

Stellungnahme zum Vorbericht

Berichtnr: N21-01

**Titel: Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu
Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS)**

Diese und die folgenden Seiten dieses Dokuments oder Ihre selbst erstellten und beigefügten Anlagen werden in dem Dokument „Dokumentation der Anhörung zum [Berichtsplan / Vorbericht]“ auf der Internetseite des IQWiG veröffentlicht.

Name, Vorname; Titel des/der Stellungnehmenden

Bitte nutzen Sie pro Person 1 Zeile.

██████████ Fatigatio e.V. Bundesverband ME/CFS

██████████ Fatigatio e.V. Bundesverband ME/CFS

██████████ Lost Voices Stiftung

Die Abgabe der Stellungnahme erfolgt (bitte ankreuzen)

- im Namen folgender Institution / Organisation:
Fatigatio e.V. Bundesverband ME/CFS,
Lost Voices Stiftung**
- als Privatperson(en)**

Die folgende Vorlage für eine Stellungnahme kann beliebig durch eigene Anlagen ergänzt oder ersetzt werden. Diese unterliegen denselben Vorgaben und der Veröffentlichung, wie oben dargestellt.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten (optional)

Aufgrund der vorbestehenden Formatierung dieses Formulars war es uns leider nicht möglich, diese Leerseiten zu beseitigen.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Allgemeine Anmerkungen zur Sicht großer Teile des Gesundheitssystems auf die Erkrankung ME/CFS

Die Beurteilung von ME/CFS (die Historie der in den Jahrzehnten wechselnden Bezeichnungen hat das IQWiG selbst dargestellt) hinsichtlich Pathogenese und daraus abzuleitender Therapiephilosophie in der therapeutischen Welt im Verlauf der Jahrzehnte zeigt, wie falsche Prämissen zu fehlgeleiteter Forschung und damit insuffizienter Therapie führen. Nachdem 1970 eine retrospektive Analyse des Ausbruchs eines ME/CFS-ähnlichen Krankheitsbildes in London durch einen Psychiater und seinen jungen Assistenzarzt [1] zu der Einschätzung führte, aufgrund der höheren Erkrankungshäufigkeit von Frauen im Vergleich zu Männern müsse es sich um eine „Massenhysterie“ handeln, war offenbar der Medizin danach eine somatisch orientierte Sichtweise kaum möglich. In der Folge kam es zu einer Vielzahl an psychologisch/psychosomatisch orientierten Forschungsvorhaben, die eines gemein haben: Ihre wissenschaftliche Qualität wurde vom renommierten NICE als sehr gering oder gering beurteilt [2]. Diese Beurteilung fand jedoch erst 2021 statt. Zuvor wurde die Sicht auf die Erkrankung und Patienten geprägt von dieser frühen Fehleinschätzung. Beispielhaft sei hier genannt ein Review eines deutschen Neurologen, der noch 2017 in der Zeitschrift „Fortschritte“ (!) „der Neurologie Psychiatrie“ postulierte, dass es die Erkrankung gar nicht gebe und für dieses Krankheitsbild auch keine Notwendigkeit bestünde [3].

Wir schätzen die Arbeit des IQWiG daher sehr, diesen Bericht umfangreich und auch die Erklärungsansätze zur Pathophysiologie umfangreich ausführlich dargestellt zu haben. Diesem Bericht kommt eine für die Erforschung des Krankheitsbildes, der Entwicklung neuer Therapien und damit der Versorgung der Erkrankten eine zentrale Rolle zu. Wir ersuchen das IQWiG daher, die in dieser Stellungnahme diskutierten Aspekte zu berücksichtigen.

Forschungsergebnisse mit fehlerhaften Studiendesigns in der Vergangenheit haben eine biologisch-pathophysiologische Erforschung der ME/CFS verhindert. Es gibt einen daraus resultierenden Nachholbedarf, der in dem aktuellen Mangel an anwendbaren Studien in diesem Vorbericht deutlich wird. Das IQWiG empfiehlt der Bundesregierung dringend einen konzentrierten Auf- und Ausbau biomedizinischer Forschung zu ME/CFS und den Aufbau eines Versorgungsnetzes für ME/CFS-Patienten bundesweit. Interdisziplinäre Versorgungs- und Forschungseinrichtungen sollten entsprechend für den Aufbau genutzt werden, um eine zukünftige Datenerhebung zu generieren, die der Krankheitslast gerecht wird und Versäumnisse der Vergangenheit ausgleicht.

Für die Umsetzung in die Versorgungssituation der Erkrankten sind dabei einige wichtige Faktoren zu berücksichtigen. Genannt seien hier exemplarisch zwei Punkte:

- Die Zeit, die eine wissenschaftliche Erkenntnis benötigt, um in der täglichen Praxis „anzukommen“ und die „Verbiegungen“, die ein Therapieverfahren in den Strukturen eines auf Wirtschaftlichkeit ausgerichteten Medizinsystems erfährt. Konkret bezogen auf das Krankheitsbild ME/CFS bedeutet dieses:
Wenn Therapeuten mit Erfahrung und Wissen über die Erkrankung verlangt wer-

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

den, ist diese „Expertise“ sehr rasch definiert mit „hat schon mal Patienten behandelt.“ Dies sagt jedoch nichts über die speziellen Aspekte des „Wissens“ aus, das im Zweifel von Vertretern einer bestimmten „Schule“ bestimmt wird: Psychosomatisch orientierte Ausbilder definieren eine somatoforme Störung, somatisch orientierte Ausbilder wissen um die schweren körperlichen Auswirkungen auf den gesamten Organismus.

Ausdrücklich auf individuelle Patientenbedürfnisse zugeschnittenen Therapie- oder Reha-Anforderungen wird in einem wirtschaftlich herausfordernden Klinik-Umfeld doch häufig durch Standardisierung und Vereinheitlichung begegnet.

- Die Tendenz, aus einem therapeutischen Verfahren mit einer – wie sehr auch immer ausgeprägten Wirkung – auf die Pathophysiologie einer Erkrankung zu schließen. Hier seien als Beispiel die SSRI genannt, also die Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer. Der Glaube, im Gehirn depressiver Menschen liege tatsächlich ein Serotonin-Mangel vor, ist weit verbreitet, obwohl dieser Mangel nie nachgewiesen wurde. Aber dieser Glaube resultiert lediglich aus der Annahme, dass zuvor ein Mangel bestehen müsse, wenn ein Medikament, das die Konzentration einer Substanz an seinem Wirkort erhöht, eine Wirkung zeigt. Übertragen auf ME/CFS bedeutet dies: Wenn ein psychotherapeutisches Verfahren wie kognitive Verhaltenstherapie eine Wirkung zeigt, dann müsse eine psychische Erkrankung vorliegen. Oder wenn eine Trainingstherapie eine Wirkung zeigt, müsse eine Dekonditionierung vorliegen.

Ob diese Verfahren tatsächlich Wirkungen zeigen, die einer gleich strengen Beurteilung genügen wie Medikamentenstudien, wird in den Stellungnahmen zu den einzelnen Kapiteln von uns diskutiert und widerlegt. Jedoch ist bei jeder noch so geringen errechneten Wirkung zu bedenken und ausführlich darauf hinzuweisen, dass damit keine Rückschlüsse auf die Pathophysiologie gezogen werden können. Das Potential für Schädigungen ist nicht endgültig untersucht, Berichte von Patienten sind jedoch eindrucksvoll [4, 5] – auch wenn der Stellenwert dieser Aussagen unter den Bedingungen einer gut konzipierten kontrollierten Studie größer wären.

Sofern Sie allgemeine Anmerkungen zum Dokument haben, tragen Sie diese bitte hier ein. Spezifische Aspekte adressieren Sie bitte in der folgenden Tabelle.

Allgemeine Anmerkungen zur Bewertung von Studien zu ME/CFS

Die Anforderungen an die Qualität wissenschaftlicher Arbeit und die Bewertungskriterien für klinische Studien sind lange bekannt. Die beiden Kernelemente zur Verhinderung von Verzerrungen (Bias) sind (Doppel-)Verblindung und objektive Endpunkte in Form von objektivierbaren Messungen. Dabei wird für pharmakologische Interventionen eine Kombination aus beiden Maßnahmen gefordert, um Erwartungshaltungen der Untersucher oder der Patienten zu minimieren.

Ist aus methodischen Gründen eine Verblindung schwierig oder erscheint unmöglich, müssen zwingend objektive Endpunkte definiert werden.

Alle vorliegenden und im Bericht des IQWiG analysierten Studien erfüllen diese Anforderung nicht. Details hierzu führen wir in den Abschnitten zu den spezifischen Aspekten aus.

Die Implikationen für Studien zu ME/CFS (und anderen Krankheitsbildern mit Schwierigkeiten der Verblindung) wurden ausführlich von Edwards analysiert [6, 7]. Er macht sehr deutlich, dass eine Kombination von fehlender Verblindung mit subjektivem Outcome nicht aussagekräftig ist und damit kein valides Studiendesign darstellt. Die Notwendigkeit einer Verblindung kann sogar in operativen Fächern realisiert werden, man denke an die Untersuchung z.B. von arthroskopischen Operationen – Verum und Vergleich zu „Sham“-Operationen.

Das Argument, eine Verblindung sei nicht durchführbar für eine verlässliche Studie und deshalb müsse man eine Methode mit geringerer Aussagekraft verwenden, kann nur so verstanden werden, dass dann die Limitierungen anerkannt werden müssen. Man kann daraus nicht konstruieren, dass eine unzureichende Methodik mangels Alternativen im Studiendesign zu einer guten Methodik wird [6]. Wenn aber eine Verblindung nicht möglich ist, dann muss zumindest im Studiendesign sichergestellt werden, dass die Beeinflussung der Patienten so gering wie möglich gehalten wird und nicht eine spezielle Beeinflussung („Ihre Therapie ist die beste, die es gibt“) Bestandteil des Studienprotokolls ist.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten (optional)

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
4.2.2.5 (S.23)	<p><u>Anmerkungen:</u></p> <p>Zur „Fremdeinschätzung durch Ärztinnen und Ärzte“ wird angeführt, dass es „möglicherweise“ aufgrund einer „lückenhaften Kenntnis der Erkrankung ME/CFS“ zu einer „leichten Unterschätzung der Prävalenz“ komme.</p> <p>Die „leichte Unterschätzung der Prävalenz“ ist nicht haltbar. Pheby et al. [8] führen aus, dass ein substanzieller Anteil von Allgemein- und Hausärzten in England und weiteren Ländern keine Kenntnisse über ME/CFS hat bzw. die Existenz der Erkrankungen leugnet. Dies traf auf bis zu 50% der befragten Ärztinnen und Ärzte zu.</p> <p>Dabei ist zu berücksichtigen, dass es in Großbritannien spezielle Ausbildungs- und Fortbildungsprogramme zu ME/CFS gibt. Dies ist in Deutschland nicht der Fall. Die den meisten Hausärzten relevant erscheinende Leitlinie „Müdigkeit“ der DEGAM erwähnt in der bis jetzt noch aktuellen Fassung von 2017 ME/CFS als seltene Erkrankung, die in der hausärztlichen Praxis kaum eine Rolle spiele. Es ist also davon auszugehen, dass die Kenntnis über die Erkrankung in Deutschland allenfalls rudimentär ist. Um den Grad der Unkenntnis des Krankheitsbildes zu ermitteln, ist es notwendig, nicht nur den Bekanntheitsgrad der Erkrankung („Kennen Sie ME/CFS?“), sondern vor allem der einzusetzenden diagnostischen Werkzeuge wie CCC zu ermitteln (Kennen Sie Diagnose-Kriterien für ME/CFS?“)</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Es ist davon auszugehen, dass die Prävalenz-Schätzung durch alleinigen Bezug auf durch Ärztinnen und Ärzte gestellte Diagnosen aufgrund einer noch lückenhaften Kenntnis der Erkrankung ME/CFS zu einer deutlichen Unterschätzung der Prävalenz führt.</p>
4.2.2.5 (S.24)	<p><u>Anmerkungen:</u></p> <p>Die Studie von Nacul et al. [9] zur Prävalenz wird herangezogen, um für Deutschland eine konkrete Schätzung von 70.000 Fällen vorzunehmen.</p> <p>Diese Studie weist erhebliche Verzerrungen auf: Die Prävalenz in der zitierten Studie muss zu niedrig sein, da lediglich Fälle in die weitere Untersuchung aufgenommen wurden, die in der hausärztlichen Praxis diagnostiziert wurden und deren Diagnose dann auf Korrektheit über-</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>prüft wurde. Falsch negative Diagnosen konnten deshalb aufgrund des Studiendesigns nicht ermittelt werden, wie auch in [10] dargestellt. Hier wird auch auf die Tatsache hingewiesen, dass in Europa zahlreiche Mitarbeiter des Gesundheitswesens selten oder nie ME/CFS diagnostizieren.</p> <p>Die Datenerhebung fand von 2007 bis 2010 statt. Es ist davon auszugehen, dass die Awareness für die Diagnostik von ME/CFS in Großbritannien zur damaligen Zeit (noch) schlechter war als heutzutage.</p> <p>Bemerkenswert ist der Hinweis aus dem zitierten Review von Lim et al. [11], dass die Prävalenz bei Erhebung mittels Anamnese (Interview) oder Anamnese plus medizinischem Test sich nur gering unterscheidet. Angesichts der Tatsache, dass es keinen medizinischen Test gibt, der ME/CFS beweist, handelt es sich z.B. bei pathologischen Laborwerten oder radiologischen Befunden am ehesten um Hinweise auf andere Krankheitsbilder mit dem Symptom „Fatigue“ im Rahmen eines differentialdiagnostischen Prozesses. Dies bedeutet, dass mit alleiniger Anamnese-Erhebung und Anwendung spezieller Diagnosekriterien nur wenige andere Krankheitsbilder mit Fatigue mit der Diagnose ME/CFS versehen wurden.</p> <p>Das Review von Lim et al. kommt zum Schluss, dass je nach verwendetem Diagnosekriterium die Prävalenz zwischen 0,89% und 1,14% liegt. Hierfür wurden 45 Publikationen mit einer Gesamtzahl von 1.085.976 Patienten eingeschlossen.</p> <p>In Deutschland ist die Unkenntnis des Krankheitsbildes erheblich, weil ME/CFS kein Bestandteil des Medizinstudiums oder jeglicher Facharztausbildungen ist, wie das IQWiG selbst auf Seite 26f ausführt. Dies zeigt sich auch an den regelmäßig erschütternd niedrigen Zahlen, die aus statistischen Erhebungen anlässlich diverser „Kleiner Anfragen“ im parlamentarischen Bereich mitgeteilt werden.</p> <p>Die Nennung einer konkreten Zahl ist jedoch nicht ohne Konsequenzen für die Erkrankten, ist doch die Investition in Forschung durch die öffentliche Hand oder Drittmittelgeber von der Zahl der Betroffenen abhängig, auch wenn dies keine vorrangige Rolle spielen sollte.</p> <p>Es ist daher zu befürchten, dass bei einer willkürlichen Auswahl der niedrigsten Prävalenz aus zahlreichen Studien die Aktivitäten zur Forschungsförderung wieder zurückgehen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	Es wird bei einer konkreten Schätzung der Fallzahlen für Deutschland Bezug genommen auf das Review von Lim et al., mit Prävalenzen um 1%, was für Deutschland zu einer Schätzung von ca. 700.000 Fällen extrapoliert auf die Erwachsenenpopulation führt. Weitere Studien zu diesem Punkt sind notwendig.
4.2.3. (S. 28)	<u>Anmerkungen:</u> Hier findet sich erneut die konkrete Zahl von 70.000 Erkrankten. Hierzu wurden im vorhergehenden Abschnitt ausführliche Anmerkungen gemacht. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es wird bei einer konkreten Schätzung der Fallzahlen für Deutschland Bezug genommen auf das Review von Lim et al., mit Prävalenzen um 1%, was für Deutschland zu einer Schätzung von ca. 700.000 Fällen extrapoliert auf die Erwachsenenpopulation führt. Weitere Studien zu diesem Punkt sind notwendig.
4.3.2. S. 30ff	<u>Anmerkungen zu den Ergebnissen der Therapieoptionen:</u> Für die Evidenzkartierung wird willkürlich festgelegt, dass Studien eingeschlossen werden, bei denen unter den Probanden ein PEM-Anteil > 80% dokumentiert ist. Weiter oben (Kap 4.2.2.3) zu den diagnostischen Kriterien wird ausführlich dargestellt, welche Schwächen verschiedene Diagnose-Kriterien aufweisen. Es wird jedoch festgestellt, dass die großen Übersichtsarbeiten vom IOM und NICE sowohl 2007 als auch 2021 das Vorhandensein von PEM für eine Diagnose fordern. Es ist deshalb völlig unklar, weshalb Studien zugelassen werden sollen, bei denen lediglich bei 80% der Probanden das Krankheitsbild besteht. Es ist wissenschaftlich nicht akzeptabel, bewusst (!) 20% „andere Erkrankungen“ in eine Studie einzuschließen. Somit wäre es möglich jede Studie mit beliebigen Teilnehmern zu füllen, solange 80% der Teilnehmer die Teilnahme-kriterien für die Studie erfüllen. Dies würde man bei Therapiestudien z.B. im Bereich der Onkologie auch nicht akzeptieren, z.B. in der Untersuchung der Therapieverfahren an Krebs-erkrankungen des Uterus. Ein Zervix-Karzinom ist etwas anderes als ein Endometrium-Karzinom, weshalb es wissenschaftlich nicht vertretbar ist, in

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>eine Therapie-Studie zu Endometrium-Karzinomen bis zu 20% Patientinnen mit Zervix-Karzinom einzuschließen.</p> <p>Diese willkürliche Festlegung der 80%-Grenze führt in der Evidenzkartierung zum Einschluss von Studien mit den Oxford-Kriterien, die im IQWiG-Bericht Kapitel 4.2.2.3 Diagnostik ausdrücklich als unspezifisch beurteilt wurden. Die Oxford-Kriterien wurde deshalb nicht einmal in die Vergleichsübersicht der verschiedenen Kriterienkataloge aufgenommen. Die Beurteilung von NICE 2021 sieht hinsichtlich der Oxford-Kriterien „sehr ernste Limitierungen“ [12] S. 22ff.</p> <p>Zu den „London criteria“, die z.B. in der PACE-Studie verwendet wurden schreibt NICE, dass PEM nicht als ein obligatorisches Symptom erfasst wird [13] S. 63.</p> <p>Außerdem wird eine Studie mit Fukuda-Kriterien [14], immerhin mit einem berichteten PEM-Anteil von ca. 90% eingeschlossen. Die Erläuterungen zu Therapiestudien bei Karzinom-Erkrankungen gelten hier analog.</p> <p>Allen kartierten Studien ist gemein, dass sie nicht nur nicht-verblindet sind, sondern ausschließlich bzw. größtenteils subjektive Parameter aus Patientenbefragungen oder -selbstauskünften in der Datenerhebung verwenden. Es kommt hier also nicht nur zu einem erheblichen Bias durch die fehlende Verblindung, sondern zusätzlich durch die fehlende Objektivierbarkeit der Ergebnisse (s.o. „Allgemeine Anmerkungen“).</p> <p>Das IQWiG stellt fest, dass sämtliche Daten aus NICE 2021 extrahiert wurden. „Die Daten wurden nicht mit den Primärpublikationen abgeglichen oder daraus ergänzt und es wurden keine eigenen Berechnungen von Ergebnissen durchgeführt.“ Durch dieses Vorgehen ist es dem IQWiG nicht möglich, methodischen Schwächen der Studien oder mögliches unwissenschaftliches Verhalten der Autoren aufzudecken. Da das IQWiG sich entschieden hat, auch Studien in die Evidenzkartierung aufzunehmen, die NICE wegen eines zu geringen Anteils an PEM ausgeschlossen hat, ist eine Einzelstudienbetrachtung notwendig. Dies sollte bei der festgestellten Zahl von einzuschließenden Studien von sechs einen vertretbaren Arbeitsaufwand darstellen, bedenkt man die weitreichenden Konsequenzen für die Erkrankten.</p> <p>Durch die Festlegung auf die 80%-Grenze wird eine Aufnahme der sogenannten PACE-Studie [15] in die Evidenzkartierung erreicht. Diese Studie ist</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>aufgrund zahlreicher wissenschaftlich fragwürdiger Eigenschaften seit ihrem Erscheinen umstritten, Details hierzu weiter unten.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Es wird eine Analyse der sechs Originalpublikationen durchgeführt, die das IQWiG in der Evidenzkartierung ermittelt hat. Die PACE-Studie wird wegen der ungeeigneten Oxford-Kriterien, eines niedrigen PEM-Anteils mit unklarer Datengrundlage und weiterer erheblicher methodologischer Schwächen nicht in die Analyse des IQWiG einbezogen.</p>
4.3.2.1. S. 32ff gesamtes Kapitel	<p><u>Anmerkungen zur Evidenzkartierung im Einzelnen:</u></p> <p>In der tabellarischen Darstellung werden die Eigenschaften der kartierten Studien nach NICE 2021 dargestellt. Diese wird in dieser Stellungnahme jeweils einzeln und allgemein diskutiert.</p> <p><u>Anmerkungen zur PACE-Studie:</u></p> <p>Zur PACE-Studie wird zunächst umfangreich Stellung genommen. Die Studie ist seit ihrem Erscheinen wissenschaftlich umstritten, es existiert umfangreiche Sekundärliteratur [16-27].</p> <p>Bereits bei der Definition der Einschlusskriterien kommt es zu Unklarheiten. Im Versuchs-Protokoll zur Planung der PACE-Studie wird PEM nicht erwähnt [28]. Auch eine unspezifische „Verschlechterung nach Belastung“ oder „exertion intolerance“ werden im Protokoll nicht erwähnt oder beschrieben. Es ist unklar, wie aus einer Grundgesamtheit an Erkrankten, die mit einem unspezifischen Instrument identifiziert wurden, im Nachhinein mit einem nicht im Protokoll erwähnten Zusatzinstrument, das zudem in der Literatur nur eine untergeordnete und umstrittene Rolle spielt, valide Studiengruppen definiert werden können.</p> <p>In der Übersicht über die klinischen Daten der Studienpopulation gibt es einige Auffälligkeiten: Die im Protokoll definierten Einschlusskriterien sind nun benannt als Internationale CFS-Kriterien, nicht zu verwechseln mit den International Consensus Criteria, dies sollen wohl die Oxford-Kriterien sein. Der Anteil der Patienten mit „London criteria“ liegt bei gut 50%. Diese Kriterien sollen das Vorhandensein von PEM garantieren, auch wenn „PEM“ in ihnen nicht eindeutig definiert ist. Im Ergebnis-Teil werden dann mehr als 80%</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>PEM-Patienten berichtet, aus der Publikation geht nicht hervor, wie diese ermittelt wurden. Die psychiatrische Komorbidität lag bei knapp 50%.</p> <p>Der Stellenwert der in der PACE-Studie zur Ermittlung von PEM berichteten „London Criteria“ wird in der Übersicht der Diagnosekriterien vom IQWiG nicht erwähnt. Auch das IOM erwähnt diese Kriterien nicht [29], obwohl sie bereits in den 1990er Jahren entwickelt wurden. Die Verwendung in der PACE-Studie ist damit wissenschaftlich nicht begründbar.</p> <p>Es entspricht nicht den Regeln guter wissenschaftlicher Praxis, wenn neue Kriterien ohne Validitätsanalyse in einen laufenden Studienprozess eingeführt werden, zu denen nur eine unzureichende Datenlage besteht.</p> <p>Erst in 2017, also lange nach Publikation der PACE-Daten, erschien eine Arbeit von Sunnquist, in der die Geschichte der „London criteria“ dargestellt wird [30]. Hieraus wird deutlich, dass unklar ist, welche Definition die PACE-Gruppe angewendet hat.</p> <p>Zumindest ist die Verwendung der CCC- und NICE 2007-Kriterien in der PACE-Studie nicht umgesetzt worden, weshalb der in PACE berichtete PEM-Wert von >80% nicht nachvollziehbar ist.</p> <p>Wilshire et al. [26] geben einen Überblick über die Hintergründe der Re-Analyse der PACE-Studie und haben in einer umfangreichen Untersuchung die Original-Studiendaten (nach Freigabe über einen Freedom of Information Request, Zugangsdaten siehe Publikation) mit dem Studienprotokoll abgeglichen und kommen zu ernstzunehmenden Ergebnissen, die die Frage aufwerfen, welchen wissenschaftlichen Wert die PACE-Studie überhaupt hat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des primären Endpunkts während der laufenden Studie nach vollständiger Datenerhebung. Die Publikation der Studie enthielt dieses geänderte primäre Outcome. Eine tabellarische Übersicht über Protokoll und publizierte Daten zeigen Wilshire et al. [26]. • Es existieren verschiedene Definitionen für „Heilung“ („recovery“) in Protokoll und Ergebnispublikation. Der bedeutendste Unterschied ist dabei, dass laut Protokoll für eine Heilung erforderlich war, drei verwendete Kriterienkataloge für ME/CFS (Oxford, CDC, London) gleichzeitig nicht mehr zu erfüllen, während in der Publikation von 2013 [31] ausreichend war, dass eines von diesen drei Kriterien nicht mehr erfüllt war. Daten, die dem Original-Protokoll entsprachen, wurden nicht publiziert.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<ul style="list-style-type: none"> • Die PACE-Studie hatte lt. Protokoll 4 sekundäre Endpunkte, die auf objektiven Messwerten beruhten. In der ersten Publikation von 2011 wurde jedoch nur der Endpunkt des 6 Minuten-Gehtests veröffentlicht. Auffallend waren nicht nur die Ergebnisse für die Gehstrecke (hohe Drop-Out-Raten, nur 69% der GET komplettierte den Test im Vergleich zu 74% in der Kontrolle. Warum 31% der GET-Probanden den Test nicht zu Ende bringen konnten, wird jedoch nicht diskutiert. <u>Die anderen objektiven Outcome-Parameter wurde erst Jahre später veröffentlicht, ohne jedoch signifikante positive Ergebnisse für die Intervention zu zeigen [26].</u> • Wilshire et al. berichten über einen statistisch signifikant höheren Anteil an „serious adverse events“, schweren Nebenwirkungen, in der GET-Gruppe [26]. • Es gibt einen erheblichen Interessenkonflikt, da einer der Hauptautoren Beraterhonorare einer großen schweizerischen Rückversicherungsgesellschaft erhalten hat, die Berufsunfähigkeitsversicherungen kleinerer Versicherungsgesellschaften absichert. • der statistische Analyse-Plan wurde erst zwei Jahre später publiziert [32]. • Im Ergebnis kommen Wilshire et al. zu folgenden Schlüssen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Werte für den im Protokoll definierten primären Endpunkt sind nicht signifikant, wenn die statistischen Analysen gemäß dem ursprünglichen Protokoll durchgeführt werden [26]. ○ Genesungsraten waren in allen Gruppen extrem niedrig, die von den Autoren der PACE-Studie postulierten Ursachen für den fehlenden Effekt im Langzeitverlauf sind nicht nachvollziehbar [26]. ○ Durch die Änderungen der Definition für Genesung („recovery“) nach Abschluss der Datenerhebung war es möglich, dass Patienten die Kriterien für Genesung mit niedrigeren Werten für physische Funktionen und Fatigue abschließen konnten, als ursprünglich als Einschlusskriterien definiert waren [26]. ○ Die subjektiven Endpunkte sind besonders kritisch unter dem Aspekt, dass die Probanden in den GET- und CBT-Gruppe im Rahmen der Interventionen durch Info-Materialien und Therapeuten besonders auf die positiven Effekte der Verfahren hingewiesen wurden mit Äußerungen wie „die wirksamste bekannte Therapie“. Außerdem bestand die CBT-Intervention

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>z.T. darin, sich nicht auf Symptome zu fokussieren, deren Bedeutung für den Patienten später erfragt wurde. Die in [26] zitierten Studiendokumente sind mittlerweile hier zu finden: [33].</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ein einziges objektives Kriterium, der 6-Minuten-Gehtest, zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis, die geringe konkrete Ausprägung wird von Wilshire et al. [26] in Relation zu den viel besseren Trainingseffekten bei Herzinsuffizienz NYHA II gesetzt. ○ Obwohl während der 6 Monate vor Studienbeginn 83% der Teilnehmer berufstätig waren, war die Zahl der Personen, die finanzielle Unterstützung aus der öffentlichen Hand erhielt, nach Studienende in allen Gruppen größer. <p>Abschließend sei hier hinzugefügt, dass es bei den Interventionen nicht um Symptombegrenzung im Rahmen einer schweren Erkrankung ging, sondern die Studienautoren waren/sind überzeugt – und das versuchten sie auch den Teilnehmenden deutlich zu transportieren – dass die Erkrankung lediglich durch „Angst vor Aktivität“ und Dekonditionierung ausgelöst würde, und dass GET „eine der effektivsten gegenwärtig bekannten Therapien“ sei [26]. Diese Ansicht wird schwerkranken Patienten auch in Deutschland immer wieder entgegengehalten.</p> <p>Im Gegensatz zu den wenigen berichteten Nebenwirkungen bei PACE, die nicht in Relation zur ausbleibenden Besserung gesetzt wurden, berichtet eine andere Übersichtsarbeit von einer hohen Zahl an Patienten, die nach GET eine Verschlechterung erlebten [34].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die PACE-Studie wird aufgrund der zahlreichen substanziellen Einschränkungen/Ergebnismanipulationen nicht in die Evidenzkartierung und damit in den IQWiG-Report einbezogen. Sie kann nicht in den Empfehlungsgrad „Anhaltspunkt für positiven Nutzen“ einbezogen werden.</p> <p><u>Anmerkungen zur GETSET-Studie:</u></p> <p>Das Protokoll zu dieser Studie wurde 2016 veröffentlicht [35]. Es handelt sich um eine Untersuchung, ob die Ergebnisse zu GET aus früheren Studien in eine Art telemedizinische Intervention überführt werden können. Hierzu werden vorab „Beweise“ in Form der PACE-Studie für die Wirksamkeit von GET zitiert. Die unhaltbaren Ergebnisse der PACE-Studie wurden weiter oben ausführlich diskutiert.</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p>Das von den Autoren von GETSET angeführte Cochrane Review 2016 wurde im Jahre 2019 zurückgezogen und ist nicht länger gültig. Hierzu liegt eine aktuelle Editorial Note vor: "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." [36].</p> <p>Ferner wird ein Review von Castell zitiert [37] Die meisten der in dieser Meta-Analyse untersuchten Studien wurden ebenfalls in das zurückgezogene Cochrane Review eingeschlossen und von der NICE hinsichtlich ihrer Qualität als ungenügend beurteilt. Die drei exklusiv von Castell eingeschlossenen Studien zeichneten sich durch u.a. hohe Drop-Out-Raten in der Verum-Gruppe für GET aus. Insgesamt wurde ihre Studienqualität von Castell selbst als schlecht eingestuft.</p> <p>Die kurzfristigen Ergebnisse wurden 2017 im Lancet veröffentlicht [38]. Die bemerkenswerteste Eigenschaft der GETSET-Studie ist wohl, dass hier ebenso wie bei PACE keine Verblindung erfolgte und ausschließlich subjektive Endpunkte erfasst wurden. Es erfolgte jedoch auch keine objektive Kontrolle, wie gut die in der Interventions-Gruppe eingeschlossenen Patienten den Anweisungen tatsächlich Folge leisteten. Es fand also auch eine subjektive Einschätzung der tatsächlichen Adhärenz zum Studienprotokoll statt, was eine dritte Quelle für erhebliche Verzerrung war. Die objektive Erhebung z.B. mittels Schrittzähler wäre vergleichsweise einfach gewesen.</p> <p>Im Jahre 2021 folgte ein „Long term follow up“ [39], für den später ein Corrigendum nachgereicht wurde [40]. Im Corrigendum heißt es: "...include a new statement which reads: 'There were no differences between interventions in primary outcomes at long-term follow up.' This is a substitute for: 'Guided graded exercise self-help (GES) may lead to sustained improvement in fatigue.'" Im Corrigendum wird also die Kernaussage der ursprünglichen Publikation komplett revidiert. Außerdem wird festgestellt: "most patients remained unwell at follow up; more effective treatments are required."</p> <p>Die GETSET Studie bietet daher – trotz vorliegender PEM bei allen Teilnehmern – keine Aussagekraft zu positiven Effekten von GET, bzw. GES.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die GETSET-Studie wird aufgrund der erheblichen Unschärfe aufgrund eines Dreifach-Bias nicht in die Evidenzkartierung für eine kurzfristige Wirkung und damit in den IQWiG-Report einbezogen. Aus ihr kann nicht der Empfehlungsgrad „Anhaltspunkt für positiven Nutzen“ hergeleitet werden.</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
	<p><u>Anmerkungen zur Janse 2018-Studie [14, 41]</u></p> <p>Die Arbeitshypothese dieser Untersuchung war wie in anderen CBT-Studien das Krankheitsmodell, dass Fatigue und Behinderung durch Fatigue-spezifische Verhaltensweisen wie „Glauben“ und „Vermeidung“ aufrechterhalten werden. Dieses Krankheitsmodell wird durch die zahlreichen pathophysiologischen somatischen Befunde wie in Kapitel 4.2.2.4. dargestellt, widerlegt. Es sollte ermittelt werden, ob CBT-Verfahren auch internet-basiert angewendet werden können. Hierzu wurde jedoch kein Vergleich zu konventioneller CBT durchgeführt, sondern ein Vergleich zu einer Warteliste. Eine Langzeit-Untersuchung wurde nicht durchgeführt.</p> <p>Es wurden wiederum nur subjektive Endpunkte angewendet, Fragebögen wurden von Studienassistenten an Patienten zur Selbstbeantwortung verschickt.</p> <p>Auch hier findet sich eine Kombination aus subjektiven Endpunkten mit veralteten Diagnose-Kriterien sowie fehlender Verblindung. In der Übersicht der Patienteneigenschaften fällt auf, dass ca. 20% der Patienten eine psychiatrische Nebendiagnose haben, die in den angewendeten Fukuda-Kriterien als Ausschlusskriterium für ME/CFS gilt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Janse-Studie wird aufgrund unzureichend definierter Einschluss-Kriterien (Fukuda mit gleichzeitiger psychiatrischer Diagnose), fehlender Verblindung und subjektiver Endpunkte nicht in die Evidenzkartierung einbezogen.</p> <p><u>Anmerkungen zum Chalder Fatigue Questionnaire</u></p> <p>Das Chalder Fatigue Questionnaire ist weit verbreitet. Wie bei jeder Methode, die auf subjektiven Angaben beruht, ist es auch hier schwierig, eine Relation zu objektiven Parametern herzustellen. Uns sind keine Untersuchungen bekannt, die dieses darstellen. Auffallend in der Historie der Chalder Fatigue Scale ist die Modifikation zu Beginn ihrer Entwicklung. Von den ursprünglich 14 Fragen wurden 3 eliminiert [42], die besonders eine Unterscheidung zwischen psychisch bedingtem Erschöpfungsgefühl („haben Sie das Interesse an den Dingen, die Sie gewöhnt sind, verloren?“) und tatsächlich körperlicher/kognitiver Erschöpfung ermöglichen („Beginnen Sie Dinge ohne Schwierigkeiten, aber werden Sie schwächer, wenn Sie weitermachen? Finden Sie es schwieriger, das korrekte Wort zu finden?“).</p>

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
4.4.5 S. 76 ff	<u>Anmerkungen zu den Entwürfen der Gesundheitsinformationen:</u> Die Entwürfe sind bereits fertiggestellt, obwohl die endgültige Evidenz noch nicht abschließend diskutiert ist. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Erstellung der Gesundheitsinformationen erst, wenn die endgültige Diskussion der Evidenzbewertung erfolgt ist.
5.1 S. 99	<u>Anmerkungen zu den Methoden:</u> In der ausführlichen Studienkritik (s.o.) haben wir dargestellt, dass die Datengrundlage durch erheblich Schwächen der eingeschlossenen Studien derart stark verzerrt ist, dass eine Erhebung signifikanter Ergebnisse nicht zulässig ist. Eine Meta-Analyse von Studien mit erheblichen Schwächen führt nicht zu einer validen Aussage.
5.3 5.4 5.5 5.6 S. 100ff	<u>Anmerkungen zu den Charakteristika der eingeschlossenen Studien:</u> Eine ausführliche Studienkritik findet sich auf S. 10ff dieser Stellungnahme. Die eingeschlossenen Studien weisen derart signifikante Schwächen und Verzerrungen auf, dass eine Bewertung hinsichtlich einer positiven Wirkung der jeweiligen Intervention nicht möglich ist. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Konstatierung eines „Anhaltspunktes“ für eine positive Wirkung von CBT auf der Basis einer falschen Krankheitsauffassung der Patienten sowie von GET im Rahmen einer angenommenen, aber nicht nachgewiesenen Dekonditionierung ist nicht gerechtfertigt. Es wird geschlossenfolgert, dass mit den vorliegenden Daten keine Aussagen zu diesen beiden Methoden gemacht werden können.
6 S.151ff	<u>Anmerkungen zur Diskussion/Einordnung des Arbeitsergebnisses</u> CBT: Die Einschätzung, dass bei einer chronischen, derzeit nicht heilbaren Erkrankung es ein wesentlicher Mehrwert für Betroffenen sein kann, zu einem anderen/besseren Umgang mit ihrer Situation zu finden, unterstützen wir in dem Sinne, dass damit Maßnahmen zu Coping-Strategien gemeint sind.

Kapitel/ Abschnitt (Seite) im Dokument	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Die Begründung sollte durch entsprechende Literatur belegt werden. Die Literaturstellen, die zitiert werden, müssen eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>
S. 156	<p>GET: Zur Diskussion des Nutzens von GET sei auf unsere allgemeinen Anmerkungen auf S. 4 dieser Stellungnahme verwiesen.</p> <p>Pacing: Aus unserer Sicht ist es nicht möglich, aus der PACE-Studie Ergebnisse zum Pacing zu generieren. Wir postulieren vielmehr, dass in der PACE-Studie im Gruppenvergleich der 4 Arme besonders die Adaptive Pacing Gruppe durch interventionsbedingte Negativ-Fokussierung auf Symptome bei z.B. Führung des Aktivitätstagebuchs einen entgegengesetzten Effekt erleben wie die CBT-Probanden mit ihrer Instruktion, alles Negative auszublenden und nur auf Positives zu fokussieren, bzw. die SMC-Gruppe ohne mögliche Symptomfixierung.</p> <p><u>Aus Gründen der Logik halten wir es für nicht nachvollziehbar, dass einerseits die Existenz von PEM ein grundlegendes Symptom für ME/CFS ist, andererseits jedoch die Entstehung von PEM durch Überlastung kein Problem bei Verfahren sein soll, die eine im Verlauf steigende Belastung als methodenspezifisch ansehen und empfehlen.</u></p> <p><u>Das IQWiG konstatiert, dass die Intention eines Therapieverfahrens, hier CBT, keinen Einfluss auf die Nutzenbewertung hat. Das bestreiten wir.</u> Es macht einen Unterschied, ob in einer Verhaltenstherapie die Patienten „lernen“ sollen, dass ihre Krankheit lediglich auf falschen Überzeugungen beruhe, oder ob es um Selbstfürsorge und Coping-Strategien geht. Diese Verfahren sind nicht austauschbar. Man übertrage diesen Gedankengang auf die Psycho-Onkologie.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Präzisierung des Anhaltspunktes für CBT in einen für CBT zur Krankheitsbewältigung, falls der Erkrankte dieses benötigt.</p> <p>Streichung der Empfehlung für GET.</p>
7 S. 159	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Überarbeitung des Kapitels entsprechend der Einzelkritik der Kapitel.</p>

Literaturverzeichnis

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur möglichst eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien (Volltexte) bei.

1. McEvedy, C.P. and A.W. Beard, *Royal Free epidemic of 1955: a reconsideration*. Br Med J, 1970. **1**(5687): p. 7-11.
2. National Institute for Health and Care Excellence. *Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy) / chronic fatigue syndrome: diagnosis and management*. 2021; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/resources/myalgic-encephalomyelitis-or-encephalopathychronic-fatigue-syndrome-diagnosis-and-management-pdf-66143718094021>.
3. Rollnik, J.D., [*Chronic Fatigue Syndrome: A Critical Review*]. Fortschr Neurol Psychiatr, 2017. **85**(2): p. 79-85.
4. 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.
5. Kindlon, T., *Do graded activity therapies cause harm in chronic fatigue syndrome?* J Health Psychol, 2017. **22**(9): p. 1146-1154.
6. Edwards, J., *PACE team response shows a disregard for the principles of science*. J Health Psychol, 2017. **22**(9): p. 1155-1158.
7. National Institute for Health and Care Excellence. *Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy) / chronic fatigue syndrome: diagnosis and management Appendix 3: Expert testimonies*. 2021 17.11.2022]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/evidence/appendix-3-expert-testimonies-pdf-333546588760>.
8. Pheby, D.F.H., et al., *A Literature Review of GP Knowledge and Understanding of ME/CFS: A Report from the Socioeconomic Working Group of the European Network on ME/CFS (EUROMENE)*. Medicina (Kaunas), 2020. **57**(1).
9. Nacul, L.C., et al., *Prevalence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) in three regions of England: a repeated cross-sectional study in primary care*. BMC Med, 2011. **9**: p. 91.
10. Estevez-Lopez, F., et al., *Systematic Review of the Epidemiological Burden of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Across Europe: Current Evidence and EUROMENE Research Recommendations for Epidemiology*. J Clin Med, 2020. **9**(5).
11. Lim, E.J., et al., *Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME)*. J Transl Med, 2020. **18**(1): p. 100.
12. National Institute for Health and Care Excellence. *Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy) / chronic fatigue syndrome: diagnosis and management [D] Identifying and diagnosing ME/CFS*. 2021 17.11.2022]; Available from:

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/evidence/d-identifying-and-diagnosing-mecfs-pdf-9265183025>.

13. National Institute for Health and Care Excellence. *Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy) / chronic fatigue syndrome: diagnosis and management [G] Evidence reviews for the non- pharmacological management of ME/CFS*. 2021 [17.11.2022]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/evidence/g-nonpharmacological-management-of-mecfs-pdf-9265183028>.
14. Janse, A., et al., *Efficacy of web-based cognitive-behavioural therapy for chronic fatigue syndrome: randomised controlled trial*. Br J Psychiatry, 2018. **212**(2): p. 112-118.
15. 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.
16. Geraghty, K.J., 'PACE-Gate': *When clinical trial evidence meets open data access*. J Health Psychol, 2017. **22**(9): p. 1106-1112.
17. Geraghty, K.J., *Further commentary on the PACE trial: Biased methods and unreliable outcomes*. J Health Psychol, 2017. **22**(9): p. 1209-1216.
18. Jason, L.A., *The PACE trial missteps on pacing and patient selection*. J Health Psychol, 2017. **22**(9): p. 1141-1145.
19. Kirke, K.D., *PACE investigators' response is misleading regarding patient survey results*. J Health Psychol, 2017. **22**(9): p. 1168-1176.
20. Lubet, S., *Investigator bias and the PACE trial*. J Health Psychol, 2017. **22**(9): p. 1123-1127.
21. Lubet, S., *Defense of the PACE trial is based on argumentation fallacies*. J Health Psychol, 2017. **22**(9): p. 1201-1205.
22. Marks, D.F., *Special issue on the PACE Trial*. J Health Psychol, 2017. **22**(9): p. 1103-1105.
23. Shepherd, C.B., *PACE trial claims for recovery in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome - true or false? It's time for an independent review of the methodology and results*. J Health Psychol, 2017. **22**(9): p. 1187-1191.
24. Stouten, B., *PACE-GATE: An alternative view on a study with a poor trial protocol*. J Health Psychol, 2017. **22**(9): p. 1192-1197.
25. Vink, M., *PACE trial authors continue to ignore their own null effect*. J Health Psychol, 2017. **22**(9): p. 1134-1140.
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. Wilshire, C., *The problem of bias in behavioural intervention studies: Lessons from the PACE trial*. J Health Psychol, 2017. **22**(9): p. 1128-1133.
28. White, P.D., et al., *Protocol for the PACE trial: a randomised controlled trial of adaptive pacing, cognitive behaviour therapy, and graded exercise, as supplements to standardised specialist medical care versus standardised specialist medical care alone for patients with the chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis or encephalopathy*. BMC Neurol, 2007. **7**: p. 6.

29. IOM, *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness*. 2015, Washington (DC): The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health.
30. Sunnquist, M., et al., *A Comparison of Case Definitions for Myalgic Encephalomyelitis and Chronic Fatigue Syndrome*. *J Chronic Dis Manag*, 2017. **2**(2).
31. White, P.D., et al., *Recovery from chronic fatigue syndrome after treatments given in the PACE trial*. *Psychol Med*, 2013. **43**(10): p. 2227-35.
32. Walwyn, R., et al., *A randomised trial of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): statistical analysis plan*. *Trials*, 2013. **14**: p. 386.
33. Health, W.I.o.P. *PACE Trial*. 26.11.2022]; Overview about documents with relevance to the PACE Study e.g. patients' booklets]. Available from: <https://www.qmul.ac.uk/wiph/centres/centre-for-psychiatry-and-mental-health/research/pace-trial/>.
34. Geraghty, K., M. Hann, and S. Kurtev, *Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients' reports of symptom changes following cognitive behavioural therapy, graded exercise therapy and pacing treatments: Analysis of a primary survey compared with secondary surveys*. *J Health Psychol*, 2019. **24**(10): p. 1318-1333.
35. Clark, L.V., et al., *Graded Exercise Therapy Guided Self-Help Trial for Patients with Chronic Fatigue Syndrome (GETSET): Protocol for a Randomized Controlled Trial and Interview Study*. *JMIR Res Protoc*, 2016. **5**(2): p. e70.
36. Soares-Weiser, K. *Publication of Cochrane Review: 'Exercise therapy for chronic fatigue syndrome'*. 2019; Available from: <https://www.cochrane.org/news/cfs>.
37. 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.
38. Clark, L.V., et al., *Guided graded exercise self-help plus specialist medical care versus specialist medical care alone for chronic fatigue syndrome (GETSET): a pragmatic randomised controlled trial*. *Lancet*, 2017. **390**(10092): p. 363-373.
39. Clark, L.V., et al., *Guided graded exercise self-help for chronic fatigue syndrome: Long term follow up and cost-effectiveness following the GETSET trial*. *J Psychosom Res*, 2021. **146**: p. 110484.
40. Clark, L.V., et al., *Corrigendum to "Guided graded exercise self-help for chronic fatigue syndrome: Long term follow up and cost-effectiveness following the GETSET trial" [Journal of Psychosomatic Research 146 (2021) 110484]*. *J Psychosom Res*, 2021. **148**: p. 110542.
41. Janse, A., et al., *Testing the efficacy of web-based cognitive behavioural therapy for adult patients with chronic fatigue syndrome (CBIT): study protocol for a randomized controlled trial*. *BMC Neurol*, 2015. **15**: p. 137.
42. Chalder, T., et al., *Development of a fatigue scale*. *J Psychosom Res*, 1993. **37**(2): p. 147-53.

Literatur im Volltext:

[30]