

Fysieke training voor de behandeling van het chronisch vermoeidheidssyndroom?

Referentie

Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR.
Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. Cochrane
Database Syst Rev 2016, Issue 2. DOI:
10.1002/14651858.CD003200.pub5

Duiding

Jean-Marc Feron, CAMG UCL

Klinische vraag

Welke zijn de werkzaamheid en de ongewenste effecten van fysieke training versus andere interventies voor de behandeling van volwassenen met het chronisch vermoeidheidssyndroom?

Achtergrond

Het chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS) is een ziektebeeld dat wordt gekenmerkt door een continue, ernstige, invaliderende en medisch onverklaarbare vermoeidheid en gepaard gaat met andere symptomen zoals musculoskeletale pijn, hoofdpijn, slaap- en geheugenstoornissen en stemmingswisselingen (1). In de V.S. varieert de prevalentie van 0,24 tot 2,55% (2). Onbegrip van de omgeving, inclusief van zorgverleners, verergeren zeer vaak de beperkingen en de stress bij personen die getroffen zijn door CVS. Twee theoretische modellen verklaren het potentiële therapeutische nut van fysieke training voor CVS. In het eerste model, het deconditioneringsmodel, worden de symptomen verklaard door reversibele fysiologische veranderingen door deconditionering en door het vermijden van fysieke activiteiten (3). In het tweede model gaat men ervan uit dat centrale sensitiviteit een belangrijke rol speelt waardoor het centrale zenuwstelsel excessief reageert op een reeks viscerale stimuli (4). Wat meest terugkomt bij patiënten met CSV, is een toename van het spanningsgevoel bij inspanning, wat het laatste model zou kunnen onderbouwen. Herconditionering door graduele oefentherapie (zowel in tijd als in intensiteit) zou in beide hypothesen zinvol kunnen zijn. Sommige richtlijnen zoals NICE (2007) bevelen al fysieke training aan (5). De laatste systematische review van de Cochrane Collaboration over het effect van fysieke training bij patiënten met CVS dateert echter van 2004. De hier besproken update van deze review includeert nieuwe, grotere studies die ook de veiligheid van deze behandeling evalueren.

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- The Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Controlled Trials Register (CCDANCTR), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), SPORTDiscus (tot mei 2014)
- World Health Organization (WHO) en International Clinical Trials Registry Platform (tot mei 2014) voor lopende of niet-gepubliceerde studies
- referentielijsten van de gevonden artikels en raadpleging van experts in het domein om bijkomende studies op te sporen.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's die fysieke training vergeleken met een andere interventie; fysieke training kon zowel aërobe als anaërobe interventies bevatten met variabele duur en intensiteit

en kon plaatsvinden in groep, onder begeleiding of op individueel niveau; interventies waren o.m. wandelen, zwemmen, joggen, kracht- of stabiliteitstraining, dansen

- exclusiecriteria: studies bij patiënten met het Golfoorlogsyndroom
- vergelijking van fysieke training met gewone zorg, wachtlijst, relaxatie, psychotherapie (cognitieve gedragstherapie, cognitieve therapie, ondersteuning, gedragstherapie, psychodynamische therapie), adaptieve pacingtherapie of farmacologische behandeling met een antidepressivum of vergelijking van fysieke training in combinatie met een antidepressivum versus een antidepressivum in monotherapie
- inclusie van 8 RCT's; op 1 studie na, evalueerden alle studies depressie
- de duur van de fysieke training varieerde van 12 tot 26 weken; 7 van de 8 studies onderzochten het effect van verschillende aerobe oefeningen en in de overige studie deden de deelnemers anaerobe oefeningen; in de meeste studies vroeg men aan de deelnemers om 3 tot 5 keer thuis te oefenen gedurende 5 tot 15 minuten en in verschillende gradaties; aan de deelnemers werd gevraagd zichzelf te monitoren (bv. hartmonitor, dagboek, ...).

Bestudeerde populatie

- volwassenen ouder dan 18 jaar met CVS of die voldeden aan de volgende criteria indien de aandoening niet expliciet gedefinieerd was: vermoeidheid als belangrijkste symptoom, medisch niet verklaarbaar (geen andere diagnose die de vermoeidheid kon verklaren), voldoende ernstig om een belangrijke mate van incapaciteit te veroorzaken, en aanwezig sinds minstens 6 maanden
- 1 518 deelnemers; gemiddelde leeftijd van 33 tot 44,6 jaar; 71 tot 84% waren vrouwen; de mediane duur van CVS varieerde van 2,3 tot 7 jaar.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: vermoeidheid (**Fatigue Scale, Fatigue Severity Scale**) en ernstige ongewenste effecten (o.a. volgens het systeem van de European Union Clinical Trials Directive)
- secundaire uitkomstmaten: pijn (o.a. Brief Pain Inventory), functionele capaciteit (subschaal van de SF-36), kwaliteit van leven (o.a. Quality of Life Scale), depressie en angst (o.a. HADS), duur en kwaliteit van de slaap (Sleep Jenkins Scale, Pittsburgh Sleep Quality Index of polysomnografie), perceptie van de verandering in globale gezondheid (**Global Impression Scale**), gezondheidszorggebruik en studie-uitval
- analyse van alle uitkomstmaten op het einde van de behandeling en op het einde van de follow-up
- resultaten uitgedrukt in gemiddeld verschil en gemiddeld gestandaardiseerd verschil in vermoeidheid (slaap, functionele capaciteiten, enz...); resultaten voor ernstige ongewenste effecten en zelfgerapporteerde globale gezondheid en uitval uitgedrukt in RR
- analyse volgens het **random effects model** in het geval van statistische heterogeniteit tussen de studieresultaten.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten:
 - vermindering van vermoeidheid op het einde van de behandeling:
 - fysieke training versus gewone zorg (N=7; n=971): gemiddeld verschil van -6,06 (95% BI van -6,95 tot -5,17) (gering niveau van bewijskracht)
 - fysieke training versus cognitieve gedragstherapie (N=2; n=298): geen statistisch significant verschil
 - ernstige ongewenste effecten:
 - fysieke training versus gewone zorg (N=1; n=379): RR van 0,99 (95% BI van 0,14 tot 6,97) (gering tot matig niveau van bewijskracht); gerapporteerde

- ongewenste effecten: verergering van de pijn (n=1) en vermindering van de functionele capaciteiten (n=1)
 - fysieke training versus cognitieve gedragstherapie: RR van 0,67 (95% BI van 0,11 tot 3,96)
- secundaire uitkomstmaten:
 - verbetering van de slaap:
 - fysieke training versus gewone zorg (N=2; n=323): gemiddeld verschil van -1,49 (95% BI van -2,95 tot -0,02)
 - verbetering van de functionele capaciteiten:
 - fysieke training versus gewone zorg (N=5; n=725): gemiddeld verschil van 13,10 (95% BI van 1,98 tot 24,22)
 - perceptie van de verandering in globale gezondheid:
 - fysieke training versus gewone zorg (N=4; n=489): RR van 1,83 (95% BI van 1,36 tot 2,40)
 - weinig of geen verschil voor de andere uitkomstmaten, onafhankelijk van de gebruikte technieken, meetinstrumenten of klinische scores.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat fysieke training over het algemeen een gunstig effect heeft bij patiënten met CVS en dat deze patiënten zich minder vermoeid voelen na de therapie. Er is geen bewijs dat deze interventie leidt tot een verergering van de symptomen. Fysieke training heeft een positief effect op slaap, functionele capaciteiten en zelfgerapporteerde gezondheidstoestand, maar er zijn geen conclusies mogelijk voor pijn, kwaliteit van leven, angst, depressie, studie-uitval en gebruik van gezondheidszorg. Het effect van fysieke training lijkt groter dan het effect van adaptieve pacingtherapie en even groot als het effect van cognitieve gedragstherapie. Er is nood aan RCT's met een gering risico van bias die het type, de duur en de intensiteit onderzoeken van de meest werkzame interventies.

Financiering van de studie

University of Oxford Department of Psychiatry (V.K.) en Norwegian Knowledge Centre for Health Services (Noorwegen).

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

In deze systematische review van de Cochrane Collaboration hebben de auteurs getracht om alle RCT's, zowel gepubliceerde als niet-gepubliceerde, te includeren die beantwoordden aan hun inclusiecriteria. Twee auteurs selecteerden onafhankelijk van elkaar de studies, evalueerden de risico's van bias (op basis van de **Cochrane Collaboration risk of bias tool**: randomisatiemethode, geheimhouding van de toewijzing, blinding, attrition bias, rapporteringsbias en andere vormen van bias) en verwerkten de studiegegevens. Alle geïncludeerde studies vonden plaats in geïndustrialiseerde en Engelstalige landen. Drie studies gebruikten de CDC-criteria (Centers for Disease Control and Prevention) (6) als inclusiecriteria en de 5 andere studies de Oxford-criteria (7).

Het belangrijkste struikelblok was de heterogeniteit van de studies. Het nut van de groepering van de resultaten en de kwaliteit van de bewijskracht zijn daardoor zeer beperkt. De deelnemers waren op de hoogte van de toegewezen interventie, wat onvermijdelijk is bij een dergelijk studie-opzet. De evaluatie gebeurde door de patiënten zelf waardoor de subjectiviteit een grote rol speelde. De

patiëntkenmerken liepen sterk uiteen op het vlak van algemene toestand, functionele capaciteiten, aanwezigheid van depressie (tussen 18 en 39% van de patiënten naargelang de studie) en duur van de symptomen. Deze heterogeniteit van de populatie kan wel aanvaardbaar zijn als de inclusiecriteria gerespecteerd worden, die voor deze pathologie zeer ruim zijn. De inclusiecriteria kwamen goed overeen met de problematiek op het terrein en de exclusiecriteria waren duidelijk omschreven. De enorme verscheidenheid tussen de voorgestelde interventies is een groter probleem. Behandelingen groeperen en vergelijken die zo verschillen in aard, frequentie, intensiteit, opvolging en mate van gradatie, leidt tot weinig betrouwbare resultaten. De inhoud van de interventie wordt dan zo ruim dat ze volledig de mist ingaat. Ook de controle-interventies waren niet uniform. Gewone zorg bijvoorbeeld kan heel wat therapeutische opties inhouden. De auteurs bundelden cognitieve gedragstherapie, cognitieve therapie en ondersteuning tot 1 interventie (psychologische behandeling). Dat betekent echter niet noodzakelijk dat deze interventies dezelfde inhoud hebben. Adaptieve pacingtherapie laat de mogelijkheid aan de deelnemers om zelf het ritme van hun activiteit te bepalen om vermoeidheid te voorkomen of te verminderen. Variabiliteit is hier in ieder geval de regel. Ten slotte worden voor dezelfde uitkomstmaat verschillende meetinstrumenten gebruikt naargelang de studie.

Op basis van al deze elementen lijkt het logisch dat de resultaten van de geïncludeerde studies zeer sterk uiteenlopen. Een studie gaf zeer positieve resultaten voor fysieke training en was een belangrijke bron van heterogeniteit in de meta-analyse (8). De auteurs voerden daarom voor alle uitkomstmaten sensitiviteitsanalyses uit waarbij ze deze studie excludeerden.

Resultaten in perspectief

De internationale medische wereld is niet unaniem in de erkenning van CVS. Nergens wordt CVS ondergebracht in de categorie ‘medisch onverklaarde klachten’. La Revue Prescrire bijvoorbeeld sprak in 1993 over CVS als een ziektebeeld dat uitgevonden is door artsen (9). SSMG (Société Générale de Médecins Généralistes) publiceerde in 2005 een richtlijn over vermoeidheid (10). CVS wordt hierin geciteerd, zonder een definitie of een eventuele behandeling te vermelden.

In een artikel dat geldt als referentie voor de definitie van CVS, geven de auteurs duidelijk aan dat fibromyalgie en CVS 2 verschillende entiteiten zijn, maar wel raakpunten hebben en samen kunnen optreden bij eenzelfde patiënt (6). De diagnose van CVS is alleen mogelijk na zorgvuldig onderzoek van de patiënt en na uitsluiting van alle andere psychologische of somatische oorzaken die de symptomen zouden kunnen verklaren. De aanbeveling van NICE bevat verschillende algemene principes voor de zorg van deze patiënten en het eerste principe is de realiteit en de impact van het syndroom erkennen (5).

De resultaten van deze systematische review zijn zeer beperkt door de talrijke methodologische beperkingen van de geïncludeerde studies. Volgens de resultaten zou de werkzaamheid van fysieke training bij patiënten met CVS superieur kunnen zijn aan deze van gewone zorg op het vlak van vermoeidheid, slaapstoornissen, functionele capaciteiten en perceptie van verbetering van de globale gezondheidstoestand. Ernstige ongewenste effecten komen evenveel voor als bij gewone zorg. Fysieke training en cognitieve gedragstherapie hebben dezelfde werkzaamheid. De Cochrane Collaboration publiceerde in 2005 een systematische review over het effect van cognitieve gedragstherapie bij patiënten met CVS (11). Cognitieve gedragstherapie was hier superieur aan gewone zorg. Beide therapeutische opties zijn dus evenwaardig en kunnen overigens complementair aangeboden worden. Dat komt overeen met de keuze van het RIZIV die cognitieve gedragstherapie en graduele fysieke training voorstelt als de enige behandelingsmethoden voor patiënten bij wie de diagnose van CVS gesteld is in een multidisciplinair diagnostisch centrum voor CVS (12).

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse van de Cochrane Collaboration toont aan dat bij patiënten met het chronisch vermoeidheidssyndroom fysieke training superieur is aan gewone zorg op het vlak van vermoeidheid, functionele capaciteiten en perceptie van de verandering in globale gezondheidstoestand, en hetzelfde effect heeft als cognitieve gedragstherapie. Ernstige ongewenste

effecten komen niet frequenter voor dan bij gewone zorg. Deze publicatie is methodologisch goed opgezet, maar de methodologische kwaliteit van de meeste geïncludeerde studies is (zeer) gering. Op die manier is het niveau van bewijskracht van de besluiten gering en zouden goed opgezette studies deze besluiten evenzeer op de helling kunnen plaatsen.

Voor de praktijk

Bij patiënten met het chronisch vermoeidheidssyndroom of met langdurige en medisch onverklaarde vermoeidheid is volgens NICE (2007) het eerste principe de erkenning van de realiteit en van de impact van het syndroom (5). NICE beveelt als behandeling onder meer slaapadviezen, cognitieve gedragstherapie en graduele fysieke training aan. Net zoals het RIZIV (12) stelt de richtlijn van EBMPacticeNet voor om progressief te starten met oefeningen, aangepast aan het niveau van de patiënt, bij de begeleiding en herconditionering van patiënten met chronische vermoeidheid en om complementair cognitieve gedragstherapie aan te bieden (13). Op basis van de huidige evidentie is het zeer moeilijk om een qua inhoud, duur, frequentie en intensiteit gestandaardiseerd oefenprogramma op te stellen.

Referenties

1. Prins JB, van der Meer JW, Bleijenberg G. Chronic fatigue syndrome. *Lancet* 2006;367:346-55. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68073-2
2. Reeves WC, Jones JF, Maloney E, et al. Prevalence of chronic fatigue syndrome in metropolitan, urban, and rural Georgia. *Popul Health Metr* 2007;5:5. DOI: 10.1186/1478-7954-5-5
3. White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, 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. *Lancet* 2011;377:823-36. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60096-2
4. Nijs J, Meeus M, Van Oosterwijck J, et al. In the mind or the brain? Scientific evidence for central sensitisation in chronic fatigue syndrome. *Eur J Clin Invest* 2012;42:203-11. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2011.02575.x
5. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): diagnosis and management. NICE guidelines [CG53]. Published date: August 2007.
6. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Annals Intern Med* 1994;121:953-9. DOI: 10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009
7. Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE, et al. A report-chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *J R Soc Med* 1991;84:118-21.
8. Powell P, Bentall RP, Nye FJ, Edwards RH. Randomised controlled trial of patient education to encourage graded exercise in chronic fatigue syndrome. *BMJ* 2001;322:387-90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.322.7283.387>
9. Prescrire Rédaction. La fin du "syndrome de fatigue chronique". *Rev Prescrire* 1993;13:103.
10. Magnette C, Gerard B. La plainte fatigue en médecine générale. *Recommandations de Bonne Pratique*. SSMG 2005.
11. Price JR, Mitchell E, Tidy E, Hunot V. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD001027.pub2
12. Multidisciplinaire diagnostische centra voor CVS. RIZIV. URL: <http://www.inami.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/ziekten/vermoeidheid/Paginas/multidisciplinaire-diagnostische-centra-CVS.aspx#.WAnwIS2WK8>, laatst aangepast op 13 mei 2015 (website geraadpleegd op 21/10/2016).
13. Vermoeidheid. Duodecim Medical Publications. Laatste update: 21/12/2012. Laatste contextuele review: 11/12/2015.