bei Patienten mit „ME/CFS“ nach COVID-19 führt die Leitlinie den neuen Code U10.9 an, der aber ein noch weitgehend unerforschtes, mit ganz anderen Symptomen einhergehendes, meist bei Kindern auftretendes „Kawasaki-like“ multisystemisches Entzündungssyndrom in Verbindung mit COVID-19 bezeichnet. Diese vorschnellen Gleichsetzungen implizieren eine einseitig biologistische Sicht auf CFS, die bisher nicht hinreichend evidenzbasiert ist.“)

   Falschdarstellung des Inhalts der Leitlinie:

   U10.1 wird im Kapitel 5.7 (ME/CFS) nicht genannt und an keiner Stelle in der LL in den Zusammenhang mit ME/CFS gebracht. U10.1 wird lediglich als für die LL relevante Diagnoseschlüssel auf S. 18 gelistet. Dies stellt auch die Stellungnahme der Steuerungsgruppe klar. Darüber hinaus ist der Zusammenhang bzw. Überschneidungen der Symptomatik zwischen ME/CFS und einem Teil der Patienten mit Post COVID-Syndrom gut belegt [30, 31].

4. Post-Exertional Malaise (PEM) sei laut Sondervotum ein für ME/CFS unspezifisches Symptom
(„Unstrittig ist, dass es zu PEM nach vorheriger Anstrengung kommen kann, allerdings ist diese, wie auch nicht erholsamer Schlaf, wenig spezifisch, und wird z.B. auch bei Patient:innen mit Fibromyalgiesyndrom, krebsassoziierter Fatigue und anderen Erschöpfungssyndromen berichtet. Die Betonung von PEM als spezifisches Kennzeichen von bzw. als Warnzeichen für CFS ist irreführend.“)

   Behauptung ohne ausreichende Belege, die der Literatur sowie systematischer Reviews großer internationaler Gesundheitsbehörden widerspricht:
   Eine ausführliche Darstellung im IOM-Report [20]:

   “The existence of PEM can help physicians confirm a diagnosis of ME/CFS earlier rather than only after extensive exclusion of other conditions. Several studies have found that PEM best distinguishes ME/CFS from idiopathic chronic fatigue (Baraniuk et al., 2013; Jason et al., 2002a) and may help distinguish it from other fatiguing conditions with a lower frequency of PEM, such as multiple sclerosis and major depressive disorder (Hawk et al., 2006a; Komaroff et al., 1996b).“ (S. 84) “Conclusion: There is sufficient evidence that PEM is a primary feature that helps distinguish ME/CFS from other conditions.“ (S.85) Ebenfalls eingängig die Darstellung von Cotler et al. [32]: „The supplementary DSQ PEM items correctly categorized patients with ME or CFS 81.7% of the time, while incorrectly categorizing patients with MS and PPS as patients with ME or CFS only 16.6% of the time.“

   Bei PEM handelt es sich desweiteren nicht um die „Verschlechterung des Befindens nach Anstrengung” (s. Sondervotum), sondern PEM ist definiert als Verschlechterung der (Gesamt-)Symptomatik nach schon geringer kognitiver und körperlicher Aktivität, klassischerweise mit zeitverzögertem Auftreten und erheblicher Funktionseinschränkung. Diese Form der belastungsinduzierten Symptomverschlechterung wird bei anderen Fatiguezuständen in der Regel NICHT beobachtet: “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 (Carruthers et al., 2003). As described by patients and supported by research, PEM is more than fatigue following a stressor.

Patients may describe it as a post-exertional “crash,” “exhaustion,” “flare-up,” “collapse,” “debility,” or “setback.” ([20]S. 78) PEM ist in allen aktuellen Diagnosekriterien für ME/CFS als Leitsymptom etabliert (NICE, IOM, CCC, ICC) und u. a. mittels zweitägigem kardiopulmonalen Belastungstest (2DayCPET) [33] objektivierbar oder mittels Handkraftmessung [34].

5. Für graduelle Aktivierungstherapien und Verhaltenstherapien bei ME/CFS gäbe es laut Sondervotum gute Evidenz. („Die gute Evidenz für eine zwar begrenzte, aber eindeutige Wirksamkeit von gestufter Aktivierungstherapie und kognitiver Verhaltenstherapie bei Patient:innen auch mit schwerem CFS, auch bei PEM, wird hier ignoriert.“)

   Behauptung ohne ausreichende Belege, die der Literatur sowie systematischer Reviews großer internationaler Gesundheitsbehörden widerspricht:

   Zur Bewertung der im Sondervotum zitierten Literatur haben wie weiter oben Stellung genommen.

   NICE kam zu folgender aktueller Bewertung: von allen 236 Ergebnissen aus Studien zu körperlichem Aufbautraining und kognitiver Verhaltenstherapie für ME/CFS, wurde die Qualität der Evidenz für 205 Ergebnisse mit „sehr niedrig“ und der restlichen 31 mit „niedrig“ bewertet [21]: “Do not offer people with ME/CFS:

   - any therapy based on physical activity or exercise as a cure for ME/CFS
   - generalized physical activity or exercise programmes (…)
   - any programme (…) that uses fixed incremental increases in physical acitivity or exercise, for example, grades exercise therapy
   - physical activity or exercise programmes that are based on deconditioning and exercise avoidance theories as perpetuating ME/CFS.” (S. 31f)

Dass Aktivierungstherapien, (kurative) Verhaltenstherapien und aerobes Training bei ME/CFS keine Evidenzgrundlage haben, nicht mehr angeboten werden sollen, und den Erkrankten schaden können, ist die Kernaussage und Kernempfehlung der neuen NICE Guideline sowie der Informationen für Fachangehörige der CDC [25]: “While vigorous aerobic exercise can be beneficial for many chronic illnesses, patients with ME/CFS do not tolerate such exercise routines. Standard exercise recommendations for healthy people can be harmful to patients with ME/CFS.“ Dieser Punkt muss auch bei den Kernempfehlungen der LL Müdigkeit genauso explizit erläutert und von anderen Krankheiten abgegrenzt werden, um kontraproduktive Therapien zu vermeiden und erheblichen Schaden von den Patient:innen abzuwenden.

III.

Zuerst darf von der Leitlinie insgesamt - sowie dem Sondervotum - kein Schadenspotential für die Erkrankten ausgehen. Der Einsatz einer Leitlinie kann auf den Gesundheitszustand bestimmter Patient:innengruppen oder größerer Teile der Bevölkerung Einfluss nehmen (Regelwerk, S. 11). Daher ist besondere Sorgfalt bei ihrer Erstellung angezeigt. Auch die Autor:innen eines Sondervotums sind diesem übergeordneten Ziel verpflichtet. Wie in unserer Detailkritik ausführlich erläutert, ist die Kernaussage der neuen NICEGuideline sowie der Informationen für Fachangehörige der CDC, dass Aktivierungstherapien, (kurative) Verhaltenstherapien und aerobes Training bei ME/CFS keine Evidenzgrundlage haben, nicht mehr angeboten werden sollen, und den Gesundheitszustand der ME/CFS-Erkrankten erheblich verschlechtern können.

Das Sondervotum kann das Gegenteil nicht belegen und stellt deshalb ein Schadenspotential für die Erkrankten dar. Wir möchten die beteiligten Fachgesellschaften noch einmal an die besondere Verantwortung und eine korrekte wissenschaftliche Arbeitsweise bei der Erstellung von Leitlinien erinnern. Eine Leitlinie hat auf Erkrankte große Auswirkungen. Daher ist besondere Sorgfalt in ihrer Erstellung angebracht, die unserer Ansicht in dem Sondervotum nicht gegeben ist. Offensichtlich wurden die Primärquellen durch die Autoren nicht ausreichend auf Inhalt und Gültigkeit geprüft.

Eine psychiatrische/psychosomatische Ursache von ME/CFS konnte nie belegt werden, Studien dazu litten unter erheblichen methodischen Schwächen; ein weiteres Festhalten an den veralteten Thesen schadet den Betroffenen erheblich. [].

Literatur

1. Flottorp, S.A., et al., *New NICE guideline on chronic fatigue syndrome: more ideology than science?* The Lancet, 2022. **399**(10325): p. 611-613.

2. Ghatineh, S. and M. Vink, *FITNET's Internet-Based Cognitive Behavioural Therapy Is Ineffective and May Impede Natural Recovery in Adolescents with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. A Review.* Behav Sci (Basel), 2017. **7**(3).

3. Price, J.R., et al., *Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults.* Cochrane Database Syst Rev, 2008. **2008**(3): p. Cd001027.

4. Price JR, M.E., Tidy E, Hunot V. . *CoLgnitive behavior therapy for chronic fatigue syndrome*. [cited 2022; Available from: https://www.cochrane.org/CD001027/DEPRESSN_cognitive-behaviour-therapychronic- fatigue-syndrome.

5. Larun, L., et al., *Exercise therapy for chronic fatigue syndrome.* Cochrane Database Syst Rev, 2019. **10**: p. CD003200.

6. Soares-Weiser, K. *Publication of Cochrane Review: 'Exercise therapy for chronic fatigue syndrome'*. 2019; Available from: https://www.cochrane.org/news/cfs.

7. Castell BD, K.N., Moss-Morris RE, *Cognitive Behavioral Therapy and Graded Exercise for Chronic Fatigue Syndrome.* Clin Psych Sci Pract, 2011. **18**(No 4): p. 311- 24.

8. White, P.D., et al., *Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial.* The Lancet, 2011. **377**(9768): p. 823-836.

9. Marks, D.F., *Special issue on the PACE Trial.* J Health Psychol, 2017. **22**(9): p. 1103- 1105.

10. Geraghty, K.J., *'PACE-Gate': When clinical trial evidence meets open data access.* J Health Psychol, 2017. **22**(9): p. 1106-1112.

11. Geraghty, K.J., *Further commentary on the PACE trial: Biased methods and unreliable outcomes.* J Health Psychol, 2017. **22**(9): p. 1209-1216.

12. Wilshire, C.E., et al., *Rethinking the treatment of chronic fatigue syndrome-a reanalysis and evaluation of findings from a recent major trial of graded exercise and CBT.* BMC Psychol, 2018. **6**(1): p. 6.

13. Nijhof, S.L., et al., *Effectiveness of internet-based cognitive behavioural treatment for adolescents with chronic fatigue syndrome (FITNET): a randomised controlled trial.* Lancet, 2012. **379**(9824): p. 1412-8.

14. NICE. *G: Nonpharmacological Management of ME/CFS*. 2021; Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/evidence/g-nonpharmacologicalmanagement-of-mecfs-pdf-9265183028.

15. Vink, M. and A. Vink-Niese, *The Updated NICE Guidance Exposed the Serious Flaws in CBT and Graded Exercise Therapy Trials for ME/CFS.* Healthcare (Basel), 2022. **10**(5).

16. Gotaas, M.E., et al., *Cognitive Behavioral Therapy Improves Physical Function and Fatigue in Mild and Moderate Chronic Fatigue Syndrome: A Consecutive Randomized Controlled Trial of Standard and Short Interventions.* Front Psychiatry, 2021. **12**: p. 580924.

17. Henningsen, P., et al., *Persistent Physical Symptoms as Perceptual Dysregulation: A Neuropsychobehavioral Model and Its Clinical Implications.* Psychosom Med, 2018. **80**(5): p. 422-431.

18. Cairns, R. and M. Hotopf, *A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome.* Occup Med (Lond), 2005. **55**(1): p. 20-31.

19. Sharpe, M., T. Chalder, and P.D. White, *Evidence-Based Care for People with Chronic Fatigue Syndrome and Myalgic Encephalomyelitis.* J Gen Intern Med, 2022. **37**(2): p. 449-452.

20. IOM, in *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness*. 2015, The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health: Washington (DC).

21. NICE, *National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines*, in *Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management*. 2021, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2021.: London.

22. White, P.D. and J. Etherington, *Adverse outcomes in trials of graded exercise therapy for adult patients with chronic fatigue syndrome.* J Psychosom Res, 2021. **147**: p. 110533.

23. Kindlon, T., *Reporting of harms associated with graded exercise therapy and cognitive behavioural therapy in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome.* Bull the IACFS/ME, 2011. **19**(2): p. 59-111.

24. Vink, M. and F. Vink-Niese, *Is It Useful to Question the Recovery Behaviour of Patients with ME/CFS or Long COVID?* Healthcare (Basel), 2022. **10**(2).

25. Prevention, C.f.D.C.a. *Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome*. abgerufen am 21. Juli 2022]; Available from: https://www.cdc.gov/me-cfs/healthcareproviders/

clinical-care-patients-mecfs/treating-most-disruptive-symptoms.html.

26. Nakatomi, Y., et al., *Neuroinflammation in Patients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: An ^{11}C-(R)-PK11195 PET Study.* J Nucl Med, 2014. **55**(6): p. 945-50.

27. Mueller, C., et al., *Evidence of widespread metabolite abnormalities in Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: assessment with whole-brain magnetic resonance spectroscopy.* Brain Imaging Behav, 2020. **14**(2): p. 562-572.

28. Renz-Polster, H., et al., *The Pathobiology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: The Case for Neuroglial Failure.* Front Cell Neurosci, 2022. **16**: p. 888232.

29. Freitag, H., et al., *Autoantibodies to Vasoregulative G-Protein-Coupled Receptors Correlate with Symptom Severity, Autonomic Dysfunction and Disability in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome.* J Clin Med, 2021. **10**(16).

30. Wong, T.L. and D.J. Weitzer, *Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)-A Systemic Review and Comparison of Clinical Presentation and Symptomatology.* Medicina (Kaunas), 2021. **57**(5).

31. González-Hermosillo, J.A., et al., *Post-Acute COVID-19 Symptoms, a Potential Link with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A 6-Month Survey in a Mexican Cohort.* Brain Sci, 2021. **11**(6).

32. Cotler, J., et al., *A Brief Questionnaire to Assess Post-Exertional Malaise.* Diagnostics (Basel), 2018. **8**(3).

33. Lim, E.J., et al., *The Prospects of the Two-Day Cardiopulmonary Exercise Test (CPET) in ME/CFS Patients: A Meta-Analysis.* J Clin Med, 2020. **9**(12).

34. Jäkel, B., et al., *Hand grip strength and fatigability: correlation with clinical parameters and diagnostic suitability in ME/CFS.* J Transl Med, 2021. **19**(1): p. 159.

4.3.4 Stellungnahme der Patient*innenvertretungen (Fatigatio e.V., Deutsche Gesellschaft für ME/CFS und Lost Voices Stiftung)/ Vertreterinnen von EUROMENE zum Sondervotum Version 2.0 vom 12.10.2022

Ausführliche Erläuterung der wissenschaftlichen Fehler und Unzulänglichkeiten des [überarbeiteten] Sondervotums

Vorbemerkung

Erneut - nach wissenschaftlich begründeter Widerlegung der Argumentation des Ersten Sondervotums - legen die DGPM, DKPM, DGIM und DGPPN ein Sondervotum zum Kapitel 5.7 der LL „Müdigkeit“ vor. Eine inhaltliche Auseinandersetzung mit der Widerlegung des Ersten Sondervotums durch die Patientenorganisationen hat nicht stattgefunden. Es werden – trotz fundierter Argumentation, warum dieses Erste Sondervotum nicht wissenschaftlich begründet ist – z.T. dieselben Literaturquel-

len verwendet, die schon in der ersten Fassung aufgeführt wurden. Durch reine Wiederholung gewinnen sie jedoch nicht an wissenschaftlicher Aussagekraft bzw. Gültigkeit. Die Erweiterung um die neu zitierten Quellen ändert nichts an der fehlenden wissenschaftlichen Grundlage für die im Zweiten Sondervotum aufgeführten Ansichten, da auch diese Quellen nicht geeignet sind, die von den Autoren propagierten Meinungen wissenschaftlich zu begründen.

Die Analyse im Einzelnen:

Die Autoren des Sondervotums (im Folgenden AdS) beziehen sich bereits von Beginn an auf „Patienten mit ausgeprägter und chronischer Erschöpfung" und postulieren, dass die Krankheitsbezeichnung „CFS" aus der Vergangenheit in der Vorversion der LL „Müdigkeit" unstrittig gewesen sei. Dies ist aus zwei Gründen falsch:

- Es wird impliziert, dass Erschöpfung das einzige Symptom sei. Wir sprechen hier über eine Erkrankung mit nachweisbarer immunologischer Pathophysiologie und weitreichender klinischer Symptomatik, die deutlich über eine reine Fatigue hinausgeht. Die aktuelle und von großen Institutionen akzeptierte diagnostische Vorgehensweise bildet dieses ab und fordert dementsprechend die Präsenz verschiedener Symptome, um die Diagnose stellen zu können.
- Weil diese Unterscheidung zwischen Fatigue als Symptom einer anderen Grunderkrankung, die ebenfalls schwer und chronisch sein kann, und ME/CFS als eigenständiger Erkrankung bereits 2017 bekannt war, war die Bezeichnung schon damals strittig. Bereits 2015 verwendete das IOM die Bezeichnung ME/CFS [1]. Mittlerweile haben sich zahlreiche große Institutionen dieser Bezeichnung angeschlossen.
- Es wird behauptet, es gebe keinerlei Hinweise auf entzündliche Prozesse bei ME/CFS. Das ist falsch: Es gibt zwar keine abschließenden, aber erste Hinweise auf die Beteiligung des zentralen und peripheren Nervensystems, wie im Hintergrundtext der LL nähergehend erläutert:
  - Neuroinflammation [2]
  - Anomalien des ZNS-Stoffwechsels [3]
  - Beteiligung der Neuro-Glia [4]
  - Autoantikörper gegen G-Protein gekoppelte Rezeptoren [5]

<u>Die Referenzierung auf McEvedy und Beard [6] ist in diesem Zusammenhang unwissenschaftlich.</u>

- Die Autoren postulieren in diesem Artikel, dass es sich bei dem von ihnen post hoc analysierten Ausbrüchen von gehäuft auftretenden Erkrankungen mit einer ME/CFSähnlichen Symptomatik um „Massenhysterie" handele, mit der Begründung, hauptsächlich Frauen seien von der Erkrankung betroffen [7].
- Die Zulässigkeit dieser Annahme und die fehlerhafte Interpretation des klinischen Bildes wurde bereits von Zeitgenossen der beiden Autoren energisch in Frage gestellt. Einen umfassenden Überblick über die Fehler dieser Post hoc-Analyse findet sich bei Underhill und Baillod, die klar nachweisen, dass die Aspekte einer Polyneuropathie ignoriert wurden [8].

- Hingewiesen sei auf den generellen Standard der medizinischen Diagnostik von mehr als 70 Jahren. So war z.B. das Ebstein-Barr-Virus erst 1968 entdeckt worden, Sonographie oder MRT noch nicht einmal im Entwicklungsstadium. Die Diagnostik im autoimmunologischen Bereich war nicht entwickelt.

<u>Die Einbeziehung von Shorter [9] ist ebenfalls akademisch fragwürdig.</u>

- Zu Shorter ist folgendes bekannt: er ist Sozialhistoriker und kein Arzt oder Psychologe. Trotzdem fühlt er sich berufen, zu medizinischen Themen dezidiert seine Meinung zu äußern. Er ist einer der stärksten Verfechter der Idee, dass ME/CFS als Krankheit gar nicht existiert. In seinen zahlreichen Publikationen beschäftigt er sich mit diversen Themen, so veröffentlichte er 2019 ein Buch über Stormy Daniels und Pornographie, Untertitel: „Wie die Unterhaltungsindustrie für Erwachsene uns lehrt, unser Verhalten formt und unser Leben verbessert".
  Die inhaltliche Auseinandersetzung mit der von den AdS zitierten Quelle, eines Vortrags über

Fatigue im Lauf der Jahrhunderte, würde den Rahmen dieser Stellungnahme sprengen, weil er jeden Hinweis auf immunologisch/somatische Genese leugnet.
Ist tatsächlich klar, welche Thesen Shorter sonst noch vertritt? Man werfe einen Blick auf seinen Blog: https://edwardshorterauthor.com/blog/ Hier finden sich u. a. Informationen zu sexuellen Vorlieben von William, Prince of Wales, und zahlreiche weitere „inspirierende" Themen.
Zur Begründung eines Sondervotums sollte aktuelle Literatur allgemeiner Art herangezogen werden [1] und nicht veraltete Sichtweisen eines Historikers mit speziellen Hobbys.

Die Existenz von Placebo- und Nocebo-Effekten ist unstrittig. Diese Effekte werden jedoch selektiv instrumentalisiert, um die Meinung der AdS zu begründen. Dies ist grob unwissenschaftlich.

- Das Heranziehen dieser Effekte als Begründung, speziell bei der Erkrankung ME/CFS keine Diagnose aussprechen zu sollen, um „Hoffnungslosigkeit und negative Erwartungen" nicht zu schüren, muss sich messen lassen an der sonst geübten Praxis der Aufklärung über Erkrankungen. Folgt man den AdS in diesem Punkt, sollte kein Patient über eine schwere und unheilbare Erkrankung, wie z.B. eine Karzinom- Erkrankung, aufgeklärt werden, weil er sonst „Hoffnungslosigkeit und negative Erwartungen" erleben könnte.
- In diesem Punkt muss von einem erheblichem Schädigungspotential ausgegangen werden. Alle aktuellen Empfehlungen zum Management von ME/CFS enthalten das sog. „Pacing" als wichtige Maßnahme, um eine Verschlechterung der Erkrankung zu verhindern. Dieses ist jedoch nur möglich, wenn Patient:innen über die Erkrankung und deren Folgen aufgeklärt sind. Die AdS verweigern mit ihrer Forderung, die Patienten nicht zu „etikettieren", diese wichtige Maßnahme, um das Fortschreiten der Erkrankung aufzuhalten.
- Genauso wichtig ist jedoch die Berücksichtigung von Placebo-Effekten. Studien zur Wirksamkeit sowohl pharmakologischer als auch nicht-pharmakologischer Therapien müssen sich deshalb strengen Regeln unterziehen, um mögliche Placebo-Effekte zu minimieren. Hierzu gehören Doppel-Blind-Untersuchungen mit objektiven Endpunkten. Wenn eine Verblindung nicht durchführbar ist, müssen zumindest objektive Endpunkte definiert werden. Die Kombination aus fehlender Verblindung und subjektiven Endpunkten macht es unmöglich, Placebo-Effekte herauszuarbeiten. Dies ist einer der Gründe, warum die Studienqualität hinsichtlich GET und CBT für ME/CFS als so schlecht eingestuft wurde [10, 11].

Das Thema „Kodierungsmöglichkeit" ist bereits in einer Mail-Kommunikation am 20.07.2022 zwischen Frau Prof. Behrends und Frau Prof. Baum gelöst worden. Hier ist auch festgelegt worden, dass die Verschlüsselung für ME/CFS nach Covid 19 die G93.3 sein soll, da U10.9 das sog. PIMS oder MIS-C beschreibt. Damit findet jedoch kein „Gleichsetzung" statt, da es sich in der Tat bei PIMS/MIS-C und ME/CFS um zwei verschiedene Erkrankungen handelt. Weshalb die AdS hier eine „Gleichsetzung" postulieren, wenn diese bereits im Juli ausgeräumt wurde, ist schleierhaft.

- Offensichtlich fungiert die Kodierungsdiskussion als Vehikel, um eine Überleitung zum Thema Krankheitsgenese von ME/CFS zu schaffen („einseitig biologistische Sicht"). Die AdS ziehen hierzu zwei Publikationen heran, in denen Modelle zur Krankheitsentstehung dargelegt sein sollen. Hierzu stellen wir fest: Beide Texte beziehen sich ausschließlich auf Modelle, die in ihrer klinischen Relevanz nicht untersucht sind. Beweise für die Anwendbarkeit auf ME/CFS werden nicht vorgelegt.
    - Hinsichtlich Henningsen [12] haben wir bereits in unserer Stellungnahme zum Ersten Sondervotum dargelegt: „Diese als „Review" bezeichnete Publikation stellt ein „Modell", also ein Hypothesengebäude vor. Verbindungen zu ME/CFS sind nicht vorhanden, lediglich im ersten Satz des Artikels wird einmalig das Symptom „Fatigue" erwähnt. Im Wesentlichen geht es bei den klinischen Implikationen um chronische Schmerzen, z.B. Phantomschmerzen. Zahlreiche „Schlussfolgerungen" zu klinischen

Bezügen sind im Konjunktiv formuliert. Diese Publikation ist in keiner Weise geeignet, pathophysiologische Kausalitäten hinsichtlich ME/CFS zu erklären."

  - Der Text von Greenhouse-Tucknott [13] ist ebenfalls lediglich die Darstellung eines Modells bzw. einer Theorie, eines „computational models" mit dem Ziel, pathologische und Anstrengungs-Fatigue in einem zusammenfassenden Modell zu erklären. Die Erkrankung ME/CFS wird nicht erwähnt. Dabei geht es beinahe in die richtige Richtung, indem anerkannt wird, dass physiologische Änderungen durch Anstrengung tatsächlich die Wahrnehmung von Fatigue verursachen. Hierzu ist zu erwähnen, dass Patienten mit ME/CFS schon bei geringer Belastung eine muskuläre Erschöpfung und insbesondere bei Wiederholungen im Intervall eine abnorme muskuläre Lactatbildung zeigen. Wichtiger ist jedoch die von Greenhouse-Tucknott selbst erkannte Limitierung des Modells, wie auf Seite 223 erläutert: „How an individual's insight into representations of interoceptive signals influences acute physical exertion and the development of fatigue is currently unknown." Im weiteren Text ist die Verwendung des Konjunktivs ein häufiges sprachliche Mittel. Diese Quelle ist nicht geeignet, Aussagen zur psychosozialen Komponente als Ursache von ME/CFS zu machen.

- Die Erwähnung von Lebensstilfaktoren bei Herz-Kreislauferkrankungen [14] ist dagegen banal und Allgemeinwissen. Hier hätte man auch die Auswirkungen des Tabakrauchs auf die Häufigkeit von Bronchial-Karzinomen erwähnen können. Hierbei ist festzustellen, dass die AdS das Konzept des Pacings scheinbar missverstanden haben. Es geht nicht darum, sich gar nicht zu bewegen oder komplett inaktiv zu sein. Es geht um die Begrenzung der Aktivität auf ein Maß, bei dem keine Verschlechterung der Symptome eintritt. Dass Patienten mit ME/CFS nicht im gleichen Maß sportlich aktiv sein können wie Gesunde, ist dabei ein Punkt, der selbstverständlich auf lange Sicht zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes führen kann. Die Autoren des AdS verkennen hier Ursache und Wirkung.

Die AdS behaupten, dass die Sicht auf ME/CFS als „breit anerkannte Multisystemerkrankung irreführend" sei. Dies ist falsch.

- Diese Behauptung steht im Gegensatz zu den Sichtweisen großer internationaler Gesundheitseinrichtungen und Expertenpanels [1, 15].
- Jüngst hat die Bundesärztekammer in ihrer Stellungnahme zum Post-COVIDSyndrom das Krankheitsbild charakterisiert und im Einklang mit den großen internationalen Gesundheitseinrichtungen beschrieben [16]. Hierbei sind vor allem die Punkte PEM und daran angepasste Rehabilitationsmaßnahmen hervorgehoben (S. 11, [16]).

Die AdS sind „der Auffassung, dass die Ätiologie von ME/CFS als multifaktoriell im biopsychosozialen Sinne" einzustufen sei. Diese Auffassung ist falsch und nicht wissenschaftlich begründbar:

- Hierzu stellen wir fest, dass mindestens 80% der ME/CFS-Erkrankungen in Folge einer Infektionskrankheit auftreten, häufig Virus-Infekte wie EBV, HHV6 o.ä. und neuerdings SARS-CoV2. Ein Beleg für eine psychische Genese im Sinne einer Longitudinal-Studie ist uns nicht bekannt, wir gehen jedoch davon aus, dass die AdS diesen zitiert hätten, wenn er vorliegen würde. Stattdessen gibt es Longitudinal-Studien zu immunologischen und metabolischen Faktoren [17] [18].
- Analog der Argumentation der AdS könnten man auch fordern, dass die Ätiologie sämtlicher anderer in der Leitlinie behandelter Erkrankungen, wie z.B. MS oder Tumorerkrankungen mit demselben Maßstab behandelt werden. Die psychogene Krankheitshypothese für verschiedene Krebserkrankungen ist jedoch derart überholt, dass wir hier auf eine dezidierte Literaturanalyse verzichten. Diese kann jedoch auf Wunsch nachgereicht werden.

Im Folgenden erkennen die AdS die Existenz von PEM als krankheitsspezifisch für ME/CFS trotz zahlreicher Evidenz nicht an. Hierfür legen sie dar, dass es auch bei anderen Erkrankungen wie Multipler Sklerose, Krebs oder psychischen Erkrankungen wie depressiven Störungen zu „Zuständen vermehrter Müdigkeit“ kommen kann. Sie fordern deshalb, PEM als Warnzeichen für ME/CFS abzulehnen. Dies ist wissenschaftlich nicht haltbar, es besteht erhebliches Schädigungspotential für Patienten.

Zunächst ist hierzu festzustellen, dass PEM nicht gleich „Müdigkeit“ ist. Vielmehr ist davon auszugehen, dass PEM offenbar bei schweren körperlichen Erkrankungen, insbesondere bei ME/CFS, vorkommt:

- Die zitierten Studien schließen Personen mit schweren körperlichen Erkrankungen ein. Bei diesen kann es bei einem Teil der Patienten zu einer PEM kommen.
  - Twomey konnte bei 18 Probanden mit Krebs-assoziierter Fatigue bei 3/18 nach leichter Anstrengung, gesamt bei einem Drittel der Patienten PEM feststellen [19].
  - Nijs et al. sehen die Beschränkungen ihrer Daten bereits eingangs in der Methodenbeschreibung [20]. Eine systematische Aufstellung der von ihnen eingeschlossenen Studien findet nicht statt. So ist nicht klar, welche Studien mit welchen ME/CFS-Diagnosekriterien eingeschlossen wurden. Da aber wieder das Cochrane Review über CBT aus 2008 (Price et al., aus dem Jahr 2008, für das folgende Editorial Note vorliegt: „…the review is no longer current. It should not be used for clinical decision-making.“ [21, 22]) und die diskreditierte PACE-Studie (die ausführliche Auseinandersetzung mit wissenschaftlichem Fehlverhalten im Umfeld der PACE-Studie findet sich bei [23-25], eine Re-Analyse der Original-Studiendaten nach einem „Freedom of Information Request“ bei Wilshire [26], durch die die methodologischen Probleme der PACE-Studie und deren nicht vorhandene Aussagekraft hinsichtlich GET und CBT ausführlich dargestellt wurde) eingeschlossen wurden, gehen wir hier von einer unzureichenden Definition (z.B. Fukuda-Kriterien) der Patientengruppen in den eingeschlossenen Studien aus. Interessanterweise stellt Nijs dar, dass in einer großen britischen Kohortenstudie beibehaltene Aktivität trotz zunehmender Fatigue der entscheidende Faktor für die Entwicklung von ME/CFS war [27].
  - Barhorst et al. geben einen Überblick über Schmerzen durch PEM bei Fibromyalgie (FM) und ME/CFS [28]. Diese Untersuchung ist ausdrücklich als Zusatzstudie zu den bekannten Untersuchungen über die Verschlechterung von Fatigue durch Anstrengung benannt. Im Ergebnis wird auch eine Verschlechterung der muskuloskelettalen Schmerzen durch aerobes Training festgestellt.
- Zur Frage, wie Fibromyalgie in diesem Kontext zu betrachten ist, verweisen wir auf die zunehmende Evidenz einer immunvermittelten Genese für dieses Krankheitsbild [29, 30].
- PEM ist dabei eine deutliche weitergehende Verschlechterung des klinischen Zustands als eine bloße Zunahme von Müdigkeit: *“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 (Carruthers et al., 2003 [31]). As described by patients and supported by research, PEM is more than fatigue following a stressor. Patients may describe it as a post-exertional “crash,” “exhaustion,” “flareup,” “collapse,” “debility,” or “setback.”*
- Für psychische Erkrankungen wie Depressionen ist PEM nicht nachgewiesen, im Gegenteil, aktivierende Therapien sind nachweislich ein nützlicher Bestandteil der Therapie von Depressionen. Insofern ist PEM das zentrale Unterscheidungsmerkmal zwischen Depressionen und ME/CFS. Auch zur Unterscheidung von ME/CFS zu MS und Post-Polio hat die PEM eine hohe Spezifität. Daher ist PEM als Differentialdiagnostik-Kriterium zur Abgrenzung einer Depression und anderen Krankheiten ausgesprochen gut geeignet.

Für die im Weiteren von den AdS propagierte „gestufte Aktivierung“ gibt es keine wissenschaftlich haltbaren Studien oder Reviews, die ihre Wirksamkeit und Unschädlichkeit belegen. Dies haben wir

bereits in unserer Stellungnahme zum Ersten Sondervotum dargelegt. Der Satz, dass „iatrogene Passivierung und Chronifizierung“ vermieden werden sollte, gilt in dieser Form für jedes Krankheitsbild. Die zitierten Studien bilden für eine gestufte Aktivierung keine wissenschaftlich fundierte Argumentationsgrundlage. Ihre Darstellung ist tendenziös und beruht auf veralteten Diagnosekriterien. Die Autoren der Studien, die z.T. gleichzeitig Autoren der PACE-Studie sind, unterliegen einem erheblichem Interessenkonflikt, da ihre unzureichenden Studien von der NICE herabgestuft worden sind.

- Ingman et al. [32]: Die Kritikpunkte an dieser Studie sind zahlreich, hier nur eine Auswahl:
- Zitierung der „alten“ NICE Guideline (GL) von 2007, obwohl Ingman einen Monat nach Veröffentlichung der neuen GL sein Paper eingereicht hat.
    - Einschließen von Studien, die Probanden nach Oxford- oder Fukuda-Kriterien untersuchen, damit Einschluss von depressiven Patienten mit Fatigue, aber ohne ME/CFS möglich.
    - Verwendung von Studien mit subjektivem Endpunkt ohne Verblindung, hohes Risiko für Bias, was der Grund für NICE war, diesen Studien nur einen geringen Evidenzgrad beizumessen.
    - Klarer Nachweis, dass zitierte Literatur falsch wiedergegeben wird. Ingman et al. behaupten, dass McCrone et al. [33] mäßige Zunahme der Berufstätigkeit fanden. In der Quelle von McCrone wird dagegen festgestellt, dass es keine Unterschiede in der Berufstätigkeit zwischen Interventions- und Kontrollgruppe gegeben habe.
- White et al. [34]: ein Großteil dieses Artikels versucht weiterhin, die ebenfalls von White zu verantwortende PACE-Studie zu rehabilitieren. Die immer wieder postulierte Evidenz für eine Wirksamkeit ist jedoch gerade nicht erbracht (s.o.). Die analysierten Studien wurden weitestgehend nicht konzipiert, um schädigende Effekte auf Erkrankte zu ermitteln, sondern hatten andere Endpunkte. Zur Feststellung negativer Effekte auf Patienten verwendete die vorliegende Meta-Analyse stattdessen Surrogatparameter wie z.B. den „globalen klinischen Eindruck“ CGI, für den jedoch bei 8 von 10 eingeschlossenen Primärstudien kein Wert ermittelt worden war, sondern aus einer Sekundäranalyse verwendet wurden. Die Autoren entschlossen sich, den Cut-off für eine negative Wirkung erst bei einer Einschätzung der Probanden als „viel schlechter“ oder „sehr viel schlechter“ zu setzen, eine einfache Verschlechterung des klinischen Zustands wurde nicht gewertet. Die zehn analysierten Studien wurden aus der Studienliste des Cochrane-Reviews von Larun [35] entnommen. Zu den Details hierzu haben wir oben Stellung bezogen, es ist veraltet. Trotzdem kommt Larun zu dem Schluss, dass die Evidenz der eingeschlossenen Studien nicht ausreicht, Aussagen über die Sicherheit von GET zu machen.

  Bei Kindlon [36] findet sich dagegen eine ausführliche Darstellung der möglichen schädigenden Effekt von GET und CBT.

  Vink [37] demonstriert, dass ME/CFS-Patienten nach einer Behandlung mit CBT oder GET seltener in der Lage sind zu arbeiten als vor der Behandlung.
- Die LL „Funktionelle Körperbeschwerden“: Diese Leitlinie stammt aus dem Jahr 2017. Die berücksichtigte Originalliteratur mit veralteten und zu weit gefassten Einschlusskriterien wurde hier ebenfalls zugrunde gelegt. Z.B. wird in der Leitlinie eine Meta-Analyse aus 2005 zitiert [38], die auf Studien aus den Jahren 1980-90 beruht, die also 30-40 Jahre alt sind. Dieselben Cochrane-Analysen, die wir weiter oben als überholt und überarbeitungspflichtig nachgewiesen haben, bildet weiterhin eine der Grundlagen dieser Leitlinie.

„Die strikte Vermeidung von Aktivitäten …“ ist ein allgemein gültiger Satz, der auf jede Erkrankung anwendbar ist. Damit ist dieser Satz als Begründung für spezielle Maßnahmen bei ME/CFS wertlos. Zum Thema PEM haben wir weiter oben Stellung bezogen. PEM kommt vor bei schweren körperlichen Erkrankungen, insbesondere bei ME/CFS, jedoch nicht bei psychischen Erkrankungen wie Depressionen. Hierdurch ist eine sichere Differentialdiagnose möglich. Weshalb Patienten mit ME/CFS

unwirksame Therapieverfahren mit Schädigungspotential durchführen sollen, damit sonstige Patienten ohne PEM nicht durch ihre „Befürchtungen“ geschädigt werden, erschließt sich nicht. Für Patienten mit ME/CFS stellt dieses Gedankenkonstrukt ein erhebliches Schädigungspotential dar. Die behauptete „gute Evidenz“ für GET und CBT ist nicht vorhanden, wie voneinander unabhängige Institutionen wie NICE [10] und Cochrane [35] festgestellt haben („low quality“, „very low quality“). Die Behauptung, auch Patienten mit schwerem ME/CFS würden von GET und CBT profitieren, ist wissenschaftlich nicht begründbar. Sogar die von den AdS zitierte Studie von Ingman konstatiert, dass ihre (bereits hier von uns als wenig aussagekräftig dargestellt) Ergebnisse nicht auf schwer Erkrankte übertragen werden können [32].

Sollten die AdS ein Interesse an MBSR oder ACT haben, freuen wir uns, wenn entsprechend aussagekräftige Studien (RCT, Verblindung und/oder objektive Endpunkte) durchgeführt werden. Der Bedarf ist groß.

Das Sondervotum schließt mit einem Frontalangriff auf das renommierte NICE mit der Behauptung, es gebe Hinweise, dass in der LL „Evidenz fehlerhaft evaluiert“ wurde. Dass Vertreter der GET-/CBT-Schule“ nicht zufrieden sind, wenn ihre wissenschaftliche Arbeit von einem unabhängigen Komitee herabgestuft wird, versteht sich von selbst. Hinweise auf fehlerhafte Evaluierung von Evidenz sind uns außerhalb des PACE-Zirkels nicht bekannt. Damit ist diese pauschale Herabwürdigung der NICE Guideline grob unwissenschaftlich.

Dass der NICE-Prozess alle Standards eingehalten hat, kommt vielleicht am besten zum Ausdruck bei Überprüfung des Ausscheidens dreier Mitglieder des Leitlinien-Komitees. Im Protokoll 31 der Komitee-Sitzungen findet sich der Hinweis, dass die Empfehlungen nicht mehrheitlich, sondern im Konsens verabschiedet wurden und dass das Ausscheiden der drei Mitglieder nach Verabschiedung der LL stattfand [39].

Zu Flottorp et al. [40] hatten wir bereits beim Ersten Sondervotum Stellung genommen (der Vollständigkeit halber hier nochmal):

- Hier handelt es sich um einen „Comment“ und nicht um Primärliteratur, also um einen „Meinungsartikel“. Eine sorgfältige Analyse und ausführliche Kritik zu diesem Comment findet sich bei [41]. Wir haben hier weitere Kritikpunkte zusammengestellt:
  Den Autoren der NICE-Guideline wird bereits im Titel des Comments unterstellt, aus ideologischen Gründen gehandelt zu haben. Bei näherer Analyse des Comments muss man jedoch dessen ungeeignete Auswahl an Primärliteratur als unwissenschaftlich und letztlich Ideologie-getrieben im Gegensatz zur NICEGuideline sehen.
  Der erste Abschnitt äußert das Unverständnis, dass Leitlinien, konkret die NICE-Guideline, sich im Laufe der Zeit ändern können, z.B. in den Versionen zwischen 2007 und 2021. Hierzu werden „neue Studien“ zitiert, die angeblich die positiven Aussagen der veralteten NICE-Guideline von 2007 zu GET und CBT unterstützen. Die bemerkenswertesten Details im Einzelnen:

  a. Price et al. [21]: Ein Cochrane Review über CBT aus dem Jahr 2008, für das folgende Editorial Note vorliegt: „…the review is no longer current. It should not be used for clinical decision-making.“[22]. Das ist den Autoren des Comments wohl entgangen.
  b. Larun et al. [35]: Die Cochrane Analyse zu GET ist datiert von 2019, ist jedoch in der Vergangenheit Gegenstand wiederholter Überarbeitungen gewesen. Auch hier findet sich eine Editorial Note über die notwendige erneute Überarbeitung des Reviews: “This amended review is still based on a research question and a set of methods from 2002, and reflects evidence from studies that applied definitions of ME/CFS from the 1990s.” Darüber hinaus gibt es einen separaten Hinweis von Cochrane über die Erfordernis einer Neu-Erstellung und die Limitierungen der gegenwärtig noch publizierten Fassung [42]. Besonders bemerkenswert ist der fehlende Hinweis auf Notwendigkeit der Neuerstellung im Hinblick auf die Co-Autorenschaft von Brurberg sowohl im Cochrane Review als auch im Flottorp-Comment. Nichtsdestotrotz finden sich in diesem Review die ausführlich dargestellten schlechten Evidenzlevel für die Studien über Trainingstherapien [35].

c. Castell et al.: Die meisten der in dieser Meta-Analyse untersuchten Studien wurden ebenfalls in die Cochrane Reviews eingeschlossen und von der NICE hinsichtlich ihrer Qualität als ungenügend beurteilt. Die drei exklusiv von Castell eingeschlossen zeichneten sich durch u.a. hohe Drop-Out-Rate in der Verum-Gruppe für GET aus. Insgesamt wurde ihre Studienqualität von Castell als schlecht eingestuft [43].
d. White et al. [44]: die intensiven Diskussionen um wissenschaftliches Fehlverhalten im Studiendesign und -ablauf der PACE-Studie sind ausführlich dargestellt in [23], [24, 25]. Eine Re-Analyse der Original-Studiendaten (nach einem „Freedom of Information Request") findet sich bei Wilshire [26]. Darin sind die erheblichen methodologischen Probleme der PACE-Studie und die Ergebnisse anhand der Originaldaten ausführlich dargestellt, womit der postulierte positive Effekt für CBT und GET in sich zusammenfällt.
e. Nijhof et al. [45]: NICE postuliert hier eine ernste Unschärfe der untersuchten Population, PEM wurde nicht ermittelt, es wurden Outcome Daten für 12 Monate und 2,7 Jahre berichtet, obwohl die Kontrollgruppe nach 6 Monaten die untersuchte Intervention erhielt [46]. Vink stellt klar, dass die untersuchten Gruppen sich hinsichtlich physischer Funktion und psychiatrischer Komorbidität deutlich unterschieden [11]. Besonders wirksam war CBT bei Patienten mit einer Komorbidität von Depression und Angststörung. Auffallend auch, dass nur ein geringer Teil der Patienten in der Interventionsgruppe eine Infektion zu Krankheitsbeginn hatten. Die Kontrollgruppe war heterogen und die therapeutischen Maßnahmen hier waren keinesfalls transparent [41].
f. Gotaas et al.: Bemerkenswert ist hier der sehr lange Zeitraum von Studienkonzeption und -registrierung (2008/09), Patientenrekrutierung (2008- 12) bis zur Publikation 2021. Die Einschlusskriterien wurden von den initialen CDC 1994-Kriterien im letzten Jahr um die CCC erweitert, hier fand sich ein Schnittmenge der Einschlusskriterien von lediglich 83% [47]. Eine Analyse der weiteren Mängel der Studie finden sich bei [11].

Die ausgedehnteste Literaturrecherche der letzten Jahre durch die NICE, die konsistent mit Feststellungen der CDC ist, wird als unzureichend herabgewürdigt von Autoren, die einem erheblichen Interessenkonflikt unterliegen. Schließlich müssen sie miterleben, dass die von ihnen durchgeführten Studien als wenig aussagekräftig eingestuft werden von einer großen Gruppe unabhängiger Experten.

Irritierend dabei das Statement über die Natur von Ideologien: „Whereas science aims to search the truth of something by adherence to jointly agreed standards, an ideologica endeavour imposes the will of its proponents." [40] Zu Deutsch: „Während die Wissenschaft darauf abzielt, die Wahrheit einer Sache durch die Einhaltung gemeinsam vereinbarter Standards zu erforschen, setzt ein ideologisches Unterfangen den Willen seiner Befürworter durch." Die Rolle der „gemeinsam vereinbarten Standards" dürften dabei jedoch der NICEGuideline zufallen, die Rolle der „Befürworter eines ideologischen Unterfangens" offenbar den Autoren des Comments, die keine stichhaltigen Argumente für ihre Sichtweise vorbringen können. Hier werfen die Autoren der NICE das vor, was sie selbst betreiben.

Zu ergänzen sei hier, dass nicht eine „neue Definition" von ME/CFS (IOM 2015 [1], CCC 2003 [31], ICC [48]) zu einem Downgrading der Studien geführt hat, sondern die schlechte Qualität der vorhandenen Studien.

Dass Mitglieder des LL-Komitees von der LL-Entwicklung zurücktraten wegen „polemischer Interaktion" im Rahmen einer „Schlacht" zeigt die deutlich emotionale und unwissenschaftliche Betrachtung des NICE-LL-Prozesses. Im LL-Komitee der NICE waren sowohl Befürworter als auch Skeptiker von GET und CBT anwesend. NICE hat die Diskussionen transparent durchgeführt und die Studien nach den gleichen Qualitätsmaßstäben bewertet, wie man auch andere Therapieverfahren, z.B. pharmakologischer Art, bewertet hätte.

Hier wird auch das Schädigungspotential deutlich gemacht:

"Do not offer people with ME/CFS:

- any therapy based on physical activity or exercise as a cure for ME/CFS

- generalized physical activity or exercise programmes (…)
- any programme (…) that uses fixed incremental increases in physical acitivity or exercise, for example, graded exercise therapy
- physical activity or exercise programmes that are based on deconditioning and exercise avoidance theories as perpetuating ME/CFS." (S. 31f)

Dass Aktivierungstherapien, (kurative) Verhaltenstherapien und aerobes Training bei ME/CFS keine Evidenzgrundlage haben, nicht mehr angeboten werden sollen, und den Erkrankten schaden können, ist die Kernaussage und Kernempfehlung der neuen NICE Guideline sowie der Informationen für Fachangehörige der CDC [49]:

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

Wir weisen hiermit das Sondervotum energisch zurück. Die von AdS aufgeführten Argumente sind unwissenschaftlich und zeigen, dass hier Subjektivismen statt evidenzbasierter Medizin in den Vordergrund gestellt werden. Hierdurch besteht eine erhebliche Gefahr der Schädigung von Patienten.

Literatur

1. IOM, in Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. 2015, The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health: Washington (DC).

2. Nakatomi, Y., et al., Neuroinflammation in Patients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: An ^{11}C-(R)-PK11195 PET Study. J Nucl Med, 2014. 55(6): p. 945-50.

3. Mueller, C., et al., Evidence of widespread metabolite abnormalities in Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: assessment with whole-brain magnetic resonance spectroscopy. Brain Imaging Behav, 2020. 14(2): p. 562-572.

4. Renz-Polster, H., et al., The Pathobiology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: The Case for Neuroglial Failure. Front Cell Neurosci, 2022. 16: p. 888232.

5. Freitag, H., et al., Autoantibodies to Vasoregulative G-Protein-Coupled Receptors Correlate with Symptom Severity, Autonomic Dysfunction and Disability in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. J Clin Med, 2021. 10(16).

6. McEvedy, C.P. and A.W. Beard, Concept of benign myalgic encephalomyelitis. Br Med J, 1970. 1(5687): p. 11-5.

7. McEvedy, C.P. and A.W. Beard, Royal Free epidemic of 1955: a reconsideration. Br Med J, 1970. 1(5687): p. 7-11.

8. Underhill, R. and R. Baillod, Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Organic Disease or Psychosomatic Illness? A Re-Examination of the Royal Free Epidemic of 1955. Medicina (Kaunas), 2020. 57(1).

9. Shorter, E., Chronic fatigue in historical perspective. Ciba Found Symp, 1993. 173: p. 6-16; discussion 16-22.

10. NICE, National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines, in Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management. 2021, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2021.: London.

11. Vink, M. and A. Vink-Niese, The Updated NICE Guidance Exposed the Serious Flaws in CBT and Graded Exercise Therapy Trials for ME/CFS. Healthcare (Basel), 2022. 10(5).

12. Henningsen, P., et al., Persistent Physical Symptoms as Perceptual Dysregulation: A Neuropsychobehavioral Model and Its Clinical Implications. Psychosom Med, 2018. 80(5): p. 422-431.

13. Greenhouse-Tucknott, A., et al., Toward the unity of pathological and exertional fatigue: A predictive processing model. Cogn Affect Behav Neurosci, 2022. 22(2): p. 215-228.

14. Patnode, C.D., et al., Behavioral Counseling Interventions to Promote a Healthy Diet and Physical Activity for Cardiovascular Disease Prevention in Adults Without Known Cardiovascular Disease Risk Factors: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. Jama, 2022. 328(4): p. 375-388.

15. Nacul, L., et al., European Network on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (EUROMENE): Expert Consensus on the Diagnosis, Service Provision, and Care of People with ME/CFS in Europe. Medicina (Kaunas), 2021. 57(5).

16. Bundesärztekammer. Post-COVID-Syndrom (PCS). 2022 [cited 2022 11.10.2022]; Available from: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/BAEK/Themen/Medizin_und_Ethik/BAEK_Stellungnahme_Post-COVID-Syndrom_ONLINE.pdf.

17. Jason, L.A., et al., Pre-illness data reveals differences in multiple metabolites and metabolic pathways in those who do and do not recover from infectious mononucleosis. Mol Omics, 2022.

18. Jason, L.A., et al., Predictors for Developing Severe Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Following Infectious Mononucleosis. J Rehabil Ther, 2022. 4(1): p. 1-5.

19. Twomey, R., et al., Post-exertional Malaise in People With Chronic Cancer-Related Fatigue. J Pain Symptom Manage, 2020. 60(2): p. 407-416.

20. Nijs, J., et al., Fear of movement and avoidance behaviour toward physical activity in chronic-fatigue syndrome and fibromyalgia: state of the art and implications for clinical practice. Clin Rheumatol, 2013. 32(8): p. 1121-9.

21. Price, J.R., et al., Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults. Cochrane Database Syst Rev, 2008. 2008(3): p. Cd001027.

22. Price JR, M.E., Tidy E, Hunot V. . Cognitive behavior therapy for chronic fatigue syndrome. [cited 2022; Available from: https://www.cochrane.org/CD001027/DEPRESSN_cognitive-behaviour-therapychronic- fatigue-syndrome.

23. Marks, D.F., Special issue on the PACE Trial. J Health Psychol, 2017. 22(9): p. 1103-1105.

24. Geraghty, K.J., 'PACE-Gate': When clinical trial evidence meets open data access. J Health Psychol, 2017. 22(9): p. 1106-1112.

25. Geraghty, K.J., Further commentary on the PACE trial: Biased methods and unreliable outcomes. J Health Psychol, 2017. 22(9): p. 1209-1216.

26. Wilshire, C.E., et al., Rethinking the treatment of chronic fatigue syndrome-a reanalysis and evaluation of findings from a recent major trial of graded exercise and CBT. BMC Psychol, 2018. 6(1): p. 6.

27. Harvey, S.B., et al., Etiology of chronic fatigue syndrome: testing popular hypotheses using a national birth cohort study. Psychosom Med, 2008. 70(4): p. 488-95.

28. Barhorst, E.E., et al., Pain-Related Post-Exertional Malaise in Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) and Fibromyalgia: A Systematic Review and Three-Level Meta-Analysis. Pain Med, 2022. 23(6): p. 1144- 1157.

29. Goebel, A., et al., The autoimmune aetiology of unexplained chronic pain. Autoimmun Rev, 2022. 21(3): p. 103015.

30. Goebel, A., et al., Passive transfer of fibromyalgia symptoms from patients to mice. J Clin Invest, 2021. 131(13).

31. Carruthers, B.M., et al., Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Journal of Chronic Fatigue Syndrome, 2003. 11(1): p. 7-115.

32. Ingman, T., et al., A systematic literature review of randomized controlled trials evaluating prognosis following treatment for adults with chronic fatigue syndrome. Psychol Med, 2022: p. 1-13.

33. McCrone, P., et al., Adaptive pacing, cognitive behaviour therapy, graded exercise, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome: a cost-effectiveness analysis. PLoS One, 2012. 7(8): p. e40808.

34. White, P.D. and J. Etherington, Adverse outcomes in trials of graded exercise therapy for adult patients with chronic fatigue syndrome. J Psychosom Res, 2021. 147: p. 110533.

35. Larun, L., et al., Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. Cochrane Database Syst Rev, 2019. 10: p. CD003200.
36. Kindlon, T., Reporting of harms associated with graded exercise therapy and cognitive behavioural therapy in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Bull the IACFS/ME, 2011. 19(2): p. 59-111.
37. Vink, M. and F. Vink-Niese, Is It Useful to Question the Recovery Behaviour of Patients with ME/CFS or Long COVID? Healthcare (Basel), 2022. 10(2).
38. Cairns, R. and M. Hotopf, A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome. Occup Med (Lond), 2005. 55(1): p. 20-31.
39. NICE. Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic Fatigue Syndrome: diagnosis and management. Roundtable discussion - Minutes 2021 [cited 2022 11.10.2022].
40. Flottorp, S.A., et al., New NICE guideline on chronic fatigue syndrome: more ideology than science? The Lancet, 2022. 399(10325): p. 611-613.
41. Ghatineh, S. and M. Vink, FITNET's Internet-Based Cognitive Behavioural Therapy Is Ineffective and May Impede Natural Recovery in Adolescents with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. A Review. Behav Sci (Basel), 2017. 7(3).
42. Soares-Weiser, K. Publication of Cochrane Review: 'Exercise therapy for chronic fatigue syndrome'. 2019; Available from: https://www.cochrane.org/news/cfs. 43. Castell BD, K.N., Moss-Morris RE, Cognitive Behavioral Therapy and Graded Exercise for Chronic Fatigue Syndrome. Clin Psych Sci Pract, 2011. 18(No 4): p. 311- 24.
44. White, P.D., et al., Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. The Lancet, 2011. 377(9768): p. 823-836.
45. Nijhof, S.L., et al., Effectiveness of internet-based cognitive behavioural treatment for adolescents with chronic fatigue syndrome (FITNET): a randomised controlled trial. Lancet, 2012. 379(9824): p. 1412-8.
46. NICE. G: Nonpharmacological Management of ME/CFS. 2021; Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/evidence/g-nonpharmacologicalmanagement- of-mecfs-pdf-9265183028.
47. Gotaas, M.E., et al., Cognitive Behavioral Therapy Improves Physical Function and Fatigue in Mild and Moderate Chronic Fatigue Syndrome: A Consecutive Randomized Controlled Trial of Standard and Short Interventions. Front Psychiatry, 2021. 12: p. 580924.
48. Carruthers, B.M., et al., Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. J Intern Med, 2011. 270(4): p. 327-38.
49. Prevention, C.f.D.C.a. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. abgerufen am 21. Juli 2022]; Available from: https://www.cdc.gov/me-cfs/healthcareproviders/ clinical-care-patients-mecfs/treating-most-disruptive-symptoms.html

4.3.5 Umgang mit Kommentaren im Rahmen der Verabschiedung

Lost Voices Stiftung merkte an: Wir betrachten die Überarbeitung als Konsens und hoffen sehr, dass es in den nächsten Jahren eine eigenständige Leitlinie zu ME/CFS auf aktuellen Forschungsstand geben wird.

APM merkte an: 1. Die Abgrenzung gegen eine tumor- oder tumortherapie bedingte Fatigue / Müdigkeit wird nicht ausreichend deutlich. Beispielhaft seien die diagnostischen Kriterien genannt. Eine tumor- oder tumortherapie bedingte Fatigue / Müdigkeit sollte nicht erst nach einer Persistenz über drei Monate diagnostiziert werden. Gleichzeitig ist die tumor- oder tumortherapie bedingte Fatigue / Müdigkeit eines der häufigsten Symptome von Patienten mit einer (fortgeschrittenen) Krebserkrankung.

Antwort Steuerungsgruppe: Die hohe Prävalenz des Symptoms "Müdigkeit" bei Tumorerkrankungen ist uns bekannt und wird in den von uns zitierten entsprechenden Literaturquellen ja auch so kommuniziert. Diese Aussage steht nicht im Widerspruch zu unserer Formulierung zur diagnostischen Situation in der Primärversorgung auf S. 22 der LL: "Haben Anamnese und körperlicher Befund keine Hinweise erbracht, sind bösartige Erkrankungen als Ursache von Müdigkeit sehr selten. Soweit untersucht, sind sie nicht häufiger als bei anderen − nicht müden − Praxispatienten."
Eine 3-Monats-Frist sowie diagnostische Kriterien wurdem nur bei der Verdachtsdiagnose eines CFS (chronic fatigue syndrome), nicht einer CRF (cancer related fatigue) empfohlen (LL S.13).
2. Der Titel, dass es sich um eine DEGAM LL handelt irritiert. S3 LL sind primär wissenschaftliche LL basierend auf Evidenz. Die Fachgesellschaft sollte im Hintergrund stehen. Die Einbindung von anderen Fachgesellschaften tritt durch den Titel DEGAM LL in den Hintergrund. Unsereserachtens gehört das nicht in den Titel einer LL. Die S3 LL Palliativmedizin ist Teil des LL Programms Onkologie der AWMF. Die Federführung der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) ist nicht Teil des Titels der LL, es ist keine DGP LL.
Antwort Steuerungsgruppe: Der Titel lautet Müdigkeit. Darunter bzw im Leitlinienreport darüber stehen die Registernummer und die Herausgeberschaft. Beides ist entsprechend der AWMF-Systematik richtigerweise der DEGAM zugeordnet (Nr 053 wurde von der AWMF der DEGAM zugeordnet). Die Überschrift der Kurzversion ist tatsächlich missverständlich und wurde korrigiert. Dies werden wir auch bei künftigen Kurzversionen anderer durch die DEGAM koordinierter S3-Leitlinien so gestalten. Danke für den Hinweis!

Nach Umsetzung aller Änderungen, Einfügen des Sondervotums und Hinweis durch Patientenvertretungen und Euromene dahinter in der Leitlinie haben am 11.11. 2022 die Vorstände von DKPM und DGPM der Leitlinie zugestimmt, so dass jetzt Zustimmung aller beteiligter Fachgesellschaften vorlag. Am 10.12.2020 ging die 2. Replik der Patientenvertretungen ein. Im Leitlinienreport wurden daraufhin Erläuterungen zum Prozess und Vorgehen sowie Einfügung von Stellungnahmen zum Sondervotum eingefügt. Der gesamte Prozess geschah unter Moderation und Beratung durch die AWMF-IMWI.Freigabe durch die AWMF wurde erteilt am 23.12.2022.

5. Redaktionelle Unabhängigkeit

5.1 Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung der vorliegenden Leitlinie wurde aus Mitteln der DEGAM und der Abteilung für Allgemeinmedizin, Rehabilitative und Präventive Medizin der Universität Marburg sowie durch den Förderverein Allgemeinmedizin Marburg eV. finanziert durch Vergütung für die studentische Hilfskraft Luana Campisi (Literaturbeschaffung) und Werkvertrag mit Anna-Lena Rupp (Einarbeitung der Literaturstellen, redaktionelle Überarbeitung von Langfassung und Leitlinienreport); die beteiligten Autor:innen erhielten für ihre Arbeit keine Vergütung oder sonstigen Zuwendungen.

Die Literaturbeschaffung und -verwaltung erfolgte über den Etat der Abteilung Allgemeinmedizin in Marburg und des Centrums für Allgemeinmedizin in Münster. Die DEGAM und insbesondere die Leitung der ständigen Leitlinienkommission stellte die Plattform für die online- Besprechungen und Konsensuskonferenz zur Verfügung und übernahm Koordinierungsaufgaben sowie die redaktionelle Bearbeitung. Hier ist insbesondere Dr. Cathleen Muche-Borowski für die methodisch-fachliche Unterstützung zu danken.

5.2 Potenzielle Interessenkonflikte

Der Umgang damit wurde bereits in Abschnitt 1.3. detailliert dargelegt. Er folgte dem Regelwerk der AWMF Version 2.0.

6. Verbreitung und Implementierung

6.1 Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Bei der Vieldeutigkeit des Symptoms Müdigkeit muss von einer erheblichen Unsicherheit und Variation in der Vorgehensweise der Hausärzt:innen 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 der Langfassung eine Kurzfassung, eine Patienteninformation mit Anamnesebogen und weitere Umsetzungshilfen (wie z.B. Schlafprotokolle, Hinweise für Medizinische Fachangestellte) zur Verfügung.

Die Inhalte der Leitlinie wurden und werden in der ZfA sowie einschlägigen Lehrbüchern publiziert. Geplant sind weitere Artikel und Module insbesondere für IhF (Institut für hausärztliche Fortbildung), Deximed, in den Kompetenzzentren Weiterbildung Allgemeinmedizin, verschiedenen Fortbildungsveranstaltungen und allgemeinmedizinischen Zeitschriften wie z.B. der Hausarzt.

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 konsequent 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
- Je nach Ätiologie und individueller Reaktion der Betroffenen Vermeidung von Über- oder Unterforderung, dadurch Verbesserung der Lebensqualität

7. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

7.1 Datum der letzten inhaltlichen Überarbeitung und Status

Diese Leitlinie wurde von 2021 bis Januar 2022 überarbeitet, der Leitlinienreport wurde im März 2022 vorläufig finalisiert und zur Abstimmung den beteiligten Fachgesellschaften vorgelegt. Da noch ein Sondervotum eingebracht und nach Einspruch überarbeitet wurde, verzögerte sich der weitere Prozess, so dass endgültige Fertigstellung am 23.12.2022 erfolgte.

Verantwortlich für die kontinuierliche Fortschreibung, Aktualisierung und Bekanntmachung ist die Geschäftsstelle der Sektion Leitlinien und Qualitätssicherung (SKQ) der DEGAM (leitlinien@degam.de). Formal ist die Leitlinie bis zum 31.12.2026 gültig. Eine erneute Überarbeitung ist ab Januar2026 vorgesehen.

7.2 Aktualisierungsverfahren

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. Ebenso kann eine Verlängerung der Leitlinie bei der AWMF beantragt werden, 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.

8. Literatur

Aasvik, Julie; Stiles, Tore C.; Woodhouse, Astrid; Borchgrevink, Petter; Inge Landrø, Nils (2018): The Effect of Insomnia on Neuropsychological Functioning in Patients with Comorbid Symptoms of Pain, Fatigue, and Mood Disorders. In: *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists* 33 (1), S. 14–23. DOI: 10.1093/arclin/acx040.

Abholz, H. (1994): Der “Leistungsknick” - Bericht über den ungewöhnlichen Verlauf eines Qualitätszirkels. In: *Zeitschrift für Allgemeinmedizin* 70, S. 268–269.

Adamsson, Annika; Bernhardsson, Susanne (2018): Symptoms that may be stress-related and lead to exhaustion disorder: a retrospective medical chart review in Swedish primary care. In: *BMC family practice* 19 (1), S. 172. DOI: 10.1186/s12875-018-0858-7.

Ahmad, Adeel Nazir; McLeod, Geraldine; Al Zahrani, Nada; Al Zahrani, Haneen (2019): Screening for High Risk of Sleep Apnea in an Ambulatory Care Setting in Saudi Arabia. In: *International journal of environmental research and public health* 16 (3). DOI: 10.3390/ijerph16030459.

Aibar-Almazán, Agustín; Hita-Contreras, Fidel; Cruz-Díaz, David; La Torre-Cruz, Manuel de; Jiménez-García, José D.; Martínez-Amat, Antonio (2019): Effects of Pilates training on sleep quality, anxiety, depression and fatigue in postmenopausal women: A randomized controlled trial. In: *Maturitas* 124, S. 62–67. DOI: 10.1016/j.maturitas.2019.03.019.

Aiello, Kenneth D.; Caughey, William G.; Nelluri, Bhargava; Sharma, Ashwini; Mookadam, Farouk; Mookadam, Martina (2016): Effect of exercise training on sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. In: *Respiratory medicine* 116, S. 85–92. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.05.015.

Aili, Katarina; Andersson, Maria; Bremander, Ann; Haglund, Emma; Larsson, Ingrid; Bergman, Stefan (2018): Sleep problems and fatigue as predictors for the onset of chronic widespread pain over a 5- and 18-year perspective. In: *BMC musculoskeletal disorders* 19 (1), S. 390. DOI: 10.1186/s12891-018-2310-5.

Alahmari, Mohammed D.; Alanazi, Talal M.; Batawi, Ahil A.; Al-Osaimi, Emad A.; Alrabeeah, Saad; Jebakumar, Zechariah et al. (2019): Sleepy driving and risk of obstructive sleep apnea among truck drivers in Saudi Arabia. In: *Traffic injury prevention* 20 (5), S. 498–503. DOI: 10.1080/15389588.2019.1608975.

Almeneessier, Aljohara S.; BaHammam, Ahmed S. (2018): How does diurnal intermittent fasting impact sleep, daytime sleepiness, and markers of the biological clock? Current insights. In: *Nature and science of sleep* 10, S. 439–452. DOI: 10.2147/NSS.S165637.

Appleton, Sarah L.; Gill, Tiffany K.; Lang, Carol J.; Taylor, Anne W.; McEvoy, R. Douglas; Stocks, Nigel P. et al. (2018): Prevalence and comorbidity of sleep conditions in Australian adults: 2016 Sleep Health Foundation national survey. In: *Sleep health* 4 (1), S. 13–19. DOI: 10.1016/j.sleh.2017.10.006.

Bach, Hoang Viet; Kim, Jeongseon; Myung, Seung Kwon; Cho, Young Ae (2016): Efficacy of Ginseng Supplements on Fatigue and Physical Performance: a Meta-analysis. In: *Journal of Korean medical science* 31 (12), S. 1879–1886. DOI: 10.3346/ jkms.2016.31.12.1879.

Baek, Younghwa; Jung, Kyungsik; Kim, Hoseok; Lee, Siwoo (2020): Association between fatigue, pain, digestive problems, and sleep disturbances and individuals' health-related quality of life: a nationwide survey in South Korea. In: *Health Qual Life Outcomes* 18 (1), S. 159. DOI: 10.1186/s12955-020-01408-x.

Bager, Palle; Olesen, Lene; Baltzer, Rikke L.; Borre, Mette; Aagaard, Niels K. (2020): Equal efficacy of gastric and jejunal tube feeding in liver cirrhosis and/or alcoholic hepatitis: a randomised controlled study. In: *British journal of nursing (Mark Allen Publishing)* 29 (20), S. 1148–1154. DOI: 10.12968/bjon.2020.29.20.1148.

Barak, Yoram; Leitch, Sharon; Greco, Philippa; Glue, Paul (2020): Fatigue, sleep and depression: An exploratory interRAI study of older adults. In: *Psychiatry research* 284, S. 112772. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.112772.

Bargiotas, Panagiotis; Dietmann, Anelia; Haynes, Alan G.; Kallweit, Ulf; Calle, Marta Garcia; Schmidt, Markus et al. (2019): The Swiss Narcolepsy Scale (SNS) and its short form (sSNS) for the discrimination of narcolepsy in patients with hypersomnolence: a cohort study based on the Bern Sleep-Wake Database. In: *Journal of neurology* 266 (9), S. 2137–2143. DOI: 10.1007/s00415-019-09365-2.

Barlas, Genevieve; Luben, Robert L.; Neal, Samuel R.; Wareham, Nicholas J.; Khaw, Kay-Tee; Myint, Phyo K. (2020): Self-Reported Fatigue Predicts Incident Stroke in a General Population: EPIC-Norfolk Prospective Population-Based Study. In: *Stroke* 51 (4), S. 1077–1084. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.027163.

Bartoszek, Adrian; Walkowiak, Dariusz; Bartoszek, Agnieszka; Kardas, Grzegorz (2020): Mental Well-Being (Depression, Loneliness, Insomnia, Daily Life Fatigue) during COVID-19 Related Home-Confinement-A Study from Poland. In: *International journal of environmental research and public health* 17 (20). DOI: 10.3390/ijerph17207417.

Basner, Mathias; McGuire, Sarah (2018): WHO Environmental Noise Guidelines for the European Region: A Systematic Review on Environmental Noise and Effects on Sleep. In: *International journal of environmental research and public health* 15 (3). DOI: 10.3390/ijerph15030519.

Basu, Neil; Yang, Xingzi; Luben, Robert N.; Whibley, Daniel; Macfarlane, Gary J.; Wareham, Nicholas J. et al. (2016): Fatigue is associated with excess mortality in the general population: results from the EPIC-Norfolk study. In: *BMC medicine* 14 (1), S. 122. DOI: 10.1186/s12916-016-0662-y.

Beems, M. E. C.; Toonders, S. A. J.; van Westrienen, P. E.; Veenhof, C.; Pisters, M. F. (2019): Identifying subgroups based on self-management skills in primary care patients with moderate medically unexplained physical symptoms. In: *Journal of psychosomatic research* 125, S. 109785. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2019.109785.

Behringer, Karolin; Goergen, Helen; Müller, Horst; Thielen, Indra; Brillant, Corinne; Kreissl, Stefanie et al. (2016): Cancer-Related Fatigue in Patients With and Survivors of Hodgkin Lymphoma: The Impact on Treatment Outcome and Social Reintegration. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 34 (36), S. 4329–4337. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.7450.

Belyaev, Igor; Dean, Amy; Eger, Horst; Hubmann, Gerhard; Jandrisovits, Reinhold; Kern, Markus et al. (2016): EUROPAEM EMF Guideline 2016 for the prevention, diagnosis and treatment of EMF-related health problems and illnesses. In: *Reviews on environmental health* 31 (3), S. 363–397. DOI: 10.1515/reveh-2016-0011.

Bercea, Raluca Mihaela; Mihaescu, Traian; Cojocaru, Cristian; Bjorvatn, Bjørn (2015): Fatigue and serum testosterone in obstructive sleep apnea patients. In: *The clinical respiratory journal* 9 (3), S. 342–349. DOI: 10.1111/crj.12150.

Berginström, Nils; Nordström, Peter; Nyberg, Lars; Nordström, Anna (2020): White matter hyperintensities increases with traumatic brain injury severity: associations to neuropsychological performance and fatigue. In: *Brain injury* 34 (3), S. 415–420. DOI: 10.1080/02699052.2020.1725124.

Berginström, Nils; Nordström, Peter; Schuit, Robert; Nordström, Anna (2017): The Effects of (-)-OSU6162 on Chronic Fatigue in Patients With Traumatic Brain Injury: A Randomized Controlled Trial. In: *The Journal of head trauma rehabilitation* 32 (2), E46-E54. DOI: 10.1097/HTR.0000000000000236.

Bragée, Björn; Michos, Anastasios; Drum, Brandon; Fahlgren, Mikael; Szulkin, Robert; Bertilson, Bo C. (2020): Signs of Intracranial Hypertension, Hypermobility, and Craniocervical Obstructions in Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. In: *Frontiers in neurology* 11, S. 828. DOI: 10.3389/fneur.2020.00828.

Brandão, Glauber Sá; Gomes, Glaucia Sá Brandão Freitas; Brandão, Glaudson Sá; Callou Sampaio, Antônia A.; Donner, Claudio F.; Oliveira, Luis V. F.; Camelier, Aquiles Assunção (2018): Home exercise improves the quality of sleep and daytime sleepiness of elderlies: a randomized controlled trial. In: *Multidisciplinary respiratory medicine* 13, S. 2. DOI: 10.1186/s40248-017-0114-3.

Brandenbarg, D.; Korsten, J. H. W. M.; Berger, M. Y.; Berendsen, A. J. (2018): The effect of physical activity on fatigue among survivors of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. In: *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 26 (2), S. 393–403. DOI: 10.1007/s00520-017-3920-4.

Buchberger, B.; Elm, E. von; Gartlehner, G.; Huppertz, H.; Antes, G.; Wasem, J.; Meerpohl, J. J. (2014): Bewertung des Risikos für Bias in kontrollierten Studien. In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 57 (12), S. 1432–1438. DOI: 10.1007/s00103-014-2065-6.

Buffart, Laurien M.; Sweegers, Maike G.; May, Anne M.; Chinapaw, Mai J.; van Vulpen, Jonna K.; Newton, Rob U. et al. (2018): Targeting Exercise Interventions to Patients With Cancer in Need: An Individual Patient Data Meta-Analysis. In: *Journal of the National Cancer Institute* 110 (11), S. 1190–1200. DOI: 10.1093/jnci/djy161.

Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2019): Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz. 3. Auflage, Version 3. Online verfügbar unter https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/pdf/herzinsuffizienz-3aufl-vers3.pdf, zuletzt geprüft am 03.01.2022.

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2021): Nationale Versorgungsleitlinie COPD. Teilpublikation der Langfassung 2. Auflage, Version 1. Online verfügbar unter https://www.leitlinien.de/themen/copd, zuletzt geprüft am 03.01.2022.

Carr, Matthew J.; Ashcroft, Darren M.; White, Peter D.; Kapur, Nav; Webb, Roger T. (2020): Prevalence of comorbid mental and physical illnesses and risks for self-harm and premature death among primary care patients diagnosed with fatigue syndromes. In: *Psychological medicine* 50 (7), S. 1156–1163. DOI: 10.1017/S0033291719001065.

Castellini, G.; Pecchioli, S.; Cricelli, I.; Mazzoleni, F.; Cricelli, C.; Ricca, V. et al. (2016): How to early recognize mood disorders in primary care: A nationwide, population-based, cohort study. In: *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 37, S. 63–69. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2016.04.003.

Cathébras, P. J.; Robbins, J. M.; Kirmayer, L. J.; Hayton, B. C. (1992): Fatigue in primary care: prevalence, psychiatric comorbidity, illness behavior, and outcome. In: *Journal of general internal medicine* 7 (3), S. 276–286. DOI: 10.1007/BF02598083.

Cheng, Anthony; Caruso, Dominic; McDougall, Craig (2020): Outpatient Management of COVID-19: Rapid Evidence Review. In: *American family physician* 102 (8), S. 478–486.

Chirinos, Julio A.; Gurubhagavatula, Indira; Teff, Karen; Rader, Daniel J.; Wadden, Thomas A.; Townsend, Raymond et al. (2014): CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. In: *The New England journal of medicine* 370 (24), S. 2265–2275. DOI: 10.1056/NEJMoa1306187.

Claassen-van Dessel, Nikki; van der Wouden, Johannes C.; Dekker, Joost; Rosmalen, Judith G. M.; van der Horst, Henriëtte E. (2017): The cross-sectional relation between medically unexplained physical symptoms (MUPS) and the Cortisol Awakening Response. In: *Journal of psychosomatic research* 99, S. 130–136. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2017.06.010.

Clark, M. R.; Katon, W.; Russo, J.; Kith, P.; Sintay, M.; Buchwald, D. (1995): Chronic fatigue: risk factors for symptom persistence in a 2 1/2-year follow-up study. In: *The American journal of medicine* 98 (2), S. 187–195. DOI: 10.1016/S0002-9343(99)80403-3.

Coe, S.; Franssen, M.; Collett, J.; Boyle, D.; Meaney, A.; Chantry, R. et al. (2018): Physical Activity, Fatigue, and Sleep in People with Parkinson's Disease: A Secondary per Protocol Analysis from an Intervention Trial. In: *Parkinson's disease* 2018, S. 1517807. DOI: 10.1155/2018/1517807.

Collin, Simon M.; Bakken, Inger J.; Nazareth, Irwin; Crawley, Esther; White, Peter D. (2017): Health care resource use by patients before and after a diagnosis of chronic fatigue syndrome (CFS/ME): a clinical practice research datalink study. In: *BMC family practice* 18 (1), S. 60. DOI: 10.1186/s12875-017-0635-z.

Collin, Simon M.; Nijs, Jo; Meeus, Mira; Polli, Andrea; Willekens, Barbara; Ickmans, Kelly (2017): Endogenous Pain Facilitation Rather Than Inhibition Differs Between People with Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Sclerosis, and Controls: An Observational Study. In: *Pain physician* 20 (4), E489-E497.

Conley, Claire C.; Kamen, Charles S.; Heckler, Charles E.; Janelsins, Michelle C.; Morrow, Gary R.; Peppone, Luke J. et al. (2016): Modafinil Moderates the Relationship Between Cancer-Related Fatigue and Depression in 541 Patients Receiving Chemotherapy. In: *Journal of clinical psychopharmacology* 36 (1), S. 82–85. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000442.

Coughlin, Steven S.; Caplan, Lee S.; Williams, Valerie (2019): Home-based physical activity interventions for breast cancer patients receiving primary therapy: a systematic review. In: *Breast cancer research and treatment* 178 (3), S. 513–522. DOI: 10.1007/s10549-019-05424-4.

DeMartini, Jeremy; Patel, Gayatri; Fancher, Tonya L. (2019): Generalized Anxiety Disorder. In: *Annals of internal medicine* 170 (7), ITC49-ITC64. DOI: 10.7326/AITC201904020.

D'Ettorre, Gabriele; Pellicani, Vincenza; Caroli, Anna; Greco, Mariarita (2020): Shift work sleep disorder and job stress in shift nurses: implications for preventive interventions. In: *La Medicina del lavoro* 111 (3), S. 195–202. DOI: 10.23749/mdl.v111i3.9197.

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM) (2016): Erhöhter TSH-Wert in der Hausarztpraxis. S2k-Leitlinie. Online verfügbar unter https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/053-046.html, zuletzt geprüft am 03.01.21.

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) (2018): S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL). Hg. v. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Online verfügbar unter https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/, zuletzt geprüft am 03.01.2022.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) (2021): S1-Leitlinie Post-COVID/Long-COVID. Hg. v. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Online verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-027l_S1_Post_COVID_Long_COVID_2021-07.pdf, zuletzt geprüft am 01.01.21.

Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN); Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e.V. (DG-Sucht) (2020): S3-Leitlinie Medikamentenbezogene Störungen. 1. Auflage, Version 1.1. Hg. v. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Online verfügbar unter https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/038-025.html, zuletzt geprüft am 03.01.2022.

Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e.V. (DGPM); Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin e.V. (DKPM) (2018): S3 Leitlinie "Funktionelle Körperbeschwerden". Hg. v. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Online verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/051-001l_S3_Funktionelle_Koerperbeschwerden_2018-11.pdf, zuletzt geprüft am 01.01.2022.

Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) (2017): S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen – Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen“. Hg. v. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Online verfügbar unter https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/063-001.html, zuletzt geprüft am 01.01.21.

Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e.V. (DG-Sucht) (2021): S3-Leitlinie “Rauchen und Tabakabhängigkeit: Screening, Diagnostik und Behandlung”. Hg. v. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Online verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/076-006l_S3_Rauchen-_Tabakabhaengigkeit-Screening-Diagnostik-Behandlung_2021-03.pdf, zuletzt geprüft am 03.01.2022.

Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie e.V. (DG-Sucht); Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. (DGPPN) (2020): S3 Leitlinie “Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen”. Hg. v. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Online verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/076-001l_S3-Screening-Diagnose-Behandlung-alkoholbezogene-Stoerungen_2021-02.pdf, zuletzt geprüft am 03.01.2022.

Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) (2020): S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen. Hg. v. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH). Online verfügbar unter https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/, zuletzt geprüft am 03.01.2022.

Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) (2015): S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression - Langfassung, 2. Auflage. Hg. v. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Online verfügbar unter https://www.leitlinien.de/themen/depression/pdf/depression-2aufl-vers5-lang.pdf, zuletzt geprüft am 03.01.2022.

Disanto, Giulio; Zecca, Chiara; MacLachlan, Sharon; Sacco, Rosaria; Handunnetthi, Lahiru; Meier, Ute C. et al. (2018): Prodromal symptoms of multiple sclerosis in primary care. In: *Annals of neurology* 83 (6), S. 1162–1173. DOI: 10.1002/ana.25247.

Donnachie, Ewan; Schneider, Antonius; Mehring, Michael; Enck, Paul (2018): Incidence of irritable bowel syndrome and chronic fatigue following GI infection: a population-level study using routinely collected claims data. In: *Gut* 67 (6), S. 1078–1086. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-313713.

Dures, Emma; Cramp, Fiona; Hackett, Kate; Primdahl, Jette (2020): Fatigue in inflammatory arthritis. In: *Best practice & research. Clinical rheumatology* 34 (2), S. 101526. DOI: 10.1016/j.berh.2020.101526.

Eaton-Fitch, N.; Johnston, S. C.; Zalewski, P.; Staines, D.; Marshall-Gradisnik, S. (2020): Health-related quality of life in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an Australian cross-sectional study. In: *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 29 (6), S. 1521–1531. DOI: 10.1007/s11136-019-02411-6.

Edwards, Thomas; Pilutti, Lara A. (2017): The effect of exercise training in adults with multiple sclerosis with severe mobility disability: A systematic review and future research directions. In: *Multiple sclerosis and related disorders* 16, S. 31–39. DOI: 10.1016/j.msard.2017.06.003.

Egerton, Thorlene; Chastin, Sebastien F. M.; Stensvold, Dorthe; Helbostad, Jorunn L. (2016): Fatigue May Contribute to Reduced Physical Activity Among Older People: An Observational Study. In: *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 71 (5), S. 670–676. DOI: 10.1093/gerona/glv150.

Eliassen, Knut Eirik; Hjetland, Reidar; Reiso, Harald; Lindbæk, Morten; Tschudi-Madsen, Hedda (2017): Symptom load and general function among patients with erythema migrans: a prospective study with a 1-year follow-up after antibiotic treatment in Norwegian general practice. In: *Scandinavian journal of primary health care* 35 (1), S. 75–83. DOI: 10.1080/02813432.2017.1288812.

Elnegaard, Sandra; Andersen, Rikke Sand; Pedersen, Anette Fischer; Larsen, Pia Veldt; Søndergaard, Jens; Rasmussen, Sanne et al. (2015): Self-reported symptoms and healthcare seeking in the general population--exploring "The Symptom Iceberg". In: *BMC public health* 15, S. 685. DOI: 10.1186/s12889-015-2034-5.

Eng, Lawson; Pringle, Dan; Su, Jie; Shen, XiaoWei; Mahler, Mary; Niu, Chongya et al. (2018): Patterns, perceptions, and perceived barriers to physical activity in adult cancer survivors. In: *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 26 (11), S. 3755–3763. DOI: 10.1007/s00520-018-4239-5.

Engberg, Isak; Segerstedt, Johan; Waller, Göran; Wennberg, Patrik; Eliasson, Mats (2017): Fatigue in the general population- associations to age, sex, socioeconomic status, physical activity, sitting time and self-rated health: the northern Sweden MONICA study 2014. In: *BMC public health* 17 (1), S. 654. DOI: 10.1186/s12889-017-4623-y.

Enns, Murray W.; Bernstein, Charles N.; Kroeker, Kristine; Graff, Lesley; Walker, John R.; Lix, Lisa M. et al. (2018): The association of fatigue, pain, depression and anxiety with work and activity impairment in immune mediated inflammatory diseases. In: *PloS one* 13 (6), e0198975. DOI: 10.1371/journal.pone.0198975.

Ericsson, Anna; Palstam, Annie; Larsson, Anette; Löfgren, Monika; Bileviciute-Ljungar, Indre; Bjersing, Jan et al. (2016): Resistance exercise improves physical fatigue in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. In: *Arthritis research & therapy* 18, S. 176. DOI: 10.1186/s13075-016-1073-3.

Eskilsson, Therese; Fjellman-Wiklund, Anncristine; Ek Malmer, Elin; Stigsdotter Neely, Anna; Malmberg Gavelin, Hanna; Slunga Järvholm, Lisbeth et al. (2020): Hopeful struggling for health: Experiences of participating in computerized cognitive training and aerobic training for persons with stress-related exhaustion disorder. In: *Scandinavian journal of psychology* 61 (3), S. 361–368. DOI: 10.1111/sjop.12623.

Feldthusen, Caroline; Grimby-Ekman, Anna; Forsblad-d'Elia, Helena; Jacobsson, Lennart; Mannerkorpi, Kaisa (2016): Seasonal variations in fatigue in persons with rheumatoid arthritis: a longitudinal study. In: *BMC musculoskeletal disorders* 17, S. 59. DOI: 10.1186/s12891-016-0911-4.

Fiest, Kirsten M.; Fisk, John D.; Patten, Scott B.; Tremlett, Helen; Wolfson, Christina; Warren, Sharon et al. (2016): Fatigue and Comorbidities in Multiple Sclerosis. In: *International journal of MS care* 18 (2), S. 96–104. DOI: 10.7224/1537-2073.2015-070.

Fietze, Ingo; Laharnar, Naima; Obst, Anne; Ewert, Ralf; Felix, Stephan B.; Garcia, Carmen et al. (2019): Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences - Results of SHIP-Trend. In: *Journal of sleep research* 28 (5), e12770. DOI: 10.1111/jsr.12770.

Finley, Caitlin R.; Chan, Derek S.; Garrison, Scott; Korownyk, Christina; Kolber, Michael R.; Campbell, Sandra et al. (2018): What are the most common conditions in primary care? Systematic review. In: *Canadian family physician Medecin de famille canadien* 64 (11), S. 832–840.

Ftanou, M. (2019): ES15.03 Managing Sleep Difficulties and Cancer. In: *Journal of Thoracic Oncology* 14 (10), S52. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.08.137.

Galle, J.; Floege, J. (2017): Klug-entscheiden-Empfehlungen in der Nephrologie. In: *Der Internist* 58 (6), S. 568–574. DOI: 10.1007/s00108-017-0248-6.

Gandhi, Aagna; Samuel, Stephen Rajan; Kumar, K. Vijaya; Saxena, Pu Prakash; Mithra, Prasanna (2020): Effect of a Pedometer-based Exercise Program on Cancer Related Fatigue and Quality of Life amongst Patients with Breast Cancer Receiving Chemotherapy. In: *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 21 (6), S. 1813–1818. DOI: 10.31557/APJCP.2020.21.6.1813.

Garbarino, Sergio; Guglielmi, Ottavia; Sanna, Antonio; Mancardi, Gian Luigi; Magnavita, Nicola (2016): Risk of Occupational Accidents in Workers with Obstructive Sleep Apnea: Systematic Review and Meta-analysis. In: *Sleep* 39 (6), S. 1211–1218. DOI: 10.5665/sleep.5834.

Gerber, P. D.; Barrett, J. E.; Barrett, J. A.; Oxman, T. E.; Manheimer, E.; Smith, R.; Whiting, R. D. (1992): The relationship of presenting physical complaints to depressive symptoms in primary care patients. In: *Journal of general internal medicine* 7 (2), S. 170–173. DOI: 10.1007/BF02598007.

Gernier, François; Joly, Florence; Klein, Delphine; Mercier, Mariette; Velten, Michel; Licaj, Idlir (2020): Cancer-related fatigue among long-term survivors of breast, cervical, and colorectal cancer: a French registry-based controlled study. In: *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. DOI: 10.1007/s00520-020-05427-8.

Gialamas, Angela; Beilby, Justin J.; Pratt, Nicole L.; Henning, Rhys; Marley, John E.; Roddick, John F. (2003): Investigating tiredness in Australian general practice. Do pathology tests help in diagnosis? In: *Australian family physician* 32 (8), S. 663–666.

Giallo, Rebecca; Gartland, Deirdre; Woolhouse, Hannah; Brown, Stephanie (2016): "I didn't know it was possible to feel that tired": exploring the complex bidirectional associations between maternal depressive symptoms and fatigue in a prospective pregnancy cohort study. In: *Archives of women's mental health* 19 (1), S. 25–34. DOI: 10.1007/s00737-014-0494-8.

Gibbons, Chris; Pagnini, Francesco; Friede, Tim; Young, Carolyn A. (2018): Treatment of fatigue in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 1, CD011005. DOI: 10.1002/14651858.CD011005.pub2.

Gidding, Luc G.; Spigt, Mark G.; Dinant, Geert-Jan (2017): Patients with psychological ICPC codes in primary care; a case-control study investigating the decade before presenting with problems. In: *The European journal of general practice* 23 (1), S. 217–224. DOI: 10.1080/13814788.2017.1359536.

Gislason, Thorarinn; Bertelsen, Randi J.; Real, Francisco Gomez; Sigsgaard, Torben; Franklin, Karl A.; Lindberg, Eva et al. (2016): Self-reported exposure to traffic pollution in relation to daytime sleepiness and habitual snoring: a questionnaire study in seven North-European cities. In: *Sleep medicine* 24, S. 93–99. DOI: 10.1016/j.sleep.2016.08.007.

Glise, Kristina; Wiegner, Lilian; Jonsdottir, Ingibjörg H. (2020): Long-term follow-up of residual symptoms in patients treated for stress-related exhaustion. In: *BMC psychology* 8 (1), S. 26. DOI: 10.1186/s40359-020-0395-8.

Glynn, Nancy W.; Gmelin, Theresa; Santanasto, Adam J.; Lovato, Laura C.; Lange-Maia, Brittney S.; Nicklas, Barbara J. et al. (2020): Impact of Baseline Fatigue on a Physical Activity Intervention to Prevent Mobility Disability. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 68 (3), S. 619–624. DOI: 10.1111/jgs.16274.

Goërtz, Yvonne M. J.; Spruit, Martijn A.; van 't Hul, Alex J.; Peters, Jeannette B.; van Herck, Maarten; Nakken, Nienke et al. (2019): Fatigue is highly prevalent in patients with COPD and correlates poorly with the degree of airflow limitation. In: *Therapeutic advances in respiratory disease* 13, 1753466619878128. DOI: 10.1177/1753466619878128.

Golan, Daniel; Gross, Bella; Miller, Ariel; Klil-Drori, Sivan; Lavi, Idit; Shiller, Moshe et al. (2016): Cognitive Function of Patients with Crohn's Disease is Associated with Intestinal Disease Activity. In: *Inflammatory bowel diseases* 22 (2), S. 364–371. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000594.

Goldsmith, Lucy P.; Dunn, Graham; Bentall, Richard P.; Lewis, Shôn W.; Wearden, Alison J. (2015): Therapist Effects and the Impact of Early Therapeutic Alliance on Symptomatic Outcome in Chronic Fatigue Syndrome. In: *PloS one* 10 (12), e0144623. DOI: 10.1371/journal.pone.0144623.

Goyal, Abhishek; Pakhare, Abhijit; Chaudhary, Poonam (2019): Nocturic obstructive sleep apnea as a clinical phenotype of severe disease. In: *Lung India : Official Organ of Indian Chest Society* 36 (1), S. 20–27. DOI: 10.4103/lungindia.lungindia_153_18.

Grensman, Astrid; Acharya, Bikash Dev; Wändell, Per; Nilsson, Gunnar H.; Falkenberg, Torkel; Sundin, Örjan; Werner, Sigbritt (2018): Effect of traditional yoga, mindfulness-based cognitive therapy, and cognitive behavioral therapy, on health related quality of life: a randomized controlled trial on patients on sick leave because of burnout. In: *BMC complementary and alternative medicine* 18 (1), S. 80. DOI: 10.1186/s12906-018-2141-9.

Griggs, R.; Bradley, W. (1994): Approach to the patient with neuromuscular disease. In: *Harrison's principles of internal medicine*.

Gucht, Veronique de; Garcia, Franshelis Katerinee; Engelsman, Marielle den; Maes, Stan (2016): Differences in Physical and Psychosocial Characteristics Between CFS and Fatigued Non-CFS Patients, a Case-Control Study. In: *International journal of behavioral medicine* 23 (5), S. 589–594. DOI: 10.1007/s12529-016-9544-0.

Guy, Lauren; McKinstry, Carol; Bruce, Chris (2019): Effectiveness of Pacing as a Learned Strategy for People With Chronic Pain: A Systematic Review. In: *The American journal of occupational therapy : official publication of the American Occupational Therapy Association* 73 (3), 7303205060p1-7303205060p10. DOI: 10.5014/ajot.2019.028555.

Hannaford, Philip C.; Thornton, Alison J.; Murchie, Peter; Whitaker, Katriina L.; Adam, Rosalind; Elliott, Alison M. (2020): Patterns of symptoms possibly indicative of cancer and associated help-seeking behaviour in a large sample of United Kingdom residents-The USEFUL study. In: *PloS one* 15 (1), e0228033. DOI: 10.1371/journal.pone.0228033.

Hansen, Anne Helen; Lian, Olaug S. (2016): Experiences of general practitioner continuity among women with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a cross-sectional study. In: *BMC health services research* 16 (1), S. 650. DOI: 10.1186/s12913-016-1909-1.

Hansen, Anne Helen; Lian, Olaug S. (2016): How do women with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis rate quality and coordination of healthcare services? A cross-sectional study. In: *BMJ open* 6 (4), e010277. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010277.

Hara, Masahiko; Hayashi, Kenichi; Kitamura, Tetsuhisa; Honda, Michitaka; Tamaki, Masatake (2020): A nationwide randomized, double-blind, placebo-controlled physicians' trial of loxoprofen for the treatment of fatigue, headache, and nausea after hangovers. In: *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)* 84, S. 21–25. DOI: 10.1016/j.alcohol.2019.10.006.

Harlow, Siobán D.; Karvonen-Gutierrez, Carrie; Elliott, Michael R.; Bondarenko, Irina; Avis, Nancy E.; Bromberger, Joyce T. et al. (2017): It is not just menopause: symptom clustering in the Study of Women's Health Across the Nation. In: *Women's midlife health* 3. DOI: 10.1186/s40695-017-0021-y.

Hashem, Mohamed D.; Nallagangula, Aparna; Nalamalapu, Swaroopa; Nunna, Krishidhar; Nausran, Utkarsh; Robinson, Karen A. et al. (2016): Patient outcomes after critical illness: a systematic review of qualitative studies following hospital discharge. In: *Critical care (London, England)* 20 (1), S. 345. DOI: 10.1186/s13054-016-1516-x.

Hassanpour-Dehkordi, Ali; Jalali, Amir (2016): Effect of Progressive Muscle Relaxation on the Fatigue and Quality of Life Among Iranian Aging Persons. In: *Acta medica Iranica* 54 (7), S. 430–436. Online verfügbar unter https://www.researchgate.net/publication/305399396_Effect_of_Progressive_Muscle_Relaxation_on_the_Fatigue_and_Quality_of_Life_Among_Iranian_Aging_Persons.

Hassanzadeh, Mohammadali; Kiani, Fatemeh; Bouya, Salehoddin; Zarei, Mohammad (2018): Comparing the effects of relaxation technique and inhalation aromatherapy on fatigue in patients undergoing hemodialysis. In: *Complementary therapies in clinical practice* 31, S. 210–214. DOI: 10.1016/j.ctcp.2018.02.019.

Henrich, Natalie; Ayas, Najib T.; Stelfox, Henry T.; Peets, Adam D. (2016): Cognitive and Other Strategies to Mitigate the Effects of Fatigue. Lessons from Staff Physicians Working in Intensive Care Units. In: *Annals of the American Thoracic Society* 13 (9), S. 1600–1606. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201512-817OC.

Herath, Kanchana; Peswani, Namrata; Chitambar, Christopher R. (2016): Impact of obesity and exercise on chemotherapy-related fatigue. In: *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 24 (10), S. 4257–4262. DOI: 10.1007/s00520-016-3257-4.

Hickie, Ian; Davenport, Tracey; Wakefield, Denis; Vollmer-Conna, Ute; Cameron, Barbara; Vernon, Suzanne D. et al. (2006): Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 333 (7568), S. 575. DOI: 10.1136/bmj.38933.585764.AE.

Hiensch, Anouk E.; Bolam, Kate A.; Mijwel, Sara; May, Anne M.; Wengström, Yvonne (2020): Sense of coherence and its relationship to participation, cancer-related fatigue, symptom burden, and quality of life in women with breast cancer participating in the OptiTrain exercise trial. In: *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 28 (11), S. 5371–5379. DOI: 10.1007/s00520-020-05378-0.

Hiensch, Anouk E.; Mijwel, Sara; Bargiela, David; Wengström, Yvonne; May, Anne M.; Rundqvist, Helene (2021): Inflammation Mediates Exercise Effects on Fatigue in Patients with Breast Cancer. In: *Medicine and science in sports and exercise* 53 (3), S. 496–504. DOI: 10.1249/MSS.0000000000002490.

Hinami, Keiki; Smith, Jennifer; Deamant, Catherine D.; Kee, Romina; Garcia, Diana; Trick, William E. (2015): Health perceptions and symptom burden in primary care: measuring health using audio computer-assisted self-interviews. In: *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 24 (7), S. 1575–1583. DOI: 10.1007/s11136-014-0884-4.

Holder, A. A.; Wootton, J. C.; Baron, A. J.; Chambers, G. K.; Fincham, J. R. (1975): The amino acid sequence of Neurospora NADP-specific glutamate dehydrogenase. Peptic and chymotryptic peptides and the complete sequence. In: *The Biochemical journal* 149 (3), S. 757–773. DOI: 10.1042/bj1490757.

Hoofs, H.; Jansen, N. W. H.; Jansen, M. W. J.; Kant, I. J. (2017): Monitoring of need for recovery and prolonged fatigue within the working population: Evaluation of reliability and agreement over time. In: *Work (Reading, Mass.)* 58 (3), S. 399–412. DOI: 10.3233/WOR-172624.

Hoofs, H.; Jansen, N. W. H.; Jansen, M. W. J.; Kant, I. J. (2017): The trait and occasion components of fatigue and their association with sickness absence. In: *Journal of psychosomatic research* 102, S. 54–60. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2017.09.007.

Horton, Mike; Perry, Amanda E. (2016): Screening for depression in primary care: a Rasch analysis of the PHQ-9. In: *BJPsych bulletin* 40 (5), S. 237–243. DOI: 10.1192/pb.bp.114.050294.

Houston, Brett L.; Hurrie, Daryl; Graham, Jeff; Perija, Brittany; Rimmer, Emily; Rabbani, Rasheda et al. (2018): Efficacy of iron supplementation on fatigue and physical capacity in non-anaemic iron-deficient adults: a systematic review of randomised controlled trials. In: *BMJ open* 8 (4), e019240. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-019240.

Huber, Kayla A.; Sunnquist, Madison; Jason, Leonard A. (2018): Latent class analysis of a heterogeneous international sample of patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. In: *Fatigue : biomedicine, health & behavior* 6 (3), S. 163–178. DOI: 10.1080/21641846.2018.1494530.

Hulme, Katrin; Hudson, Joanna L.; Rojczyk, Philine; Little, Paul; Moss-Morris, Rona (2017): Biopsychosocial risk factors of persistent fatigue after acute infection: A systematic review to inform interventions. In: *Journal of psychosomatic research* 99, S. 120–129. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2017.06.013.

Hulme, Katrin; Little, Paul; Burrows, Abigail; Julia, Anna; Moss-Morris, Rona (2019): Subacute fatigue in primary care - two sides of the story. In: *British journal of health psychology* 24 (2), S. 419–442. DOI: 10.1111/bjhp.12361.

Humphrys, Elka; Walter, Fiona M.; Rubin, Greg; Emery, Jon D.; Johnson, Margaret; Richards, Anthony et al. (2020): Patient symptom experience prior to a diagnosis of oesophageal or gastric cancer: a multi-methods study. In: *BJGP open* 4 (1). DOI: 10.3399/bjgpopen20X101001.

Hunskar, Gunnhild S.; Bjorvatn, Bjørn; Wensaas, Knut-Arne; Hanevik, Kurt; Eide, Geir Egil; Langeland, Nina; Rortveit, Guri (2016): Excessive daytime sleepiness, sleep need and insomnia 3 years after Giardia infection: a cohort study. In: *Sleep health* 2 (2), S. 154–158. DOI: 10.1016/j.sleh.2016.03.005.

Inglis, Julia E.; Kleckner, Amber S.; Lin, Po-Ju; Gilmore, Nikesha J.; Culakova, Eva; VanderWoude, Amy C. et al. (2021): Excess Body Weight and Cancer-Related Fatigue, Systemic Inflammation, and Serum Lipids in Breast Cancer Survivors. In: *Nutrition and cancer* 73 (9), S. 1676–1686. DOI: 10.1080/01635581.2020.1807574.

Jacobson, Ryan P.; Kang, Daniel; Houck, Jeff (2020): Can Patient-Reported Outcomes Measurement Information System® (PROMIS) measures accurately enhance understanding of acceptable symptoms and functioning in primary care? In: *Journal of patient-reported outcomes* 4 (1), S. 39. DOI: 10.1186/s41687-020-00206-9.

Jason, Leonard A.; Sunnquist, Madison; Brown, Abigail; Evans, Meredyth; Newton, Julia L. (2016): Are Myalgic Encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome different illnesses? A preliminary analysis. In: *Journal of health psychology* 21 (1), S. 3–15. DOI: 10.1177/1359105313520335.

Jefford, Michael; Ward, Andrew C.; Lisy, Karolina; Lacey, Karen; Emery, Jon D.; Glaser, Adam W. et al. (2017): Patient-reported outcomes in cancer survivors: a population-wide cross-sectional study. In: *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 25 (10), S. 3171–3179. DOI: 10.1007/s00520-017-3725-5.

Johnson, Madeline L.; Cotler, Joseph; Terman, Julia M.; Jason, Leonard A. (2020): Risk factors for suicide in chronic fatigue syndrome. In: *Death studies*, S. 1–7. DOI: 10.1080/07481187.2020.1776789.

Johnston, Samantha C.; Staines, Donald R.; Marshall-Gradisnik, Sonya M. (2016): Epidemiological characteristics of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis in Australian patients. In: *Clinical epidemiology* 8, S. 97–107. DOI: 10.2147/CLEP.S96797.

Jonas, Daniel E.; Amick, Halle R.; Feltner, Cynthia; Weber, Rachel Palmieri; Arvanitis, Marina; Stine, Alexander et al. (2017): Screening for Obstructive Sleep Apnea in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. In: *JAMA* 317 (4), S. 415–433. DOI: 10.1001/jama.2016.19635.

Joost, Stéphane; Haba-Rubio, José; Himsl, Rebecca; Vollenweider, Peter; Preisig, Martin; Waeber, Gérard et al. (2018): Spatial clusters of daytime sleepiness and association with nighttime noise levels in a Swiss general population (GeoHypnoLaus). In: *International journal of hygiene and environmental health* 221 (6), S. 951–957. DOI: 10.1016/j.ijheh.2018.05.004.

Juvet, L. K.; Thune, I.; Elvsaas, I. K. Ø.; Fors, E. A.; Lundgren, S.; Bertheussen, G. et al. (2017): The effect of exercise on fatigue and physical functioning in breast cancer patients during and after treatment and at 6 months follow-up: A meta-analysis. In: *Breast (Edinburgh, Scotland)* 33, S. 166–177. DOI: 10.1016/j.breast.2017.04.003.

Kalra, Sanjay; Sahay, Rakesh (2018): A LEMON a Day Keeps Fatigue Away - The ABCDE of Fatigue. In: *European endocrinology* 14 (1), S. 15–16. DOI: 10.17925/EE.2018.14.1.15.

Kang, Sung-Goo; Song, Sang-Wook; Kim, Se-Hong; Kang, Yi-Jin; Kim, Young-Rye; Eun, Youngmi (2020): Fatigue and Mental Status of Caregivers of Severely Chronically Ill Patients. In: *Pain research & management* 2020, S. 6372857. DOI: 10.1155/2020/6372857.

Karunanayake, Chandima; Dosman, James; Fenton, Mark; Rennie, Donna; Kirychuk, Shelley; Ramsden, Vivian et al. (2019): Association between Co-Morbidities and the Prevalence of Excessive Daytime Sleepiness over a Four-Year Period. In: *Clocks & sleep* 1 (4), S. 459–470. DOI: 10.3390/clockssleep1040035.

Karunanayake, Chandima P.; Dosman, James A.; Rennie, Donna C.; Lawson, Joshua A.; Kirychuk, Shelley; Fenton, Mark et al. (2019): Incidence of Daytime Sleepiness and Associated Factors in Two First Nations Communities in Saskatchewan, Canada. In: *Clocks & sleep* 1 (1), S. 13–25. DOI: 10.3390/clockssleep1010003.

Katz, Ben Z.; Collin, Simon M.; Murphy, Gabrielle; Moss-Morris, Rona; Wyller, Vegard Bruun; Wensaas, Knut-Arne et al. (2018): The International Collaborative on Fatigue Following Infection (COFFI). In: *Fatigue : biomedicine, health & behavior* 6 (2), S. 106–121. DOI: 10.1080/21641846.2018.1426086.

Kentson, Magnus; Tödt, Kristina; Skargren, Elisabeth; Jakobsson, Per; Ernerudh, Jan; Unosson, Mitra; Theander, Kersti (2016): Factors associated with experience of fatigue, and functional limitations due to fatigue in patients with stable COPD. In: *Therapeutic advances in respiratory disease* 10 (5), S. 410–424. DOI: 10.1177/1753465816661930.

Khayeri, Fereydoon; Rabiei, Leili; Shamsalinia, Abbas; Masoudi, Reza (2016): Effect of Fordyce Happiness Model on depression, stress, anxiety, and fatigue in patients with multiple sclerosis. In: *Complementary therapies in clinical practice* 25, S. 130–135. DOI: 10.1016/j.ctcp.2016.09.009.

Kidd, Elizabeth; Brown, Abigail; McManimen, Stephanie; Jason, Leonard A.; Newton, Julia L.; Strand, Elin Bolle (2016): The Relationship between Age and Illness Duration in Chronic Fatigue Syndrome. In: *Diagnostics (Basel, Switzerland)* 6 (2). DOI: 10.3390/diagnostics6020016.

Kiltz, Uta; Essers, Ivette; Hiligsmann, Mickael; Braun, Juergen; Maksymowych, Walter P.; Taylor, William J. et al. (2016): Which aspects of health are most important for patients with spondyloarthritis? A Best Worst Scaling based on the ASAS Health Index. In: *Rheumatology (Oxford, England)* 55 (10), S. 1771–1776. DOI: 10.1093/rheumatology/kew238.

Kim, Hee-Ju; Abraham, Ivo (2017): Measurement of fatigue: Comparison of the reliability and validity of single-item and short measures to a comprehensive measure. In: *International journal of nursing studies* 65, S. 35–43. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2016.10.012.

Kim, Ji Young; Lee, Mi Kyung; Lee, Dong Hoon; Kang, Dong Woo; Min, Ji Hee; Lee, Ji Won et al. (2019): Effects of a 12-week home-based exercise program on quality of life, psychological health, and the level of physical activity in colorectal cancer survivors: a randomized controlled trial. In: *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 27 (8), S. 2933–2940. DOI: 10.1007/s00520-018-4588-0.

Kim, Kwang-Min; Kim, Moon-Jong; Song, Sang-Wook; Cho, Doo-Yeoun; Park, Kyung-Chae; Yang, Sung-Won et al. (2016): Efficacy and Safety of "URSA Complex" in Subjects with Physical Fatigue: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. In: *Chinese medical journal* 129 (2), S. 129–134. DOI: 10.4103/0366-6999.173432.

Klafke, Nadja; Mahler, Cornelia; Hagens, Cornelia von; Uhlmann, Lorenz; Bentner, Martina; Schneeweiss, Andreas et al. (2019): The effects of an integrated supportive care intervention on quality of life outcomes in outpatients with breast and gynecologic cancer undergoing chemotherapy: Results from a randomized controlled trial. In: *Cancer medicine* 8 (8), S. 3666–3676. DOI: 10.1002/cam4.2196.

Klassen, O.; König, A.; Haehling, S. von; Braulke, F. (2020): Kardiovaskuläre Fitness in der Onkologie : Bewegung und Sport. In: *Der Internist* 61 (11), S. 1140–1150. DOI: 10.1007/s00108-020-00882-1.

Kliem, Sören; Lohmann, Anna; Klatt, Thimna; Mößle, Thomas; Rehbein, Florian; Hinz, Andreas et al. (2017): Brief assessment of subjective health complaints: Development, validation and population norms of a brief form of the Giessen Subjective Complaints List (GBB-8). In: *Journal of psychosomatic research* 95, S. 33–43. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2017.02.003.

Koutoukidis, Dimitrios A.; Land, Joanne; Hackshaw, Allan; Heinrich, Malgorzata; McCourt, Orla; Beeken, Rebecca J. et al. (2020): Fatigue, quality of life and physical fitness following an exercise intervention in multiple myeloma survivors (MASCOT): an exploratory randomised Phase 2 trial utilising a modified Zelen design. In: *British journal of cancer* 123 (2), S. 187–195. DOI: 10.1038/s41416-020-0866-y.

Krabbe, Paul F. M.; van Asselt, Antoinette D. I.; Selivanova, Anna; Jabrayilov, Ruslan; Vermeulen, Karin M. (2019): Patient-Centered Item Selection for a New Preference-Based Generic Health Status Instrument: CS-Base. In: *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 22 (4), S. 467–473. DOI: 10.1016/j.jval.2018.12.006.

Kretchy, Irene A.; Owusu-Daaku, Frances T.; Danquah, Samuel A.; Asampong, Emmanuel (2015): A psychosocial perspective of medication side effects, experiences, coping approaches and implications for adherence in hypertension management. In: *Clinical hypertension* 21, S. 19. DOI: 10.1186/s40885-015-0028-3.

Kristoffersen, Espen Saxhaug; Stavem, Knut; Lundqvist, Christofer; Russell, Michael Bjørn (2017): Excessive daytime sleepiness in secondary chronic headache from the general population. In: *The journal of headache and pain* 18 (1), S. 85. DOI: 10.1186/s10194-017-0794-2.

Kroenke, K.; Wood, D. R.; Mangelsdorff, A. D.; Meier, N. J.; Powell, J. B. (1988): Chronic fatigue in primary care. Prevalence, patient characteristics, and outcome. In: *JAMA* 260 (7), S. 929–934.

Kroenke, Kurt; Talib, Tasneem L.; Stump, Timothy E.; Kean, Jacob; Haggstrom, David A.; DeChant, Paige et al. (2018): Incorporating PROMIS Symptom Measures into Primary Care Practice-a Randomized Clinical Trial. In: *Journal of general internal medicine* 33 (8), S. 1245–1252. DOI: 10.1007/s11606-018-4391-0.

Kröz, M.; Reif, M.; Zerm, R.; Winter, K.; Schad, F.; Gutenbrunner, C. et al. (2015): Do we have predictors of therapy responsiveness for a multimodal therapy concept and aerobic training in breast cancer survivors with chronic cancer-related fatigue? In: *European journal of cancer care* 24 (5), S. 707–717. DOI: 10.1111/ecc.12278.

Kucharski, Daniel; Lange, Elvira; Ross, Alastair B.; Svedlund, Sara; Feldthusen, Caroline; Önnheim, Karin et al. (2019): Moderate-to-high intensity exercise with person-centered guidance influences fatigue in older adults with rheumatoid arthritis. In: *Rheumatology international* 39 (9), S. 1585–1594. DOI: 10.1007/s00296-019-04384-8.

Kyle, Simon D.; Hurry, Madeleine E. D.; Emsley, Richard; Marsden, Antonia; Omlin, Ximena; Juss, Amender et al. (2020): The effects of digital cognitive behavioral therapy for insomnia on cognitive function: a randomized controlled trial. In: *Sleep* 43 (9). DOI: 10.1093/sleep/zsaa034.

La Yusuf, Fardowsa; Wijnands, José Ma; Kingwell, Elaine; Zhu, Feng; Evans, Charity; Fisk, John D. et al. (2020): Fatigue, sleep disorders, anaemia and pain in the multiple sclerosis prodrome. In: *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 1352458520908163. DOI: 10.1177/1352458520908163.

Lacerda, Eliana M.; Geraghty, Keith; Kingdon, Caroline C.; Palla, Luigi; Nacul, Luis (2019): A logistic regression analysis of risk factors in ME/CFS pathogenesis. In: *BMC neurology* 19 (1), S. 275. DOI: 10.1186/s12883-019-1468-2.

Lähteenmäki, Ritva; Neuvonen, Pertti J.; Puustinen, Juha; Vahlberg, Tero; Partinen, Markku; Räihä, Ismo; Kivelä, Sirkka-Liisa (2019): Withdrawal from long-term use of zopiclone, zolpidem and temazepam may improve perceived sleep and quality of life in older adults with primary insomnia. In: *Basic & clinical pharmacology & toxicology* 124 (3), S. 330–340. DOI: 10.1111/bcpt.13144.

Lang, Carol J.; Appleton, Sarah L.; Vakulin, Andrew; McEvoy, R. Doug; Vincent, Andrew D.; Wittert, Gary A. et al. (2017): Associations of Undiagnosed Obstructive Sleep Apnea and Excessive Daytime Sleepiness With Depression: An Australian Population Study. In: *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 13 (4), S. 575–582. DOI: 10.5664/jcsm.6546.

Langerud, Anne Kathrine; Rustøen, Tone; Småstuen, Milada Cvancarova; Kongsgaard, Ulf; Stubhaug, Audun (2018): Intensive care survivor-reported symptoms: a longitudinal study of survivors' symptoms. In: *Nursing in critical care* 23 (1), S. 48–54. DOI: 10.1111/nicc.12330.

Larun, Lillebeth; Brurberg, Kjetil G.; Odgaard-Jensen, Jan; Price, Jonathan R. (2016): Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 12, CD003200. DOI: 10.1002/14651858.CD003200.pub6.

Larun_L, Brurberg_KG, Odgaard-Jensen_J, Price_JR. (2017): Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 4. Art. No.: CD003200. DOI: 10.1002/14651858.CD003200.pub7. update 2019: https://www.cochranelbrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003200.pub8/full

Lau, Charlotte H. Y.; Wu, Xinyin; Chung, Vincent C. H.; Liu, Xin; Hui, Edwin P.; Cramer, Holger et al. (2016): Acupuncture and Related Therapies for Symptom Management in Palliative Cancer Care: Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Medicine* 95 (9), e2901. DOI: 10.1097/MD.0000000000002901.

Lauche, Romy; Hall, Helen; Adams, Jon; Steel, Amie; Broom, Alex; Sibbritt, David (2016): Health-care utilisation amongst pregnant women who experience sleeping problems and/or tiredness or fatigue: secondary analysis of a cross-sectional survey of 1835 pregnant women. In: *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung* 20 (1), S. 355–362. DOI: 10.1007/s11325-015-1250-7.

Lawson, Claire A.; Solis-Trapala, Ivonne; Dahlstrom, Ulf; Mamas, Mamas; Jaarsma, Tiny; Kadam, Umesh T.; Stromberg, Anna (2018): Comorbidity health pathways in heart failure patients: A sequences-of-regressions analysis using cross-sectional data from 10,575 patients in the Swedish Heart Failure Registry. In: *PLoS medicine* 15 (3), e1002540. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002540.

Leaviss, Joanna; Davis, Sarah; Ren, Shijie; Hamilton, Jean; Scope, Alison; Booth, Andrew et al. (2020): Behavioural modification interventions for medically unexplained symptoms in primary care: systematic reviews and economic evaluation. In: *Health technology assessment (Winchester, England)* 24 (46), S. 1–490. DOI: 10.3310/hta24460.

LeFevre, Michael L.; LeFevre, Nicholas M. (2018): Vitamin D Screening and Supplementation in Community-Dwelling Adults: Common Questions and Answers. In: *American family physician* 97 (4), S. 254–260.

Levkovich, Inbar; Cohen, Miri; Alon, Shirly; Kuchuk, Iryna; Nissenbaum, Bella; Evron, Ella et al. (2018): Symptom cluster of emotional distress, fatigue and cognitive difficulties among young and older breast cancer survivors: The mediating role of subjective stress. In: *Journal of geriatric oncology* 9 (5), S. 469–475. DOI: 10.1016/j.jgo.2018.05.002.

Lewith, G.; Stuart, B.; Chalder, T.; McDermott, C.; White, P. D. (2016): Complementary and alternative healthcare use by participants in the PACE trial of treatments for chronic fatigue syndrome. In: *Journal of psychosomatic research* 87, S. 37–42. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2016.06.005.

Li, De-Qiang; Li, Zhong-Chun; Dai, Zhi-Yuan (2015): Selective serotonin reuptake inhibitor combined with dengzhanshengmai capsule improves the fatigue symptoms: a 12-week open-label pilot study. In: *International journal of clinical and experimental medicine* 8 (7), S. 11811–11817.

Li, Hongjin; Ji, Meihua; Scott, Paul; Dunbar-Jacob, Jacqueline M. (2019): The Effect of Symptom Clusters on Quality of Life Among Patients With Type 2 Diabetes. In: *The Diabetes educator* 45 (3), S. 287–294. DOI: 10.1177/0145721719837902.

Lian, Olaug S.; Hansen, Anne Helen (2016): Factors facilitating patient satisfaction among women with medically unexplained long-term fatigue: A relational perspective. In: *Health (London, England : 1997)* 20 (3), S. 308–326. DOI: 10.1177/1363459315583158.

Lidbury, Brett A.; Kita, Badia; Lewis, Donald P.; Hayward, Susan; Ludlow, Helen; Hedger, Mark P.; Kretser, David M. de (2017): Activin B is a novel biomarker for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) diagnosis: a cross sectional study. In: *Journal of translational medicine* 15 (1), S. 60. DOI: 10.1186/s12967-017-1161-4.

Lim, Eun-Jin; Ahn, Yo-Chan; Jang, Eun-Su; Lee, Si-Woo; Lee, Su-Hwa; Son, Chang-Gue (2020): Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). In: *Journal of translational medicine* 18 (1), S. 100. DOI: 10.1186/s12967-020-02269-0.

Lindsäter, Elin; Axelsson, Erland; Salomonsson, Sigrid; Santoft, Fredrik; Ejeby, Kersti; Ljótsson, Brjánn et al. (2018): Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Stress: A Randomized Controlled Trial. In: *Psychotherapy and psychosomatics* 87 (5), S. 296–305. DOI: 10.1159/000490742.

Litleskare, Sverre; Rortveit, Guri; Eide, Geir Egil; Emberland, Knut Erik; Hanevik, Kurt; Langeland, Nina; Wensaas, Knut-Arne (2019): Quality of life and its association with irritable bowel syndrome and fatigue ten years after giardiasis. In: *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 31 (5), e13559. DOI: 10.1111/nmo.13559.

Lopez-Leon, Sandra; Wegman-Ostrosky, Talia; Perelman, Carol; Sepulveda, Rosalinda; Rebolledo, Paulina A.; Cuapio, Angelica; Villapol, Sonia (2021): More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. In: *medRxiv : the preprint server for health sciences*. DOI: 10.1101/2021.01.27.21250617.

Lovato, N.; Lack, L. (2015): The therapeutic effect of cognitive-behaviour therapy for insomniacs with short objective sleep duration: a randomized controlled trial. In: *Sleep* 38, A234-A235.

Luctkar-Flude, Marian; Groll, Dianne (2015): A Systematic Review of the Safety and Effect of Neurofeedback on Fatigue and Cognition. In: *Integrative cancer therapies* 14 (4), S. 318–340. DOI: 10.1177/1534735415572886.

Lynn, Megan; Maclachlan, Laura; Finkelmeyer, Andreas; Clark, James; Locke, James; Todryk, Stephen et al. (2018): Reduction of Glucocorticoid Receptor Function in Chronic Fatigue Syndrome. In: *Mediators of inflammation* 2018, S. 3972104. DOI: 10.1155/2018/3972104.

MacKean, Peter Reagh; Stewart, Moira; Maddocks, Heather L. (2016): Psychosocial diagnoses occurring after patients present with fatigue. In: *Canadian family physician Medecin de famille canadien* 62 (8), e465-72.

Majdinasab, Nastaran; Namjoyan, Foroogh; Taghizadeh, Mohsen; Saki, Hamid (2018): The effect of evening primrose oil on fatigue and quality of life in patients with multiple sclerosis. In: *Neuropsychiatric disease and treatment* 14, S. 1505–1512. DOI: 10.2147/NDT.S149403.

Malmberg Gavelin, Hanna; Eskilsson, Therese; Boraxbekk, Carl-Johan; Josefsson, Maria; Stigsdotter Neely, Anna; Slunga Järvholm, Lisbeth (2018): Rehabilitation for improved cognition in patients with stress-related exhaustion disorder: RECO - a randomized clinical trial. In: *Stress (Amsterdam, Netherlands)* 21 (4), S. 279–291. DOI: 10.1080/10253890.2018.1461833.

Mantri, Sneha; Klawson, Emily; Albert, Steven; Nabieva, Karina; Lepore, Madeline; Kahl, Stephen et al. (2020): Understanding the Lexicon of Fatigue in Parkinson's Disease. In: *Journal of Parkinson's disease* 10 (3), S. 1185–1193. DOI: 10.3233/JPD-202029.

Manu, P.; Matthews, D. A.; Lane, T. J. (1988): The mental health of patients with a chief complaint of chronic fatigue. A prospective evaluation and follow-up. In: *Archives of internal medicine* 148 (10), S. 2213–2217.

Marrelli, Kristina; Cheng, Arthur J.; Brophy, Julie D.; Power, Geoffrey A. (2018): Perceived Versus Performance Fatigability in Patients With Rheumatoid Arthritis. In: *Frontiers in physiology* 9, S. 1395. DOI: 10.3389/fphys.2018.01395.

Masoudi, Reza; Soleimani, Mohammad Ali; Yaghoobzadeh, Ameneh; Baraz, Shahram; Hakim, Ashrafalsadat; Chan, Yiong H. (2017): Effect of Face-to-face Education, Problem-based Learning, and Goldstein Systematic Training Model on Quality of Life and Fatigue among Caregivers of Patients with Diabetes. In: *Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research* 22 (3), S. 208–214. DOI: 10.4103/1735-9066.208169.

Mathis, Johannes (2018): Narcolepsy and Other 'Central Disorders of Hypersomnolence'. In: *Praxis* 107 (21), S. 1161–1167. DOI: 10.1024/1661-8157/a003107.

Matsuo, Ryotaro; Tanigawa, Takeshi; Tomooka, Kiyohide; Ikeda, Ai; Wada, Hiroo; Maruyama, Koutatsu; Saito, Isao (2020): Sleep disordered breathing and subjective excessive daytime sleepiness in relation to the risk of motor vehicle crash: the Toon Health Study. In: *Scientific reports* 10 (1), S. 17050. DOI: 10.1038/s41598-020-74132-7.

May, Anne M.; Bosch, Marcel J. C.; Velthuis, Miranda J.; van der Wall, Elsken; Steins Bisschop, Charlotte N.; Los, Maartje et al. (2017): Cost-effectiveness analysis of an 18-week exercise programme for patients with breast and colon cancer undergoing adjuvant chemotherapy: the randomised PACT study. In: *BMJ open* 7 (3), e012187. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-012187.

May, Larissa; Franks, Peter; Jerant, Anthony; Fenton, Joshua (2016): Watchful Waiting Strategy May Reduce Low-Value Diagnostic Testing. In: *Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM* 29 (6), S. 710–717. DOI: 10.3122/jabfm.2016.06.160056.

McBeth, J.; Tomenson, B.; Chew-Graham, C. A.; Macfarlane, G. J.; Jackson, J.; Littlewood, A.; Creed, F. H. (2015): Common and unique associated factors for medically unexplained chronic widespread pain and chronic fatigue☆. In: *Journal of psychosomatic research* 79 (6), S. 484–491. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2015.10.004.

McEvoy, R. Doug; Antic, Nick A.; Heeley, Emma; Luo, Yuanming; Ou, Qiong; Zhang, Xilong et al. (2016): CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. In: *The New England journal of medicine* 375 (10), S. 919–931. DOI: 10.1056/NEJMoa1606599.

McManimen, Stephanie L.; Devendorf, Andrew R.; Brown, Abigail A.; Moore, Billie C.; Moore, James H.; Jason, Leonard A. (2016): Mortality in Patients with Myalgic Encephalomyelitis and Chronic Fatigue Syndrome. In: *Fatigue : biomedicine, health & behavior* 4 (4), S. 195–207. DOI: 10.1080/21641846.2016.1236588.

Mehrabani, Sanaz; Askari, Gholamreza; Miraghajani, Maryam; Tavakoly, Rahele; Arab, Arman (2019): Effect of coenzyme Q10 supplementation on fatigue: A systematic review of interventional studies. In: *Complementary therapies in medicine* 43, S. 181–187. DOI: 10.1016/j.ctim.2019.01.022.

Meng, Hongdao; Friedberg, Fred (2017): Cost-Utility of Home-Based Fatigue Self-Management versus Usual Care for the Treatment of Chronic Fatigue Syndrome. In: *Fatigue : biomedicine, health & behavior* 5 (4), S. 202–214. DOI: 10.1080/21641846.2017.1343171.

Menting, Juliane; Tack, Cees J.; Knoop, Hans (2017): Prevalence and correlates of pain in fatigued patients with type 1 diabetes. In: *Journal of psychosomatic research* 95, S. 68–73. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2017.02.010.

Merlo, Christoph; Trummler, Michael; Essig, Stefan; Zeller, Andreas (2015): Vitamin D Deficiency in Unselected Patients from Swiss Primary Care: A Cross-Sectional Study in Two Seasons. In: *PloS one* 10 (9), e0138613. DOI: 10.1371/journal.pone.0138613.

Miller, Jennifer N.; Berger, Ann M. (2016): Screening and assessment for obstructive sleep apnea in primary care. In: *Sleep medicine reviews* 29, S. 41–51. DOI: 10.1016/j.smrv.2015.09.005.

Miranda Serrano, Erika; Lopez-Picado, Amanda; Etxagibel, Aitziber; Casi, Alfonso; Cancelo, Laura; Aguirregomoscorta, Jose Ignacio et al. (2018): Derivation and validation of a clinical prediction rule for sleep apnoea syndrome for use in primary care. In: *BJGP open* 2 (2), bjgpopen18X101481. DOI: 10.3399/bjgpopen18X101481.

Miyamoto, Samira Tatiyama; Lendrem, Dennis William; Ng, Wan-Fai; Hackett, Katie Louise; Valim, Valéria (2019): Managing fatigue in patients with primary Sjögren's syndrome: challenges and solutions. In: *Open access rheumatology : research and reviews* 11, S. 77–88. DOI: 10.2147/OARRR.S167990.

Mofid, Bahram; Rezaeizadeh, Hossein; Termos, Abdulkarim; Rakhsha, Afshin; Mafi, Ahmad Rezazadeh; Taheripanah, Taiebeh et al. (2016): Effect of Processed Honey and Royal Jelly on Cancer-Related Fatigue: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. In: *Electronic physician* 8 (6), S. 2475–2482. DOI: 10.19082/2475.

Mohandas, Hemanth; Jaganathan, Saravana Kumar; Mani, Mohan Prasath; Ayyar, Manikandan; Rohini Thevi, G. V. (2017): Cancer-related fatigue treatment: An overview. In: *Journal of cancer research and therapeutics* 13 (6), S. 916–929. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_50_17.

Molvaer, A. K.; Iversen, M. M.; Igland, J.; Peyrot, M.; Tell, G. S.; Holte, K. B.; Berg, T. J. (2020): Higher levels of bodily pain in people with long-term type 1 diabetes: associations with quality of life, depressive symptoms, fatigue and glycaemic control - the Dialong study. In: *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 37 (9), S. 1569–1577. DOI: 10.1111/DME.14331.

Motl, Robert W.; Sandroff, Brian M. (2015): Benefits of Exercise Training in Multiple Sclerosis. In: *Current neurology and neuroscience reports* 15 (9), S. 62. DOI: 10.1007/s11910-015-0585-6.

Mücke, Martin; Mochamat; Cuhls, Henning; Peuckmann-Post, Vera; Minton, Ollie; Stone, Patrick; Radbruch, Lukas (2016): Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care: executive summary of a Cochrane Collaboration systematic review. In: *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle* 7 (1), S. 23–27. DOI: 10.1002/jcsm.12101.

Mueller-Schotte, Sigrid; Bleijenberg, Nienke; van der Schouw, Yvonne T.; Schuurmans, Marieke J. (2016): Fatigue as a long-term risk factor for limitations in instrumental activities of daily living and/or mobility performance in older adults after 10 years. In: *Clinical Interventions in Aging* 11, S. 1579–1587. DOI: 10.2147/CIA.S116741.

Mugele, Hendrik; Freitag, Nils; Wilhelmi, Jannik; Yang, Yanxiang; Cheng, Sulin; Bloch, Wilhelm; Schumann, Moritz (2019): High-intensity interval training in the therapy and aftercare of cancer patients: a systematic review with meta-analysis. In: *Journal of cancer survivorship : research and practice* 13 (2), S. 205–223. DOI: 10.1007/s11764-019-00743-3.

Müller, Fabiola; Tuinman, Marrit A.; Janse, Moniek; Almansa, Josué; Sprangers, Mirjam A. G.; Smink, Ans et al. (2017): Clinically distinct trajectories of fatigue and their longitudinal relationship with the disturbance of personal goals following a cancer diagnosis. In: *British journal of health psychology* 22 (3), S. 627–643. DOI: 10.1111/bjhp.12253.

Müller, Fabiola; Tuinman, Marrit A.; Janse, Moniek; Almansa, Josué; Sprangers, Mirjam A. G.; Smink, Ans et al. (2017): Clinically distinct trajectories of fatigue and their longitudinal relationship with the disturbance of personal goals following a cancer diagnosis. In: *British journal of health psychology* 22 (3), S. 627–643. DOI: 10.1111/bjhp.12253.

Müller, Tanja; Apps, Matthew A. J. (2019): Motivational fatigue: A neurocognitive framework for the impact of effortful exertion on subsequent motivation. In: *Neuropsychologia* 123, S. 141–151. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2018.04.030.

Nacul, Luis; Authier, François Jérôme; Scheibenbogen, Carmen; Lorusso, Lorenzo; Helland, Ingrid Bergliot; Martin, Jose Alegre et al. (2021): European Network on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (EUROMENE): Expert Consensus on the Diagnosis, Service Provision, and Care of People with ME/CFS in Europe. In: *Medicina (Kaunas, Lithuania)* 57 (5). DOI: 10.3390/medicina57050510.

Nakagawa, Seishu; Takeuchi, Hikaru; Taki, Yasuyuki; Nouchi, Rui; Kotozaki, Yuka; Shinada, Takamitsu et al. (2016): Basal ganglia correlates of fatigue in young adults. In: *Scientific reports* 6, S. 21386. DOI: 10.1038/srep21386.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2021): Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management. Online verfügbar unter https://www.nice.org.uk/guidance/ng206, zuletzt geprüft am 01.01.21.

Nijrolder, Iris; Leone, Stephanie S.; van der Horst, Henriette E. (2015): Explaining fatigue: An examination of patient causal attributions and their (in)congruence with family doctors' initial causal attributions. In: *The European journal of general practice* 21 (3), S. 164–169. DOI: 10.3109/13814788.2015.1055556.

Nijrolder, Iris; van der Windt, Daniëlle; van der Horst, Henriëtte (2009): Prediction of outcome in patients presenting with fatigue in primary care. In: *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners* 59 (561), e101-9. DOI: 10.3399/bjgp09X420329.

Nóbrega-Júnior, José Carlos Nogueira; Dornelas de Andrade, Armèle; Andrade, Erika Alves Marinho de; Andrade, Maria do Amparo; Ribeiro, Alice Santana Valadares; Pedrosa, Rodrigo Pinto et al. (2020): Inspiratory Muscle Training in the Severity of Obstructive Sleep Apnea, Sleep Quality and Excessive Daytime Sleepiness: A Placebo-Controlled, Randomized Trial. In: *Nature and science of sleep* 12, S. 1105–1113. DOI: 10.2147/NSS.S269360.

Norbäck, Dan; Hashim, Jamal Hisham; Hashim, Zailina; Ali, Faridah (2017): Volatile organic compounds (VOC), formaldehyde and nitrogen dioxide (NO2) in schools in Johor Bahru, Malaysia: Associations with rhinitis, ocular, throat and dermal symptoms, headache and fatigue. In: *The Science of the total environment* 592, S. 153–160. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2017.02.215.

Nowak, Albina; Angelillo-Scherrer, Anne; Betticher, Daniel; Dickenmann, Michael; Guessous, Idris; Juillerat, Pascal et al. (2019): Swiss Delphi study on iron deficiency. In: *Swiss medical weekly* 149, w20097. DOI: 10.4414/smw.2019.20097.

O'connor, Kelly; Sunnquist, Madison; Nicholson, Laura; Jason, Leonard A.; Newton, Julia L.; Strand, Elin B. (2019): Energy envelope maintenance among patients with myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome: Implications of limited energy reserves. In: *Chronic illness* 15 (1), S. 51–60. DOI: 10.1177/1742395317746470.

Oh, B.; Choi, W. S.; Park, S. B.; Cho, B.; Yang, Y. J.; Lee, E. S.; Lee, J. H. (2016): Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid composite on fatigued patients with elevated liver function and/or fatty liver: a multi-centre, randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. In: *International journal of clinical practice* 70 (4), S. 302–311. DOI: 10.1111/ijcp.12790.

Oh, Seung Min; Bae, Woo Kyung; Choo, Se Ryung; Kim, Hee Tae; Kim, Hyun Ho; Lee, Sang Hyun; Jeong, Han Sol (2016): Relationship between Changes in Fatigue and Exercise by Follow-Up Period. In: *Korean journal of family medicine* 37 (2), S. 78–84. DOI: 10.4082/kjfm.2016.37.2.78.

Olivan-Blázquez, Bárbara; Rubio-Aranda, Encarnación; García-Sanz, Olga; Magallón-Botaya, Rosa (2016): Correlation between diagnosis of depression and symptoms present in primary care patients. In: *Actas espanolas de psiquiatria* 44 (2), S. 55–63.

Omura, Daisuke; Sato, Asuka; Oka, Kosuke; Hanayama, Yoshihisa; Ogawa, Hiroko; Obika, Mikako; Otsuka, Fumio (2018): Changes in Serum Biochemical Markers in Relation to Chief Complaints and Aging in General Medicine. In: *Acta medica Okayama* 72 (6), S. 553–562. DOI: 10.18926/AMO/56372.

Pahlavani, Naseh; Khayyatzadeh, Sayyed Saeid; Banazadeh, Vahideh; Bagherniya, Mohammad; Tayefi, Maryam; Eslami, Saeid et al. (2020): Adherence to a Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH)-Style in Relation to Daytime Sleepiness. In: *Nature and science of sleep* 12, S. 325–332. DOI: 10.2147/NSS.S246991.

Palmieri, Giancarlo; Contaldi, Paola; Fogliame, Giuseppe (2017): Evaluation of effectiveness and safety of a herbal compound in primary insomnia symptoms and sleep disturbances not related to medical or psychiatric causes. In: *Nature and science of sleep* 9, S. 163–169. DOI: 10.2147/NSS.S117770.

Panagioti, Maria; Panagopoulou, Efharis; Bower, Peter; Lewith, George; Kontopantelis, Evangelos; Chew-Graham, Carolyn et al. (2017): Controlled Interventions to Reduce Burnout in Physicians: A Systematic Review and Meta-analysis. In: *JAMA internal medicine* 177 (2), S. 195–205. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.7674.

Park, Jinkee; Han, Seoungho; Park, Hyuntae (2020): Effect of Schisandra Chinensis Extract Supplementation on Quadriceps Muscle Strength and Fatigue in Adult Women: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. In: *International journal of environmental research and public health* 17 (7). DOI: 10.3390/ijerph17072475.

Park, Sat Byul; Kim, Kyu-Nam; Sung, Eunju; Lee, Suk Young; Shin, Ho Cheol (2016): Human Placental Extract as a Subcutaneous Injection Is Effective in Chronic Fatigue Syndrome: A Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. In: *Biological & pharmaceutical bulletin* 39 (5), S. 674–679. DOI: 10.1248/bpb.b15-00623.

Paskins, Zoe; Sanders, Tom; Croft, Peter R.; Green, Julie; McKinley, Robert; Hassell, Andrew B. (2018): Non-disclosure of symptoms in primary care: an observational study. In: *Family practice* 35 (6), S. 706–711. DOI: 10.1093/fampra/cmy023.

Peeters, Marthe C. M.; Dirven, Linda; Koekkoek, Johan A. F.; Gortmaker, Ellen G.; Fritz, Lara; Vos, Maaike J.; Taphoorn, Martin J. B. (2020): Prediagnostic symptoms and signs of adult glioma: the patients' view. In: *Journal of neuro-oncology* 146 (2), S. 293–301. DOI: 10.1007/s11060-019-03373-y.

Peng, Jen-Kuei; Hepgul, Nilay; Higginson, Irene J.; Gao, Wei (2019): Symptom prevalence and quality of life of patients with end-stage liver disease: A systematic review and meta-analysis. In: *Palliative medicine* 33 (1), S. 24–36. DOI: 10.1177/0269216318807051.

Pépin, Jean-Louis; Georgiev, Ognian; Tiholov, Rumen; Attali, Valérie; Verbraecken, Johan; Buyse, Bertien et al. (2021): Pitolisant for Residual Excessive Daytime Sleepiness in OSA Patients Adhering to CPAP: A Randomized Trial. In: *Chest* 159 (4), S. 1598–1609. DOI: 10.1016/j.chest.2020.09.281.

Persson, Roger; Österberg, Kai; Viborg, Njördur; Jönsson, Peter; Tenenbaum, Artur (2017): Two Swedish screening instruments for exhaustion disorder: cross-sectional associations with burnout, work stress, private life stress, and personality traits. In: *Scandinavian journal of public health* 45 (4), S. 381–388. DOI: 10.1177/1403494817696182.

Petersen, Marie Weinreich; Schröder, Andreas; Jørgensen, Torben; Ørnbøl, Eva; Dantoft, Thomas Meinertz; Eliasen, Marie; Fink, Per (2019): RIFD - A brief clinical research interview for functional somatic disorders and health anxiety. In: *Journal of psychosomatic research* 122, S. 104–111. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2019.04.001.

Petrovsky, Darina V.; Hirschman, Karen B.; Varrasse McPhillips, Miranda; Sefcik, Justine S.; Hanlon, Alexandra L.; Huang, Liming et al. (2020): Predictors of change over time in subjective daytime sleepiness among older adult recipients of long-term services and supports. In: *International psychogeriatrics* 32 (7), S. 849–861. DOI: 10.1017/S1041610220000782.

Phillips, Bob; Ball, Chris; Sackett, Dave; Badenoch, Doug; Straus, Sharon; Haynes, Brian; Dawes, Martin (2009): Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence. Produced since November 1998, Updated by Jeremy Howick March 2009. Online verfügbar unter https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009, zuletzt geprüft am 06.01.2022.

Phillips, Siobhan M.; Awick, Elizabeth A.; Conroy, David E.; Pellegrini, Christine A.; Mailey, Emily L.; McAuley, Edward (2015): Objectively measured physical activity and sedentary behavior and quality of life indicators in survivors of breast cancer. In: *Cancer* 121 (22), S. 4044–4052. DOI: 10.1002/cncr.29620.

Pilkington, Karen; Ridge, Damien T.; Igwesi-Chidobe, Chinonso N.; Chew-Graham, Carolyn A.; Little, Paul; Babatunde, Opeyemi et al. (2020): A relational analysis of an invisible illness: A meta-ethnography of people with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) and their support needs. In: *Social science & medicine (1982)* 265, S. 113369. DOI: 10.1016/j.socscimed.2020.113369.

Pilutti, Lara A.; Platta, Matthew E.; Motl, Robert W.; Latimer-Cheung, Amy E. (2014): The safety of exercise training in multiple sclerosis: a systematic review. In: *Journal of the neurological sciences* 343 (1-2), S. 3–7. DOI: 10.1016/j.jns.2014.05.016.

Pratt, Jeremy J.; Khan, Khalid S. (2016): Non-anaemic iron deficiency - a disease looking for recognition of diagnosis: a systematic review. In: *European journal of haematology* 96 (6), S. 618–628. DOI: 10.1111/ejh.12645.

Prior, J. A.; Muller, S.; Helliwell, T.; Hider, S. L.; Barraclough, K.; Dasgupta, B.; Mallen, C. D. (2019): The association of pain and stiffness with fatigue in incident polymyalgia rheumatica: baseline results from the polymyalgia rheumatica cohort study. In: *Primary health care research & development* 20, e46. DOI: 10.1017/S1463423619000082.

Qu, D.; Zhang, Z.; Yu, X.; Zhao, J.; Qiu, F.; Huang, J. (2016): Psychotropic drugs for the management of cancer-related fatigue: a systematic review and meta-analysis. In: *European journal of cancer care* 25 (6), S. 970–979. DOI: 10.1111/ecc.12397.

Quinn, Kathleen; Herman, Michael; Lin, Daren; Supapol, Wendy; Worster, Andrew (2015): Common Diagnoses and Outcomes in Elderly Patients Who Present to the Emergency Department with Non-Specific Complaints. In: *CJEM* 17 (5), S. 516–522. DOI: 10.1017/cem.2015.35.

Rasmussen, Sanne; Haastrup, Peter Fentz; Balasubramaniam, Kirubakaran; Christensen, René De-Pont; Søndergaard, Jens; Jarbøl, Dorte Ejg (2018): Predictive values of upper gastrointestinal cancer alarm symptoms in the general population: a nationwide cohort study. In: *BMC cancer* 18 (1), S. 440. DOI: 10.1186/s12885-018-4376-8.

Rasmussen, Sanne; Larsen, Pia V.; Søndergaard, Jens; Elnegaard, Sandra; Svendsen, Rikke P.; Jarbøl, Dorte E. (2015): Specific and non-specific symptoms of colorectal cancer and contact to general practice. In: *Family practice* 32 (4), S. 387–394. DOI: 10.1093/fampra/cmv032.

Reed, Richard L.; Roeger, Leigh; Howard, Sara; Oliver-Baxter, Jodie M.; Battersby, Malcolm W.; Bond, Malcolm; Osborne, Richard H. (2018): A self-management support program for older Australians with multiple chronic conditions: a randomised controlled trial. In: *The Medical journal of Australia* 208 (2), S. 69–74. DOI: 10.5694/mja17.00127.

Rees, Frances; Doherty, Michael; Lanyon, Peter; Davenport, Graham; Riley, Richard D.; Zhang, Weiya; Grainge, Matthew J. (2017): Early Clinical Features in Systemic Lupus Erythematosus: Can They Be Used to Achieve Earlier Diagnosis? A Risk Prediction Model. In: *Arthritis care & research* 69 (6), S. 833–841. DOI: 10.1002/acr.23021.

Reukers, Daphne F. M.; van Jaarsveld, Cornelia H. M.; Knoop, Hans; Bleeker-Rovers, Chantal P.; Akkermans, Reinier; Grauw, Wim de et al. (2019): Explaining the long-term impact of chronic Q fever and Q fever fatigue syndrome on psychosocial functioning: A comparison with diabetes and the general population. In: *Journal of psychosomatic research* 121, S. 37–45. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2019.03.185.

Rhodes, Blythe E.; Gottfredson, Nisha C.; Hill, Lauren M. (2018): Desistance and Treatment Seeking Among Women With Substance Use Disorders. In: *Qualitative health research* 28 (8), S. 1330–1341. DOI: 10.1177/1049732318767637.

Ridsdale, L.; Darbishire, L.; Seed, P. T. (2004): Is graded exercise better than cognitive behaviour therapy for fatigue? A UK randomized trial in primary care. In: *Psychological medicine* 34 (1), S. 37–49. DOI: 10.1017/s0033291703001247.

Ridsdale, L.; Evans, A.; Jerrett, W.; Mandalia, S.; Osler, K.; Vora, H. (1994): Patients who consult with tiredness: frequency of consultation, perceived causes of tiredness and its association with psychological distress. In: *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners* 44 (386), S. 413–416.

Rieger, Kendra L.; Lobchuk, Michelle M.; Duff, Miriam A.; Chernomas, Wanda M.; Campbell-Enns, Heather J.; Demczuk, Lisa et al. (2018): Effectiveness of mindfulness-based arts interventions on psycho-

logical wellbeing and fatigue in adults with a physical illness: a systematic review protocol. In: *JBI database of systematic reviews and implementation reports* 16 (7), S. 1476–1484. DOI: 10.11124/JBISRIR-2017-003446.

Riethmeister, V.; Matthews, R. W.; Dawson, D.; Boer, M. R. de; Brouwer, S.; Bültmann, U. (2019): Time-of-day and days-on-shift predict increased fatigue over two-week offshore day-shifts. In: *Applied ergonomics* 78, S. 157–163. DOI: 10.1016/j.apergo.2019.02.010.

Rigamonti, Antonello E.; Col, Alessandra de; Tamini, Sofia; Cicolini, Sabrina; Caroli, Diana; Micheli, Roberta de et al. (2019): Multidisciplinary Integrated Metabolic Rehabilitation in Elderly Obese Patients: Effects on Cardiovascular Risk Factors, Fatigue and Muscle Performance. In: *Nutrients* 11 (6). DOI: 10.3390/nu11061240.

Rindner, Lena; Strömme, Gunilla; Nordeman, Lena; Wigren, Margareta; Hange, Dominique; Gunnarsson, Ronny; Rembeck, Gun (2017): Prevalence of somatic and urogenital symptoms as well as psychological health in women aged 45 to 55 attending primary health care: a cross-sectional study. In: *BMC women's health* 17 (1), S. 128. DOI: 10.1186/s12905-017-0480-1.

Rinke, Hege Selheim; Gjesdal, Clara Beate Gram; Markussen, Heidi; Assmus, Jörg; Natvig, Gerd Karin (2019): Patient-reported fatigue in patients with rheumatoid arthritis who commence biologic therapy: a longitudinal study. In: *PeerJ* 7, e6771. DOI: 10.7717/peerj.6771.

Roberts, Anna L.; Potts, Henry Ww; Koutoukidis, Dimitrios A.; Smith, Lee; Fisher, Abigail (2019): Breast, Prostate, and Colorectal Cancer Survivors' Experiences of Using Publicly Available Physical Activity Mobile Apps: Qualitative Study. In: *JMIR mHealth and uHealth* 7 (1), e10918. DOI: 10.2196/10918.

Rogers, Laura Q.; Courneya, Kerry S.; Anton, Philip M.; Verhulst, Steven; Vicari, Sandra K.; Robbs, Randall S.; McAuley, Edward (2017): Effects of a multicomponent physical activity behavior change intervention on fatigue, anxiety, and depressive symptomatology in breast cancer survivors: randomized trial. In: *Psycho-oncology* 26 (11), S. 1901–1906. DOI: 10.1002/pon.4254.

Romine, Perrin E.; Kiely, Dan K.; Holt, Nicole; Percac-Lima, Sanja; Leveille, Suzanne; Bean, Jonathan F. (2017): Task-Specific Fatigue Among Older Primary Care Patients. In: *Journal of aging and health* 29 (2), S. 310–323. DOI: 10.1177/0898264316635567.

Rotenberg, Brian W.; Murariu, Dorian; Pang, Kenny P. (2016): Trends in CPAP adherence over twenty years of data collection: a flattened curve. In: *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale* 45 (1), S. 43. DOI: 10.1186/s40463-016-0156-0.

Royal Colleges of Physicians, Psychiatrists and General Practitioners (1996): Chronic Fatigue Syndrome Report of a joint working group of the Royal Colleges of Physicians, Psychiatrists, and General Practitioners. In: *Journal of the Royal College of Physicians of London*.

Sakellaris, Ioannis; Saraga, Dikaia; Mandin, Corinne; Kluizenaar, Yvonne de; Fossati, Serena; Spinazzè, Andrea et al. (2021): Association of subjective health symptoms with indoor air quality in European office buildings: The OFFICAIR project. In: *Indoor air* 31 (2), S. 426–439. DOI: 10.1111/ina.12749.

Salazar, A. E.; Hermogenes, P. W.; Yens, D. P. (1996): Incidence of hepatitis C in patients with chronic elevations of aminotransferases. In: *The Journal of the American Board of Family Practice* 9 (3), S. 157–161.

Salomonsson, Sigrid; Santoft, Fredrik; Lindsäter, Elin; Ejeby, Kersti; Ingvar, Martin; Ljótsson, Brjánn et al. (2020): Effects of cognitive behavioural therapy and return-to-work intervention for patients on

sick leave due to stress-related disorders: Results from a randomized trial. In: *Scandinavian journal of psychology* 61 (2), S. 281–289. DOI: 10.1111/sjop.12590.

Salomonsson, Sigrid; Santoft, Fredrik; Lindsäter, Elin; Ejeby, Kersti; Ljótsson, Brjánn; Öst, Lars-Göran et al. (2018): Stepped care in primary care - guided self-help and face-to-face cognitive behavioural therapy for common mental disorders: a randomized controlled trial. In: *Psychological medicine* 48 (10), S. 1644–1654. DOI: 10.1017/S0033291717003129.

Sandlund, Christina; Hetta, Jerker; Nilsson, Gunnar H.; Ekstedt, Mirjam; Westman, Jeanette (2018): Impact of group treatment for insomnia on daytime symptomatology: Analyses from a randomized controlled trial in primary care. In: *International journal of nursing studies* 85, S. 126–135. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2018.05.002.

Scartozzi, Samantha; Sunnquist, Madison; Jason, Leonard A. (2019): Myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome case definitions: effects of requiring a substantial reduction in functioning. In: *Fatigue : biomedicine, health & behavior* 7 (2), S. 59–68. DOI: 10.1080/21641846.2019.1600825.

Schmidt, Martina E.; Bergbold, Susanne; Hermann, Silke; Steindorf, Karen (2021): Knowledge, perceptions, and management of cancer-related fatigue: the patients' perspective. In: *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 29 (4), S. 2063–2071. DOI: 10.1007/s00520-020-05686-5.

Schneider, Antonius; Donnachie, Ewan; Zipfel, Stephan; Enck, Paul (2021): Patients With Somatoform Disorders Are Prone to Expensive and Potentially Harmful Medical Procedures—Results of a Retrospective Cohort Study Over 15 Years. In: *Deutsches Arzteblatt international* 118 (25), S. 425–431. DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0135.

Schreiner, Philipp; Rossel, Jean-Benoît; Biedermann, Luc; Valko, Philipp O.; Baumann, Christian R.; Greuter, Thomas et al. (2021): Fatigue in inflammatory bowel disease and its impact on daily activities. In: *Alimentary pharmacology & therapeutics* 53 (1), S. 138–149. DOI: 10.1111/apt.16145.

Scott, I. C.; Machin, A.; Mallen, C. D.; Hider, S. L. (2018): The extra-articular impacts of rheumatoid arthritis: moving towards holistic care. In: *BMC rheumatology* 2, S. 32. DOI: 10.1186/s41927-018-0039-2.

Senaratna, Chamara V.; Perret, Jennifer L.; Lowe, Adrian; Bowatte, Gayan; Abramson, Michael J.; Thompson, Bruce et al. (2019): Detecting sleep apnoea syndrome in primary care with screening questionnaires and the Epworth sleepiness scale. In: *The Medical journal of Australia* 211 (2), S. 65–70. DOI: 10.5694/mja2.50145.

Shephard, Elizabeth A.; Neal, Richard D.; Rose, Peter W.; Walter, Fiona M.; Hamilton, Willie (2016): Symptoms of adult chronic and acute leukaemia before diagnosis: large primary care case-control studies using electronic records. In: *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners* 66 (644), e182-8. DOI: 10.3399/bjgp16X683989.

Simpson, Robert; Simpson, Sharon; Ramparsad, Nitish; Lawrence, Maggie; Booth, Jo; Mercer, Stewart W. (2020): Effects of Mindfulness-based interventions on physical symptoms in people with multiple sclerosis - a systematic review and meta-analysis. In: *Multiple sclerosis and related disorders* 38, S. 101493. DOI: 10.1016/j.msard.2019.101493.

Sjödin, Anna; Hellström, Fredrik; Sehlstedt, EwaCarin; Svensson, Michael; Burén, Jonas (2020): Effects of a Ketogenic Diet on Muscle Fatigue in Healthy, Young, Normal-Weight Women: A Randomized Controlled Feeding Trial. In: *Nutrients* 12 (4). DOI: 10.3390/nu12040955.

Smit, Marenka; Kamphuis, Arwen S. J.; Bartels, Anna L.; Han, Vladimir; Stewart, Roy E.; Zijdewind, Inge; Tijssen, Marina A. (2017): Fatigue, Sleep Disturbances, and Their Influence on Quality of Life in

Cervical Dystonia Patients. In: *Movement disorders clinical practice* 4 (4), S. 517–523. DOI: 10.1002/mdc3.12459.

Smith, Carol E.; Piamjariyakul, Ubolrat; Werkowitch, Marilyn; Yadrich, Donna Macan; Thompson, Noreen; Hooper, Dedrick; Nelson, Eve-Lynn (2016): A Clinical Trial of Translation of Evidence Based Interventions to Mobile Tablets and Illness Specific Internet Sites. In: *International journal of sensor networks and data communications* 5 (1). DOI: 10.4172/2090-4886.1000138.

Smith, Tenbroeck G.; Troeschel, Alyssa N.; Castro, Kathleen M.; Arora, Neeraj K.; Stein, Kevin; Lipscomb, Joseph et al. (2019): Perceptions of Patients With Breast and Colon Cancer of the Management of Cancer-Related Pain, Fatigue, and Emotional Distress in Community Oncology. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 37 (19), S. 1666–1676. DOI: 10.1200/JCO.18.01579.

Snyder, Peter J.; Bhasin, Shalender; Cunningham, Glenn R.; Matsumoto, Alvin M.; Stephens-Shields, Alisa J.; Cauley, Jane A. et al. (2016): Effects of Testosterone Treatment in Older Men. In: *The New England journal of medicine* 374 (7), S. 611–624. DOI: 10.1056/NEJMoa1506119.

Song, Yeonsu; Washington, Donna L.; Yano, Elizabeth M.; McCurry, Susan M.; Fung, Constance H.; Dzierzewski, Joseph M. et al. (2018): Caregiving-Related Sleep Problems and Their Relationship to Mental Health and Daytime Function in Female Veterans. In: *Behavioral sleep medicine* 16 (4), S. 371–379. DOI: 10.1080/15402002.2016.1228640.

Spadaro, Savino; Capuzzo, Maurizia; Valpiani, Giorgia; Bertacchini, Sara; Ragazzi, Riccardo; Dalla Corte, Francesca et al. (2016): Fatigue in intensive care survivors one year after discharge. In: *Health Qual Life Outcomes* 14 (1), S. 148. DOI: 10.1186/s12955-016-0554-z.

Spitzer, D. (1996): Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Pfizer Products Inc. Karlsruhe.

Stadje, Rebekka (2015): Müdigkeit als Symptom in der Primärversorgung: eine systematische Übersichtsarbeit. [Allgemeinmedizin, Präventive und Rehabilitative Medizin des Fachbereichs Medizin der Philipps - Universität Marburg.

Stadje, Rebekka; Dornieden, Katharina; Baum, Erika; Becker, Annette; Biroga, Tobias; Bösner, Stefan et al. (2016): The differential diagnosis of tiredness: a systematic review. In: *BMC family practice* 17 (1), S. 147. DOI: 10.1186/s12875-016-0545-5.

Stavem, Knut; Kristiansen, Håvard Anton; Kristoffersen, Espen Saxhaug; Kværner, Kari Jorunn; Russell, Michael Bjørn (2017): Association of excessive daytime sleepiness with migraine and headache frequency in the general population. In: *The journal of headache and pain* 18 (1), S. 35. DOI: 10.1186/s10194-017-0743-0.

Steurer-Stey, Claudia; Dalla Lana, Kaba; Braun, Julia; Riet, Gerben ter; Puhan, Milo A. (2018): Effects of the "Living well with COPD" intervention in primary care: a comparative study. In: *The European respiratory journal* 51 (1). DOI: 10.1183/13993003.01375-2017.

Stewart, D.; Abbey, S.; Meana, M.; Boydell, K. M. (1998): What makes women tired? A community sample. In: *Journal of women's health* 7 (1), S. 69–76. DOI: 10.1089/jwh.1998.7.69.

Stewart, M. A. (1995): Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. In: *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 152 (9), S. 1423–1433.

Stoothoff, Jamie; Gleason, Kristen; McManimen, Stephanie; Thorpe, Taylor; Jason, Leonard A. (2017): Subtyping Patients with Myalgic Encephalomyelitis (ME) and Chronic Fatigue Syndrome (CFS) By

Course of Illness. In: *Journal of biosensors, biomarkers and diagnostics* 2 (1). DOI: 10.15226/2575-6303/2/1/00113.

Stormorken, Eva; Jason, Leonard A.; Kirkevold, Marit (2015): Fatigue in adults with post-infectious fatigue syndrome: a qualitative content analysis. In: *BMC nursing* 14, S. 64. DOI: 10.1186/s12912-015-0115-5.

Stormorken, Eva; Jason, Leonard A.; Kirkevold, Marit (2017): Factors impacting the illness trajectory of post-infectious fatigue syndrome: a qualitative study of adults' experiences. In: *BMC public health* 17 (1), S. 952. DOI: 10.1186/s12889-017-4968-2.

Stormorken, Eva; Jason, Leonard A.; Kirkevold, Marit (2017): From good health to illness with post-infectious fatigue syndrome: a qualitative study of adults' experiences of the illness trajectory. In: *BMC family practice* 18 (1), S. 49. DOI: 10.1186/s12875-017-0614-4.

Strassheim, Victoria; Deary, Vincent; Webster, Deborah A.; Douglas, Jane; Newton, Julia L.; Hackett, Katie L. (2021): Conceptualizing the benefits of a group exercise program developed for those with chronic fatigue: a mixed methods clinical evaluation. In: *Disability and rehabilitation* 43 (5), S. 657–667. DOI: 10.1080/09638288.2019.1636315.

Stuber, Mirah J.; Moutzouri, Elisavet; Feller, Martin; Del Giovane, Cinzia; Bauer, Douglas C.; Blum, Manuel R. et al. (2020): Effect of Thyroid Hormone Therapy on Fatigability in Older Adults With Subclinical Hypothyroidism: A Nested Study Within a Randomized Placebo-Controlled Trial. In: *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 75 (9), e89-e94. DOI: 10.1093/gerona/glaa123.

Stynen, Dave; Jansen, Nicole W. H.; Kant, IJmert (2017): The impact of work-related and personal resources on older workers' fatigue, work enjoyment and retirement intentions over time. In: *Ergonomics* 60 (12), S. 1692–1707. DOI: 10.1080/00140139.2017.1334094.

Sudre, Carole H.; Murray, Benjamin; Varsavsky, Thomas; Graham, Mark S.; Penfold, Rose S.; Bowyer, Ruth C. et al. (2021): Attributes and predictors of long COVID. In: *Nature medicine* 27 (4), S. 626–631. DOI: 10.1038/s41591-021-01292-y.

Talebi, Sepide; Karimifar, Mozhgan; Heidari, Zahra; Mohammadi, Hamed; Askari, Gholamreza (2020): The effects of synbiotic supplementation on thyroid function and inflammation in hypothyroid patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. In: *Complementary therapies in medicine* 48, S. 102234. DOI: 10.1016/j.ctim.2019.102234.

Taloyan, Marina; Leineweber, Constanze; Hyde, Martin; Westerlund, Hugo (2015): Self-rated health amongst male and female employees in Sweden: a nationally representative study. In: *International archives of occupational and environmental health* 88 (7), S. 849–859. DOI: 10.1007/s00420-014-1014-x.

Tandon, Puneeta; Ismond, Kathleen Patricia; Riess, Kenneth; Duarte-Rojo, Andres; Al-Judaibi, Bandar; Dunn, Michael Andrew et al. (2018): Exercise in cirrhosis: Translating evidence and experience to practice. In: *Journal of hepatology* 69 (5), S. 1164–1177. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.06.017.

Taul-Madsen, Laurits; Connolly, Luke; Dennett, Rachel; Freeman, Jenny; Dalgas, Ulrik; Hvid, Lars G. (2021): Is Aerobic or Resistance Training the Most Effective Exercise Modality for Improving Lower Extremity Physical Function and Perceived Fatigue in People With Multiple Sclerosis? A Systematic Review and Meta-analysis. In: *Archives of physical medicine and rehabilitation* 102 (10), S. 2032–2048. DOI: 10.1016/j.apmr.2021.03.026.

Techera, Ulises; Hallowell, Matthew; Stambaugh, Nathan; Littlejohn, Ray (2016): Causes and Consequences of Occupational Fatigue: Meta-Analysis and Systems Model. In: *Journal of occupational and environmental medicine* 58 (10), S. 961–973. DOI: 10.1097/JOM.0000000000000837.

Thabrew, Hiran; Eide, Hilde; Vugts, Miel A. P.; Joosen, Margot C. W.; Mert, Agali; Zedlitz, Aglaia M. E.; Vrijhoef, Hubertus J. M. (2018): Effectiveness of Serious Gaming During the Multidisciplinary Rehabilitation of Patients With Complex Chronic Pain or Fatigue: Natural Quasi-Experiment. In: *Journal of medical Internet research* 20 (8). DOI: 10.2196/jmir.9739.

Thickett, David; Voorham, Jaco; Ryan, Ronan; Jones, Rupert; Coker, Robina; Wilson, Andrew M. et al. (2020): Historical database cohort study addressing the clinical patterns prior to idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) diagnosis in UK primary care. In: *BMJ open* 10 (5), e034428. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-034428.

Thompson, Dave P.; Antcliff, Deborah; Woby, Steve R. (2020): Cognitive factors are associated with disability and pain, but not fatigue among physiotherapy attendees with persistent pain and fatigue. In: *Physiotherapy* 106, S. 94–100. DOI: 10.1016/j.physio.2019.01.006.

Thortveit, Erik Thomas; Lorentzen, Åslaug Rudjord; Ljøstad, Unn; Mygland, Åse (2019): Somatic symptoms and fatigue in a Norwegian population with high exposure to ticks. In: *Ticks and tick-borne diseases* 10 (1), S. 156–161. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2018.09.012.

Tillin, Therese; Tuson, Claire; Sowa, Barbara; Chattopadhyay, Kaushik; Sattar, Naveed; Welsh, Paul et al. (2019): Yoga and Cardiovascular Health Trial (YACHT): a UK-based randomised mechanistic study of a yoga intervention plus usual care versus usual care alone following an acute coronary event. In: *BMJ open* 9 (11), e030119. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-030119.

Tobback, Els; an Mariman; Clauwaert, Lies; Godderis, Lode; Heytens, Stefan; Ruppol, Patrick et al. (2019): Opinion paper: the role of work in the management of medically unexplained physical symptoms. In: *Acta clinica Belgica* 74 (3), S. 151–156. DOI: 10.1080/17843286.2018.1462754.

Trinh, Linda; Strom, Dominick A.; Wong, Jaime N.; Courneya, Kerry S. (2018): Modality-specific exercise guidelines and quality of life in kidney cancer survivors: A cross-sectional study. In: *Psycho-oncology* 27 (10), S. 2419–2426. DOI: 10.1002/pon.4844.

Tsantaki, Efthymia; Smyrnakis, Emmanouil; Constantinidis, Theodoros C.; Benos, Alexis (2020): Indoor air quality and sick building syndrome in a university setting: a case study in Greece. In: *International journal of environmental health research*, S. 1–21. DOI: 10.1080/09603123.2020.1789567.

Turner, G. M.; Calvert, M.; Feltham, M. G.; Ryan, R.; Marshall, T. (2016): Ongoing impairments following transient ischaemic attack: retrospective cohort study. In: *European journal of neurology* 23 (11), S. 1642–1650. DOI: 10.1111/ene.13088.

University of Oxford (Hg.) (2009): Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009) — Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM),. Online verfügbar unter https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009, zuletzt aktualisiert am 17.03.2022, zuletzt geprüft am 17.03.2022.

Urquhart-Secord, Rachel; Craig, Jonathan C.; Hemmelgarn, Brenda; Tam-Tham, Helen; Manns, Braden; Howell, Martin et al. (2016): Patient and Caregiver Priorities for Outcomes in Hemodialysis: An International Nominal Group Technique Study. In: *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 68 (3), S. 444–454. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.02.037.

Vader, Kyle; Doulas, Tom; Patel, Rupa; Miller, Jordan (2019): Experiences, barriers, and facilitators to participating in physical activity and exercise in adults living with chronic pain: a qualitative study. In: *Disability and rehabilitation*, S. 1–9. DOI: 10.1080/09638288.2019.1676834.

Vallance, Jeff K.; Nguyen, Nga H.; Moore, Melissa M.; Reeves, Marina M.; Rosenberg, Dori E.; Boyle, Terry et al. (2020): Effects of the ACTIVity And TEchnology (ACTIVATE) intervention on health-related quality of life and fatigue outcomes in breast cancer survivors. In: *Psycho-oncology* 29 (1), S. 204–211. DOI: 10.1002/pon.5298.

van Boxtel-Wilms, Susan J. M.; van Boven, Kees; Bor, J. H. Hans; Bakx, J. Carel; Lucassen, Peter; Oskam, Sibo; van Weel, Chris (2016): The value of reasons for encounter in early detection of colorectal cancer. In: *The European journal of general practice* 22 (2), S. 91–95. DOI: 10.3109/13814788.2016.1148135.

van den Borst, Bram; Peters, Jeannette B.; Brink, Monique; Schoon, Yvonne; Bleeker-Rovers, Chantal P.; Schers, Henk et al. (2020): Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. DOI: 10.1093/cid/ciaa1750.

van der Spuy, Ina; Karunanayake, Chandima P.; Dosman, James A.; McMullin, Kathleen; Zhao, Gaungming; Abonyi, Sylvia et al. (2017): Determinants of excessive daytime sleepiness in two First Nation communities. In: *BMC pulmonary medicine* 17 (1), S. 192. DOI: 10.1186/s12890-017-0536-x.

van der Spuy, Ina; Zhao, Gaungming; Karunanayake, Chandima; Pahwa, Punam (2018): Predictors of Sleep Apnea in the Canadian Population. In: *Canadian respiratory journal* 2018, S. 6349790. DOI: 10.1155/2018/6349790.

van Herck, Maarten; Antons, Jeanine; Vercoulen, Jan H.; Goërtz, Yvonne M. J.; Ebadi, Zjala; Burtin, Chris et al. (2019): Pulmonary Rehabilitation Reduces Subjective Fatigue in COPD: A Responder Analysis. In: *Journal of clinical medicine* 8 (8). DOI: 10.3390/jcm8081264.

van Herck, Maarten; Spruit, Martijn A.; Burtin, Chris; Djamin, Remco; Antons, Jeanine; Goërtz, Yvonne M. J. et al. (2018): Fatigue is Highly Prevalent in Patients with Asthma and Contributes to the Burden of Disease. In: *Journal of clinical medicine* 7 (12). DOI: 10.3390/jcm7120471.

van Roekel, E. H.; Duchâteau, J.; Bours, M. J. L.; van Delden, L.; Breedveld-Peters, J. J. L.; Koole, J. L. et al. (2020): Longitudinal associations of light-intensity physical activity with quality of life, functioning and fatigue after colorectal cancer. In: *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 29 (11), S. 2987–2998. DOI: 10.1007/s11136-020-02566-7.

van Vulpen, Jonna K.; Peeters, Petra H. M.; Velthuis, Miranda J.; van der Wall, Elsken; May, Anne M. (2016): Effects of physical exercise during adjuvant breast cancer treatment on physical and psychosocial dimensions of cancer-related fatigue: A meta-analysis. In: *Maturitas* 85, S. 104–111. DOI: 10.1016/j.maturitas.2015.12.007.

van Vulpen, Jonna K.; Sweegers, Maike G.; Peeters, Petra H. M.; Courneya, Kerry S.; Newton, Robert U.; Aaronson, Neil K. et al. (2020): Moderators of Exercise Effects on Cancer-related Fatigue: A Meta-analysis of Individual Patient Data. In: *Medicine and science in sports and exercise* 52 (2), S. 303–314. DOI: 10.1249/MSS.0000000000002154.

van Vulpen, Jonna K.; Velthuis, Miranda J.; Steins Bisschop, Charlotte N.; Travier, Noémie; Van Den Buijs, Bram J W; Backx, Frank J. G. et al. (2016): Effects of an Exercise Program in Colon Cancer Patients undergoing Chemotherapy. In: *Medicine and science in sports and exercise* 48 (5), S. 767–775. DOI: 10.1249/MSS.0000000000000855.

Vaz Fragoso, Carlos A.; Miller, Michael E.; King, Abby C.; Kritchevsky, Stephen B.; Liu, Christine K.; Myers, Valerie H. et al. (2015): Effect of Structured Physical Activity on Sleep-Wake Behaviors in Sedentary Elderly Adults with Mobility Limitations. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 63 (7), S. 1381–1390. DOI: 10.1111/jgs.13509.

Vgontzas, A. N.; Bixler, E. O.; Tan, T. L.; Kantner, D.; Martin, L. F.; Kales, A. (1998): Obesity without sleep apnea is associated with daytime sleepiness. In: *Archives of internal medicine* 158 (12), S. 1333–1337. DOI: 10.1001/archinte.158.12.1333.

Vignatelli, L.; Antelmi, E.; Ceretelli, I.; Bellini, M.; Carta, C.; Cortelli, P. et al. (2019): Red Flags for early referral of people with symptoms suggestive of narcolepsy: a report from a national multidisciplinary panel. In: *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 40 (3), S. 447–456. DOI: 10.1007/s10072-018-3666-x.

Vloothuis, Judith D. M.; Mulder, Marijn; Nijland, Rinske H. M.; Goedhart, Quirine S.; Konijnenbelt, Manin; Mulder, Henry et al. (2019): Caregiver-mediated exercises with e-health support for early supported discharge after stroke (CARE4STROKE): A randomized controlled trial. In: *PloS one* 14 (4), e0214241. DOI: 10.1371/journal.pone.0214241.

Vos-Vromans, D. C. W. M.; Smeets, R. J. E. M.; Huijnen, I. P. J.; Köke, A. J. A.; Hitters, W. M. G. C.; Rijnders, L. J. M. et al. (2016): Multidisciplinary rehabilitation treatment versus cognitive behavioural therapy for patients with chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. In: *Journal of internal medicine* 279 (3), S. 268–282. DOI: 10.1111/joim.12402.

Vos-Vromans, Desirée; Evers, Silvia; Huijnen, Ivan; Köke, Albère; Hitters, Minou; Rijnders, Nieke et al. (2017): Economic evaluation of multidisciplinary rehabilitation treatment versus cognitive behavioural therapy for patients with chronic fatigue syndrome: A randomized controlled trial. In: *PloS one* 12 (6), e0177260. DOI: 10.1371/journal.pone.0177260.

Walabyeki, Julie; Adamson, Joy; Buckley, Hannah L.; Sinclair, Helena; Atkin, Karl; Graham, Hilary et al. (2017): Experience of, awareness of and help-seeking for potential cancer symptoms in smokers and non-smokers: A cross-sectional study. In: *PloS one* 12 (8), e0183647. DOI: 10.1371/journal.pone.0183647.

Wallensten, Johanna; Åsberg, Marie; Nygren, Åke; Szulkin, Robert; Wallén, Håkan; Mobarrez, Fariborz; Nager, Anna (2016): Possible Biomarkers of Chronic Stress Induced Exhaustion - A Longitudinal Study. In: *PloS one* 11 (5), e0153924. DOI: 10.1371/journal.pone.0153924.

Walter, Fiona M.; Emery, Jon D.; Mendonca, Silvia; Hall, Nicola; Morris, Helen C.; Mills, Katie et al. (2016): Symptoms and patient factors associated with longer time to diagnosis for colorectal cancer: results from a prospective cohort study. In: *British journal of cancer* 115 (5), S. 533–541. DOI: 10.1038/bjc.2016.221.

Walter, Fiona M.; Mills, Katie; Mendonça, Silvia C.; Abel, Gary A.; Basu, Bristi; Carroll, Nick et al. (2016): Symptoms and patient factors associated with diagnostic intervals for pancreatic cancer (SYMPTOM pancreatic study): a prospective cohort study. In: *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 1 (4), S. 298–306. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30079-6.

Wang, X.; Xu, H.; Jiang, H.; Wang, L.; Lu, C.; Wei, X. et al. (2020): Clinical features and outcomes of discharged coronavirus disease 2019 patients: a prospective cohort study. In: *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 113 (9), S. 657–665. DOI: 10.1093/qjmed/hcaa178.

Weaver, Terri E.; Grunstein, Ronald R. (2008): Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. In: *Proceedings of the American Thoracic Society* 5 (2), S. 173–178. DOI: 10.1513/pats.200708-119MG.

Weinstein, Ali A.; Diao, Guoqing; Baghi, Heibatollah; Escheik, Carey; Gerber, Lynn H.; Younossi, Zobair M. (2017): Demonstration of two types of fatigue in subjects with chronic liver disease using factor analysis. In: *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 26 (7), S. 1777–1784. DOI: 10.1007/s11136-017-1516-6.

Westendorp, Tessa; Verbunt, Jeanine A.; de Groot, Imelda J M; Remerie, Sylvia C.; Ter Steeg, Anne-Marie; Smeets, Rob J E M (2017): Multidisciplinary Treatment for Adolescents with Chronic Pain and/or Fatigue: Who Will Benefit? In: *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain* 17 (5), S. 633–642. DOI: 10.1111/papr.12495.

Whooley, M. A.; Avins, A. L.; Miranda, J.; Browner, W. S. (1997): Case-finding instruments for depression. Two questions are as good as many. In: *Journal of general internal medicine* 12 (7), S. 439–445. DOI: 10.1046/j.1525-1497.1997.00076.x.

Wiesmüller, Gerhard A. (1998): Diagnostische Strategien zum Umgang mit dem Sick Building Syndrom (SBS). In: *Allergologie* 21 (5), S. 220–235.

Willems, Roy A.; Bolman, Catherine A. W.; Mesters, Ilse; Kanera, Iris M.; Beaulen, Audrey A J M; Lechner, Lilian (2017): Short-term effectiveness of a web-based tailored intervention for cancer survivors on quality of life, anxiety, depression, and fatigue: randomized controlled trial. In: *Psycho-oncology* 26 (2), S. 222–230. DOI: 10.1002/pon.4113.

Wilson, Jessica; Morgan, Simon; Magin, Parker J.; van Driel, Mieke L. (2014): Fatigue–a rational approach to investigation. In: *Australian family physician* 43 (7), S. 457–461.

Winkelman, William D.; Warsi, Ann; Huang, Alison J.; Schembri, Michael; Rogers, Rebecca G.; Richter, Holly E. et al. (2018): Sleep Quality and Daytime Sleepiness Among Women With Urgency Predominant Urinary Incontinence. In: *Female pelvic medicine & reconstructive surgery* 24 (2), S. 76–81. DOI: 10.1097/SPV.0000000000000547.

Witlox, Lenja; Hiensch, Anouk E.; Velthuis, Miranda J.; Steins Bisschop, Charlotte N.; Los, Maartje; Erdkamp, Frans L. G. et al. (2018): Four-year effects of exercise on fatigue and physical activity in patients with cancer. In: *BMC medicine* 16 (1), S. 86. DOI: 10.1186/s12916-018-1075-x.

Wormgoor, Marjon E. A.; Rodenburg, Sanne C. (2021): The evidence base for physiotherapy in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome when considering post-exertional malaise: a systematic review and narrative synthesis. In: *Journal of translational medicine* 19 (1), S. 1. DOI: 10.1186/s12967-020-02683-4.

Worm-Smeitink, Margreet; Janse, Anthonie; van Dam, Arno; Evers, Andrea; van der Vaart, Rosalie; Wensing, Michel; Knoop, Hans (2019): Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy in Stepped Care for Chronic Fatigue Syndrome: Randomized Noninferiority Trial. In: *Journal of medical Internet research* 21 (3), e11276. DOI: 10.2196/11276.

Worm-Smeitink, Margreet; van Dam, Arno; van Es, Saskia; van der Vaart, Rosalie; Evers, Andrea; Wensing, Michel; Knoop, Hans (2019): Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Fatigue Syndrome Integrated in Routine Clinical Care: Implementation Study. In: *Journal of medical Internet research* 21 (10), e14037. DOI: 10.2196/14037.

Wortman, Margreet S. H.; Lokkerbol, Joran; van der Wouden, Johannes C.; Visser, Bart; van der Horst, Henriëtte E.; Olde Hartman, Tim C. (2018): Cost-effectiveness of interventions for medically unexplained symptoms: A systematic review. In: *PloS one* 13 (10), e0205278. DOI: 10.1371/journal.pone.0205278.

Xu, Huajun; Zhang, Chujun; Qian, Yingjun; Zou, Jianyin; Li, Xinyi; Liu, Yupu et al. (2020): Efficacy of melatonin for sleep disturbance in middle-aged primary insomnia: a double-blind, randomised clinical trial. In: *Sleep medicine* 76, S. 113–119. DOI: 10.1016/j.sleep.2020.10.018.

Yoo, Eun Hae; Choi, Eun Sil; Cho, Soo Hyun; Do, Jae Hyuk; Lee, Suk Jeong; Kim, Jung-Ha (2018): Comparison of Fatigue Severity and Quality of Life between Unexplained Fatigue Patients and Explained Fatigue Patients. In: *Korean journal of family medicine* 39 (3), S. 180–184. DOI: 10.4082/kjfm.2018.39.3.180.

Zhou, Yang; Cartmel, Brenda; Gottlieb, Linda; Ercolano, Elizabeth A.; Li, Fangyong; Harrigan, Maura et al. (2017): Randomized Trial of Exercise on Quality of Life in Women With Ovarian Cancer: Women's Activity and Lifestyle Study in Connecticut (WALC). In: *Journal of the National Cancer Institute* 109 (12). DOI: 10.1093/jnci/djx072.

Zhu, Lei; Ranchor, Adelita V.; van der Lee, Marije; Garssen, Bert; Almansa, Josué; Sanderman, Robbert; Schroevers, Maya J. (2017): Co-morbidity of depression, anxiety and fatigue in cancer patients receiving psychological care. In: *Psycho-oncology* 26 (4), S. 444–451. DOI: 10.1002/pon.4153.

Zick, Suzanna M.; Sen, Ananda; Wyatt, Gwen K.; Murphy, Susan L.; Arnedt, J. Todd; Harris, Richard E. (2016): Investigation of 2 Types of Self-administered Acupressure for Persistent Cancer-Related Fatigue in Breast Cancer Survivors: A Randomized Clinical Trial. In: *JAMA oncology* 2 (11), S. 1470–1476. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.1867.

Literatur zum Sondervotum

Barhorst EE, Boruch AE, Cook DB, Lindheimer JB. Pain-Related Post-Exertional Malaise in Myalgic
Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) and Fibromyalgia: A Systematic Review and Three-Level Meta-Analysis. Pain Med. 2022; 23(6):1144-1157.
Colloca L, Barsky AJ. Placebo and Nocebo Effects. N Engl J Med. 2020; 382: 554-561
Flottorp SA, Brurberg KG, Fink P, Knoop H, Wyller VBB. New NICE guideline on chronic fatigue syndrome: more ideology than science? Lancet. 2022; 399: 611-613.
Greenhouse-Tucknott A, Butterworth JB, Wrightson JG, Smeeton NJ, Critchley HD, Dekerle J, Harrison NA. Toward the unity of pathological and exertional fatigue: A predictive processing model. Cogn Affect Behav Neurosci. 2022; 22: 215-228.
Henningsen P, Gundel H, Kop WJ, Lowe B, Martin A, Rief W, Rosmalen JGM, Schroder A, van der Feltz-Cornelis C, Van den Bergh O; EURONET-SOMA Group. Persistent Physical Symptoms as Perceptual Dysregulation: A Neuropsychobehavioral Model and Its Clinical Implications. Psychosom Med. 2018; 80:422-431.
Ingman T, Smakowski A, Goldsmith K, Chalder T. A systematic literature review of randomized controlled trials evaluating prognosis following treatment for adults with chronic fatigue syndrome.
Psychol Med. 2022 Sep 5:1-13.
Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Oct 2;10(10):CD003200. doi: 10.1002/14651858.
CD003200.pub8. Epub ahead of print. PMID: 31577366; PMCID: PMC6953363.
McEvedy CP, Beard AW. Concept of benign myalgic encephalomyelitis. Br Med J. 1970;1(5687):11-5.
Nijs J, Roussel N, Van Oosterwijck J, De Kooning M, Ickmans K, Struyf F, Meeus M, Lundberg M. Fear
of movement and avoidance behaviour toward physical activity in chronic-fatigue syndrome and fibromyalgia: state of the art and implications for clinical practice. Clin Rheumatol. 2013; 32: 1121-9.

© DEGAM 2022 DEGAM Leitlinien — Hilfen für eine gute Medizin www.degam-leitlinien.de

Patnode CD, Redmond N, Iacocca MO, Henninger M. Behavioral Counseling Interventions to Promote a Healthy Diet and Physical Activity for Cardiovascular Disease Prevention in Adults Without Known Cardiovascular Disease Risk Factors: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2022 Jul 26;328(4):375-388.
S3-Leitlinie "Funktionelle Korperbeschwerden.
https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/051-001.html
Sharpe M, Chalder T, White PD. Evidence-Based Care for People with Chronic Fatigue Syndrome and Myalgic Encephalomyelitis. J Gen Intern Med. 2022 ; 37:449-452.
Shorter E. Chronic fatigue in historical perspective. Ciba Found Symp. 1993;173:6-16; discussion 16-22. Twomey R, Yeung ST, Wrightson JG, Millet GY, Culos-Reed SN. Post-exertional Malaise in People With Chronic Cancer-Related Fatigue. J Pain Symptom Manage. 2020; 60:407-416.
White PD, Etherington J. Adverse outcomes in trials of graded exercise therapy for adult patients with chronic fatigue syndrome. J Psychosom Res. 2021 Aug;147:110533. doi: 10.1016/j. jpsychores.2021.110533. Epub 2021 May 28. PMID: 34091377.

Literatur zu Replik 2 der Patientenvertretungen vom 19.12.2022

1. IOM, in *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness*. 2015, The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health: Washington (DC).
2. Nakatomi, Y., et al., *Neuroinflammation in Patients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: An ^{11}C-(R)-PK11195 PET Study.* J Nucl Med, 2014. **55**(6): p. 945-50.
3. Mueller, C., et al., *Evidence of widespread metabolite abnormalities in Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: assessment with whole-brain magnetic resonance spectroscopy.* Brain Imaging Behav, 2020. **14**(2): p. 562-572.
4. Renz-Polster, H., et al., *The Pathobiology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: The Case for Neuroglial Failure.* Front Cell Neurosci, 2022. **16**: p. 888232.
5. Freitag, H., et al., *Autoantibodies to Vasoregulative G-Protein-Coupled Receptors Correlate with Symptom Severity, Autonomic Dysfunction and Disability in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome.* J Clin Med, 2021. **10**(16).
6. McEvedy, C.P. and A.W. Beard, *Concept of benign myalgic encephalomyelitis.* Br Med J, 1970. **1**(5687): p. 11-5.
7. McEvedy, C.P. and A.W. Beard, *Royal Free epidemic of 1955: a reconsideration.* Br Med J, 1970. **1**(5687): p. 7-11.
8. Underhill, R. and R. Baillod, *Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Organic Disease or Psychosomatic Illness? A Re-Examination of the Royal Free Epidemic of 1955.* Medicina (Kaunas), 2020. **57**(1).
9. Shorter, E., *Chronic fatigue in historical perspective.* Ciba Found Symp, 1993. **173**: p. 6-16; discussion 16-22.
10. NICE, *National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines*, in *Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management*. 2021, National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2021.: London.
11. Vink, M. and A. Vink-Niese, *The Updated NICE Guidance Exposed the Serious Flaws in CBT and Graded Exercise Therapy Trials for ME/CFS.* Healthcare (Basel), 2022. **10**(5).
12. Henningsen, P., et al., *Persistent Physical Symptoms as Perceptual Dysregulation: A Neuropsychobehavioral Model and Its Clinical Implications.* Psychosom Med, 2018. **80**(5): p. 422-431.
13. Greenhouse-Tucknott, A., et al., *Toward the unity of pathological and exertional fatigue: A predictive processing model.* Cogn Affect Behav Neurosci, 2022. **22**(2): p. 215-228.

14. Patnode, C.D., et al., *Behavioral Counseling Interventions to Promote a Healthy Diet and Physical Activity for Cardiovascular Disease Prevention in Adults Without Known Cardiovascular Disease Risk Factors: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force.* Jama, 2022. **328**(4): p. 375-388.
15. Nacul, L., et al., *European Network on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (EUROMENE): Expert Consensus on the Diagnosis, Service Provision, and Care of People with ME/CFS in Europe.* Medicina (Kaunas), 2021. **57**(5).
16. Bundesärztekammer. *Post-COVID-Syndrom (PCS)*. 2022 [cited 2022 11.10.2022]; Available from: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/BAEK/Themen/Medizin_und_Ethik/BAEK_Stellungnahme_Post-COVID-Syndrom_ONLINE.pdf.
17. Jason, L.A., et al., *Pre-illness data reveals differences in multiple metabolites and metabolic pathways in those who do and do not recover from infectious mononucleosis.* Mol Omics, 2022.
18. Jason, L.A., et al., *Predictors for Developing Severe Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Following Infectious Mononucleosis.* J Rehabil Ther, 2022. **4**(1): p. 1-5.
19. Twomey, R., et al., *Post-exertional Malaise in People With Chronic Cancer-Related Fatigue.* J Pain Symptom Manage, 2020. **60**(2): p. 407-416.
20. Nijs, J., et al., *Fear of movement and avoidance behaviour toward physical activity in chronic-fatigue syndrome and fibromyalgia: state of the art and implications for clinical practice.* Clin Rheumatol, 2013. **32**(8): p. 1121-9.
21. Price, J.R., et al., *Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults.* Cochrane Database Syst Rev, 2008. **2008**(3): p. Cd001027.
22. Price JR, M.E., Tidy E, Hunot V. . *Cognitive behavior therapy for chronic fatigue syndrome*. [cited 2022; Available from: https://www.cochrane.org/CD001027/DEPRESSN_cognitive-behaviour-therapychronic-fatigue-syndrome.
23. Marks, D.F., *Special issue on the PACE Trial.* J Health Psychol, 2017. **22**(9): p. 1103-1105.
24. Geraghty, K.J., *'PACE-Gate': When clinical trial evidence meets open data access.* J Health Psychol, 2017. **22**(9): p. 1106-1112.
25. Geraghty, K.J., *Further commentary on the PACE trial: Biased methods and unreliable outcomes.* J Health Psychol, 2017. **22**(9): p. 1209-1216.
26. Wilshire, C.E., et al., *Rethinking the treatment of chronic fatigue syndrome-a reanalysis and evaluation of findings from a recent major trial of graded exercise and CBT.* BMC Psychol, 2018. **6**(1): p. 6.
27. Harvey, S.B., et al., *Etiology of chronic fatigue syndrome: testing popular hypotheses using a national birth cohort study.* Psychosom Med, 2008. **70**(4): p. 488-95.
28. Barhorst, E.E., et al., *Pain-Related Post-Exertional Malaise in Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) and Fibromyalgia: A Systematic Review and Three-Level Meta-Analysis.* Pain Med, 2022. **23**(6): p. 1144-1157.
29. Goebel, A., et al., *The autoimmune aetiology of unexplained chronic pain.* Autoimmun Rev, 2022. **21**(3): p. 103015.
30. Goebel, A., et al., *Passive transfer of fibromyalgia symptoms from patients to mice.* J Clin Invest, 2021. **131**(13).
31. Carruthers, B.M., et al., *Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome.* Journal of Chronic Fatigue Syndrome, 2003. **11**(1): p. 7-115.
32. Ingman, T., et al., *A systematic literature review of randomized controlled trials evaluating prognosis following treatment for adults with chronic fatigue syndrome.* Psychol Med, 2022: p. 1-13.
33. McCrone, P., et al., *Adaptive pacing, cognitive behaviour therapy, graded exercise, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome: a cost-effectiveness analysis.* PLoS One, 2012. **7**(8): p. e40808.
34. White, P.D. and J. Etherington, *Adverse outcomes in trials of graded exercise therapy*

for adult patients with chronic fatigue syndrome. J Psychosom Res, 2021. **147**: p. 110533.
35. Larun, L., et al., *Exercise therapy for chronic fatigue syndrome.* Cochrane Database Syst Rev, 2019. **10**: p. CD003200.
36. Kindlon, T., *Reporting of harms associated with graded exercise therapy and cognitive behavioural therapy in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome.* Bull the IACFS/ME, 2011. **19**(2): p. 59-111.
37. Vink, M. and F. Vink-Niese, *Is It Useful to Question the Recovery Behaviour of Patients with ME/CFS or Long COVID?* Healthcare (Basel), 2022. **10**(2).
38. Cairns, R. and M. Hotopf, *A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome.* Occup Med (Lond), 2005. **55**(1): p. 20-31.
39. NICE. *Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic Fatigue Syndrome: diagnosis and management*. Roundtable discussion - Minutes 2021 [cited 2022 11.10.2022].
40. Flottorp, S.A., et al., *New NICE guideline on chronic fatigue syndrome: more ideology than science?* The Lancet, 2022. **399**(10325): p. 611-613.
41. Ghatineh, S. and M. Vink, *FITNET's Internet-Based Cognitive Behavioural Therapy Is Ineffective and May Impede Natural Recovery in Adolescents with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. A Review.* Behav Sci (Basel), 2017. **7**(3).
42. Soares-Weiser, K. *Publication of Cochrane Review: 'Exercise therapy for chronic fatigue syndrome'*. 2019; Available from: https://www.cochrane.org/news/cfs.
43. Castell BD, K.N., Moss-Morris RE, *Cognitive Behavioral Therapy and Graded Exercise for Chronic Fatigue Syndrome.* Clin Psych Sci Pract, 2011. **18**(No 4): p. 311-24.
44. White, P.D., et al., *Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial.* The Lancet, 2011. **377**(9768): p. 823-836.
45. Nijhof, S.L., et al., *Effectiveness of internet-based cognitive behavioural treatment for adolescents with chronic fatigue syndrome (FITNET): a randomised controlled trial.* Lancet, 2012. **379**(9824): p. 1412-8.
46. NICE. *G: Nonpharmacological Management of ME/CFS*. 2021; Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/evidence/g-nonpharmacologicalmanagement-of-mecfs-pdf-9265183028.
47. Gotaas, M.E., et al., *Cognitive Behavioral Therapy Improves Physical Function and Fatigue in Mild and Moderate Chronic Fatigue Syndrome: A Consecutive Randomized Controlled Trial of Standard and Short Interventions.* Front Psychiatry, 2021. **12**: p. 580924.
48. Carruthers, B.M., et al., *Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria.* J Intern Med, 2011. **270**(4): p. 327-38.
49. Prevention, C.f.D.C.a. *Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome*. abgerufen am 21. Juli 2022]; Available from: https://www.cdc.gov/me-cfs/healthcareproviders/
clinical-care-patients-mecfs/treating-most-disruptive-symptoms.html