

Moeheid

H de Vries, MM Fechter, J Koehoorn,
FAP Claessen, M de Haan

Van klacht naar probleem

Moeheid is een klacht met een bij uitstek subjectief karakter. Moeheid wordt wel omschreven als: '...een overweldigend, aanhoudend gevoel van uitputting en een verminderd vermogen tot lichamelijke en geestelijke inspanning'.¹ Moeheid kent diverse schakeringen: vermoeid zijn, snel moe worden bij inspanning, algemene malaise en een gevoel van ziek-zijn. Moeheid wordt in de huisartspraktijk na hoesten en koorts het vaakst genoteerd als contactreden aan het begin van een ziekte-episode.² Moeheid is een uitermate aspecifieke klacht: er is een breed spectrum van mogelijke lichamelijke en psychische oorzaken. De diagnostiek is daarom niet gemakkelijk, temeer daar er onvoldoende gegevens bekend zijn over het beloop en de verdeling van diagnoses in eerstelijns populaties. Bij een groot deel van de patiënten is de moeheid echter niet invaliderend en van relatief korte duur.

Samenvatting

De Vries H, Fechter MM, Koehoorn J, Claessen FAP, De Haan M. Moeheid. Huisarts Wet 2002;45(1):27-31.

Naar de voorafkansen van de verschillende oorzaken van moeheid is in eerstelijns populaties weinig onderzoek verricht. Wel is het duidelijk dat naast een grote diversiteit aan somatische, psychische en sociale oorzaken een niet te verwaarlozen deel van de vermoeidheidsklachten ook na een jaar onverklaard blijft. In het diagnostisch beleid dient de arts zo veel mogelijk ruimte te geven voor overleg over specifieke hulpvragen van de zijde van de patiënt. Voorgeschiedenis en anamnese leveren de belangrijkste diagnostische informatie op bij moeheid als hoofdklacht. Vooral preëxistente chronische aandoeningen en bijkomende klachten kunnen tot verklarende diagnoses leiden. Bij patiënten ouder dan 50 jaar en bij langer dan een maand bestaande klachten kan men overwegen om een volledig lichamelijk onderzoek en een beperkt pakket eenvoudig laboratoriumonderzoek uit te voeren. Gezien de lage voorafkansen op ernstige aandoeningen is een terughoudende opstelling ten aanzien van laboratoriumonderzoek en specialistische verwijzingen gewettigd.

Afdeling Huisartsgeneeskunde, VUMC, Van der Boerhorststraat 7, 1081 BT Amsterdam: dr. H. de Vries, huisarts; M.M. Fechter en J. Koehoorn, destijds medisch student; dr. F.A.P. Claessen, internist en prof.dr. M. de Haan, hoogleraar huisartsgeneeskunde.

Correspondentie: dr. H. de Vries, e-mail: h.de_vries.gpnh@med.vu.nl

Methodologie

Elke bijdrage in de serie diagnostiek wordt volgens strikte criteria geschreven. We zochten in Medline voor de periode 1985 tot 1-10-2001 naar reviews en empirisch onderzoek met de trefwoorden: *fatigue, epidemiology, general population, primary care, diagnosis, history-taking, physical examination, laboratory tests* (inclusief equivalente termen en combinaties). Verder is gebruikgemaakt van uitkomsten van het Transitieproject.

Moeheid in de algemene bevolking

Bij navraag in West-Europese algemene populaties gaf 14-24% van de mannen en 20-38% van de vrouwen aan de afgelopen maand last gehad te hebben van moeheid.^{4,8} In vijf Engelse huisartspraktijken schreven patiënten met moeheid hun klacht meestal aan sociale factoren toe, waaronder werk, gezin en leefstijl, gevolgd door psychische problemen als angst en depressie.⁷ Lichamelijke attributies zijn: (onontdekte) kanker, operatie, een hormonale stoornis of bloedarmoede.^{7,9}

Moeheid in de huisartspraktijk

Voor moeheid geldt het zogenaamde ijsbergfenomeen in bijzondere mate. In een onderzoek onder de algemene bevolking werd gevonden dat van de 400 episoden van moeheid onder jonge vrouwen er slechts één gemeld werd bij de huisarts.¹⁰ Van alle volwassen bezoekers van het spreekuur (n=611) was in een Engelse huisartspraktijk bij navraag ruim 10% langer dan een maand vermoeid.¹¹

Met moeheid als contactreden aan het begin van een episode presenteerden zich blijkens gegevens uit het Transitieproject gemiddeld 63 mensen per 1000 van de praktijkpopulatie per jaar, vrouwen tweemaal zo vaak als mannen. Voor 75-plussers was de incidentie zelfs 126 per 1000 per jaar.¹² Bij slechts 10% bestaat over moeheid langer dan 4 weken contact met de huisarts, bij 4% langer dan 6 maanden.³

De huisarts beleeft moeheid als nieuwe klacht niet zelden als een *heart-sinker*: 'het kost vaak veel tijd en de kans is klein dat er iets wordt gevonden of dat de patiënt uiteindelijk tevreden is'.^{13,14} Bij in eerste instantie onverklaarde moeheid vermoeden artsen meestal een psychologische oorzaak, terwijl een aantal patiënten een lichamelijke kwaal vreest en zich tegen psychiatrische labels verzet.¹⁴⁻¹⁶

De kern

- ▶ Moeheid is een uitermate aspecifieke klacht met een breed spectrum van mogelijke lichamelijke en psychische oorzaken, waarvan slechts 1-3% 'ernstig' is.
- ▶ Om frustraties te voorkomen zal de arts de patiënt steeds serieus moeten nemen, bijvoorbeeld door met diagnostisch onderzoek aan te sluiten bij diens hulpvragen.
- ▶ Voorgeschiedenis en anamnese leveren bij moeheid de belangrijkste diagnostische informatie.
- ▶ Bij patiënten ouder dan 50 jaar en bij langer dan een maand bestaande klachten zijn een volledig lichamelijk onderzoek en een beperkt pakket eenvoudig laboratoriumonderzoek aangewezen.

Van probleem naar differentiële diagnose

Probleemverheldering is bij moeheid essentieel. Exploreren van de eigen ideeën van patiënten is van belang voor het diagnostisch beleid.^{14,16,17} De arts doet er goed aan om relatief veel aandacht te besteden aan de exploratie van de hulpvraag.¹⁷

In een vroeg stadium dient men na te gaan of er sprake is van fysiologische moeheid. Kenmerken hiervan zijn: een aanwijsbare relatie met belastende omstandigheden, passend bij het gewone leven en een goede reactie op rust en slaap.^{18,19} Intensieve lichamelijke inspanning, verstoorde slaap, overwerk, zwangerschap

Tabel 1 Interne en neurologische aandoeningen als oorzaak van moeheid²²

Infecties

virusinfecties zoals hepatitis, mononucleosis infectiosa
bacteriële infecties zoals tuberculose, endocarditis, ziekte van Lyme

Metabole stoornissen

hyperthyreoïdie en hypothyreoïdie
ziekte van Addison en ziekte van Cushing
hyperparathyreoïdie en andere oorzaken van hypercalciëmie
ernstige nierinsufficiëntie
ernstige leverinsufficiëntie

Hematologische en oncologische aandoeningen

ernstige anemie, lymfoproliferatieve aandoeningen
uitgezaaide carcinomen

Hart- en longziekten

terminale decompensatio cordis
chronische ernstige respiratoire insufficiëntie

Neuromusculaire aandoeningen

polymyalgia rheumatica, myasthenia gravis, polyneuropathie,
multiple sclerose, parkinsonisme

Bewijskracht

In dit artikel wordt bij een aantal belangrijke diagnostische stappen de mate van bewijskracht uitgedrukt met behulp van de volgende letters:

- E** voldoende bewijskracht
- A** aanwijzingen of indirect bewijs
- C** consensus uit richtlijnen en standaarden

en jetlag zijn voorbeelden van een fysiologische moeheid. Vervolgens wordt gezocht naar aanwijzingen voor somatische, psychische of sociale problemen als oorzaak. Somatische oorzaken vallen in eerstelijns populaties meestal (minstens 1% van de eindiagnosen) binnen één van de volgende categorieën: infectieziekten, cardiovasculaire aandoeningen, gastrointestinale aandoeningen, aandoeningen van het bewegingsapparaat, hematologische aandoeningen en hormonale stoornissen, waaronder diabetes mellitus en hypothyreoïdie.^{12,15,20} Alleen als bij een anemie Hb-waarden <6,5 mmol/l gevonden worden, is er een mogelijke relatie met de moeheid.²¹ Moeheid kan een bijwerking van een geneesmiddel zijn.^{12,15} In tabel 1 wordt een overzicht gegeven van specifieke interne en neurologische oorzaken van moeheid.²²

Van de psychische aandoeningen die zich met moeheid kunnen manifesteren, worden angststoornissen en depressie het meest frequent gezien.^{15,23-26} Bij patiënten met aanhoudende moeheid zonder lichamelijke oorzaak dient men kenmerken van een depressie na te gaan, gezien de goede medicamenteuze behandelingsmogelijkheid bij ernstiger gevallen.²⁷ Wanneer de moeheid het gevolg is van een abnormale belasting in de leefomgeving spreekt men van een (psycho)sociaal probleem. Voorbeelden zijn werkproblemen of relatie- en gezinsproblemen. In een aantal gevallen blijft de moeheid onverklaard. Onder bepaalde voorwaarden wordt dan van een chronische-vermoeidheidssyndroom (CVS) gesproken (tabel 2).²⁸

Tabel 2 Criteria chronische-vermoeidheidssyndroom²⁸

- Er zijn klachten van extreme vermoeidheid.
- De klachten bestaan ten minste zes maanden.
- Er zijn aanzienlijke beperkingen (>50%) in beroepsmatig, sociaal of persoonlijk functioneren.
- Er is geen lichamelijke verklaring gevonden bij anamnese, lichamelijk onderzoek en eenvoudig laboratoriumonderzoek.

Epidemiologie

Verdeling van oorzaken

Tabel 3 vermeldt uitkomsten van het Transitieproject wat betreft de episodegebonden eindiagnosen bij moeheid als contactredenen aan het begin van een episode.¹²

De huisartsen van het Transitieproject stelden vaker een somatische diagnose (28%) dan een psychische of sociale (samen 10%). In ander onderzoek kwam een ongeveer even hoog aandeel van beide categorieën naar voren (17% respectievelijk 16%).²⁰ Naarmate de moeheid langer duurde, was in het Transitieproject de kans groter dat er een chronische ziekte of psychosociaal probleem aan ten grondslag lag.³ Ernstige oorzaken in de zin van ernstige ontstekingsprocessen en maligniteiten bleken in het Transitieproject en andere eerstelijnspopulaties bij 1-3% van de patiënten gevonden te worden.^{15,20,23,29-31} Opvallend is het grote aandeel van onverklaarde gevallen: 38%.¹² In ander onderzoek in een eerstelijns populatie bleef zelfs 70% onverklaard na één jaar.²⁰ Van de onverklaarde episoden met moeheid werd uiteindelijk 0,5-1% als CVS gelabeld.³²

Invloed van de leeftijd

Bij patiënten jonger dan 15 jaar werd de moeheid vaker toegeschreven aan infecties (circa 35%), terwijl deze bij ouderen vaker een bijwerking van medicijnen (3%) was of een depressie als oorzaak had (4%).¹² Met name patiënten boven de 75 jaar hebben een relatief hoge voorafkans op ernstige somatische aandoeningen zoals een maligniteit.²⁹

Diagnostiek in de huisartspraktijk

Betekenis van voorgeschiedenis en context

Moeheid als gevolg van een preëxistente chronische aandoening is aannemelijk als in het verloop van de tijd de mate van moeheid een relatie vertoont met bepaalde graadmeters van de ernst van die aandoening.¹⁸ Dit geldt bijvoorbeeld voor hartfalen, diabetes mellitus, COPD en maligniteiten. Ook kan moeheid een neveneffect van de behandeling zijn, zoals bij cytostatica-kuren en radiotherapie.

Een depressie of angststoornis in de voorgeschiedenis maken een recidief daarvan als verklaring van moeheid waarschijnlijker. Moeheid wordt vaak aan (virale) infecties in de recente voorgeschiedenis toegeschreven. In een prospectief cohortonderzoek in de Engelse huisartspraktijk bleek de mediane duur van moeheid na een bovenste-luchtweginfectie drie weken en na de ziekte van Pfeiffer acht weken te bedragen.³³ De veronderstelling dat langer durende moeheid geassocieerd is met voorafgaande virale infecties wordt echter niet ondersteund door prospectief onderzoek.³⁴ Uiteraard kan moeheid wel voorkomen als symptoom bij infectieziekten met een chronisch beloop zoals tuberculose.

Anamnese

Voor de anamnese kan belangrijke aanknopingspunten voor een verklaring van de moeheid opleveren.^{17,35} Is dit niet het geval, dan is de kans gering dat er met verdergaande diagnostiek een ernstige somatische aandoening gevonden wordt.^{20,23,31,36} **A** De volgende anamnesevragen worden aanbevolen.^{17,18,23,35,37} **C** Over de voorspellende waarde ervan zijn onvoldoende onderzoeksgegevens voorhanden.

Aard. Lusteloosheid past bij depressie. Wanneer de patiënt snel

Tabel 3 Verdeling van einddiagnosen* bij moeheid/ziektegevoel als contactreden aan het begin van een episode in het Transitieproject (n=5.918 episoden)¹²

<i>Somatische diagnoses</i>	28%
infectieziekten	22%
- andere virusziekte nao	8%
- bovenste-luchtweginfectie	4%
- acute bronchitis/bronchiolitis	3%
- acute/chronische sinusitis	2%
- influenza, exclusief pneumonie	2%
- acute tonsillitis	1%
- mononucleosis infectiosa	1%
- pneumonie	1%
- otitis media acuta/myringitis	1%
ijzergebreksanemie	4%
bijwerking van geneesmiddel	2%
<i>Psychische en sociale problemen</i>	10%
psychische problemen	7%
- down/depressief gevoel	1%
- depressie	2%
- angstig/nerveus/gespannen gevoel	2%
- HVS	1%
- andere psychische stoornis	2%
sociale problemen	3%
- crisis/voorbijgaande stressreactie	2%
- problemen werksituatie	1%
<i>Fysiologisch</i>	3%
<i>Onverklaard</i>	38%

* Alleen diagnoses met een prevalentie van minstens 0,8% zijn vermeld.

moe wordt bij inspanning, is een somatische oorzaak waarschijnlijker. Echter ook patiënten met CVS klagen over een sterk beperkte inspanningstolerantie.

Intensiteit. Het gaat hierbij om de mate van belemmering in het dagelijks functioneren. Ernst en betekenis van de moeheid – leeftijd en tevoren bestaand prestatieniveau in aanmerking genomen – kunnen zo worden ingeschat. Een reductie van minstens 50% is een criterium voor het CVS.

Begin en beloop. Het is van belang te vragen hoe lang de patiënt al last heeft van moeheid, en vooral of dit korter of langer is dan zes maanden. Het laatste met name vanwege een eventueel CVS. Ook kan worden gevraagd of de moeheid plotseling of geleidelijk begon en aanvankelijk gerelateerd was aan een stressvolle levensgebeurtenis. Deze vragen kunnen de arts op het spoor van een mogelijke causale factor zetten.

In verband met een verdenking op depressie kan worden gevraagd of de patiënt 's ochtends al moe is en 's avonds minder

moe. Als de moeheid in de loop van de dag erger wordt, is dit een aanwijzing voor een somatische oorzaak.

Context. In dit kader kan de arts vragen naar de taken en dagelijkse bezigheden voor het begin van de moeheid. Ook kan hij vragen of de patiënt voldoende slaap en ontspanning heeft, hoe hij zich voedt en of praktische en emotionele steun beschikbaar is. Met deze vragen gaat men fysieke, mentale en emotionele belasting en gebruikelijke belastbaarheid na om af te wegen of de moeheid als een fysiologisch verschijnsel dan wel als uiting van psychosociale problematiek te duiden is.

Beïnvloedende factoren. Hierbij valt te denken aan omstandigheden die de moeheid verergeren of verminderen, zoals het gebruik van (nieuwe) medicijnen en van alcohol.

Bijkomende klachten. Eventuele bijkomende klachten kunnen van doorslaggevend belang zijn als uitgangspunt voor meer gerichte diagnostiek.

Zo is het raadzaam te vragen naar koorts, nachtzweeten, verminderde eetlust, pijn, vermagering en veranderd defecatiepatroon.¹⁷ Deze vragen zijn gericht op het uitsluiten van infecties en maligniteiten.

Dyspnée d'effort, nachtelijke dyspnoe en oedemen passen bij hartfalen. Proximale spierpijn of -stijfheid wijst op een polymyalgia rheumatica.

Dorst en veel plassen kunnen op een diabetes mellitus wijzen. Bij gejaagdheid, hartkloppingen en vermagering valt te denken aan een hyperthyreoïdie. Met het oog op mogelijke psychische oorzaken vraagt men naar een sombere stemming en gewichtsverlies. Dit kan passen bij depressie. Hartkloppingen of gejaagdheid kunnen duiden op een angststoornis of hyperthyreoïdie.

Als de anamnese geen aanknopingspunten voor een verklaring geeft, kunnen een heteroanamnese en een 'moeheidsgedagboek' aanvullende informatie opleveren over het dagelijks functioneren, over factoren die de klacht beïnvloeden en over bijkomende klachten.

Lichamelijk onderzoek

Het uitvoeren van gericht lichamelijk onderzoek op geleide van anamnestiche bevindingen ligt voor de hand.³⁸ De 'opbrengst' van een algeheel lichamelijk onderzoek is overigens betrekkelijk gering. **A** Bij 100 volwassenen, verwezen in verband met moeheid die minstens één maand bestaat als hoofdklacht, leverde een volledig lichamelijk onderzoek bij slechts twee gevallen een bijdrage aan de diagnose.³¹ Voordelen van een algeheel lichamelijk onderzoek zijn dat het bijdraagt aan de zekerheid van arts en patiënt over de afwezigheid van belangrijke somatische aandoeningen, dat het eenvoudig uitvoerbaar is door elke algemeen arts en dat het goedkoop is en mogelijk ingrijpender diagnostiek voorkomt. Het versterkt bovendien het gevoel van de patiënt serieus genomen te worden.³⁵ Zeker bij patiënten boven de 50 jaar die relatief weinig klachten bij somatische ziekten kunnen hebben ('symptoomverarming') en bij wie de voorafkans op somatische kwalen veel hoger is, is lichamelijk onderzoek zinvol.³⁹

Aanvullend onderzoek

Bevindingen bij anamnese of lichamelijk onderzoek of een expliciet verzoek van de patiënt kunnen reden zijn voor het (laten) doen van gericht bloedonderzoek. Bij onderzoek naar de waarde van screenend laboratoriumonderzoek bij moeheidklachten in eerstelijns populaties bleek dit in slechts 2-11% bij te dragen aan het stellen van een somatische diagnose.^{20,23,31,37,40} **A** Dit was vaker het geval bij ouderen.⁴⁰ In een recent Nederlands overzichtsartikel over het beleid bij onverklaarde moeheid wordt voorgesteld om beperkt laboratoriumonderzoek te verrichten bij ouderen en alle patiënten bij wie de moeheid langer dan één maand bestaat, omdat in beide gevallen de voorafkans op somatische aandoeningen toeneemt.²⁸ **C** Dit beleid stemt overeen met de aanbevelingen van de NHG-Standaard Bloedonderzoek.⁴¹ Als beperkt pakket wordt in de standaard voorgesteld: BSE, Hb, glucose en TSH (indien afwijkend dan ook vrij-T4). Urineonderzoek op nitriet, leukocyten en erythrocyten is vooral bij ouderen zinvol om overigens asymptomatische chronische urineweginfecties op te sporen.²⁹ Gezien de lage prevalentie van lever- en nieraandoeningen – zelfs bij patiënten met moeheid als hoofdklacht – zijn daarop gerichte tests niet zinvol.¹²

Specialistisch onderzoek

Verwijzingen naar een medisch specialist vinden plaats bij 3% van de episoden met moeheid als contactreden. Op de polikliniek Inwendige Geneeskunde werd moeheid als hoofdklacht bij 6% van de nieuwe patiënten gevonden.⁴³ Nadelen van verwijzing zijn: bevestiging van de overtuiging van de patiënt dat er een somatische oorzaak voor de klachten te vinden is, onnodige druk op schaarse tweedelijnsvoorzieningen en het risico op vals-positieve bevindingen. Voor het stellen van de diagnose CVS levert verwijzing extra onderbouwing als zich problemen voordoen rond arbeidsongeschiktheid.

Literatuur

- 1 NANDA. Fatigue. In: MacFarland G, MacFarlane E. Nursing diagnosis and intervention, 2nd ed. St. Lewis: Mosby, 1993:288-92.
- 2 Lamberts H. In het huis van de huisarts. Verslag van het Transitieproject. Lelystad: Meditekst, 1991.
- 3 Kenter EGH, Okkes IM. Prevalentie en behandeling van vermoeide patiënten in de huisartspraktijk; gegevens uit het Transitieproject. Ned Tijdschr Geneesk 1999;143:796-801.
- 4 Chen MK. The epidemiology of self-perceived fatigue among adults. Prevent Med 1986;15:74-81.
- 5 Bensing JM, Schreurs K. Sekseverschillen bij moeheid. Huisarts Wet 1995;138:412-21.
- 6 Foets M, Sixma H. Basisrapport gezondheid en gezondheidsgedrag in de praktijkpopulatie. Een nationale studie van ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. Utrecht: NIVEL, 1991.
- 7 Pawlikowska T, Chalder T, Hirsch SR, Wallace P, Wright DJM, Wessely SC. Population based study of fatigue and psychological distress. BMJ 1994;308:763-66.
- 8 Rijken PM, Van der Velden J, Dekker J, Bensing JM. Moeheid en het chronisch vermoeidheidssyndroom. Utrecht: NIVEL, 1996.
- 9 Bleijenberg G. Attributies en chronische vermoeidheid. Ned Tijdschr Geneesk 1997;141:1510-2.
- 10 Morrel DC, Wale CJ. Symptoms perceived and recorded by patients. J R C Gen Pract 1976;26:192-9.
- 11 David A, Pelosi A, McDonald E, Stephens D, Ledger D, Rathbone R,

- et al.. Tired, weak, or in need of rest: fatigue among general practice attenders. *BMJ* 1990;301:1199-202.
- 12 Okkes IM, Oskam SK, Lamberts H. Van klacht naar diagnose. *Episodegevens uit de huisartspraktijk*. Bussum: Coutinho, 1998.
 - 13 Ellis J. Symptoms that can depress the doctor but should not. *Malaise and fatigue*. *Br J Hosp Med* 1984;32:312-4.
 - 14 Ridsdale L, Evans A, Jerrett W, Mandalia S, Osler K, Vora H. Patients who consult with tiredness: frequency of consultation, perceived causes of tiredness and its association with psychological distress. *Br J Gen Practice* 1994;44:413-6.
 - 15 Kirk J, Douglass R, Nelson E, Jaffe J, Lopez A, Ohler J, et al. Chief complaint of fatigue: a prospective study. *J Fam Pract* 1990;30:33-41.
 - 16 Matthews DA, Manu P, Lane TJDA. Evaluation and management of patients with chronic fatigue. *American Journal of the Medical Sciences* 1991;302:269-77.
 - 17 Zaat JOM, De Haan M, Claessen FAP. *Huisarts en moeheid*. Maarssen: Elsevier/Bunge, 1998.
 - 18 Solberg LI. Lassitude. A primary care evaluation. *JAMA* 1984;251:3273-6.
 - 19 Bates B, Bickley LS, Hoekelman RA. *A guide to physical examination and history taking*. Philadelphia: Lippincott, 1995.
 - 20 Knottnerus JA, Starmans R, Vissers A. Diagnostische conclusies van de huisarts naar aanleiding van onverklaarde moeheid. *Huisarts Wet* 1987;30:9-12.
 - 21 Hjelm M, Wadman B. Clinical symptoms, haemoglobin concentrations and erythrocyte biochemistry. *Clin Haematol* 1974;3:689-703.
 - 22 Van der Meer J, Van 't Laar A. *Anamnese en lichamelijk onderzoek*. Utrecht: Bunge, 1997.
 - 23 Kroenke K, Wood DR, Mangelsdorff D, Meier NJ, Powell JB. Chronic fatigue in primary care. Prevalence, patient characteristics and outcome. *JAMA* 1988;260:929-34.
 - 24 Elnicki DM, Shockcor WT, Brick JE. Evaluating the complaint of fatigue in primary care: diagnoses and outcomes. *Am J Med* 1992;93:303-6.
 - 25 Cathebras PJ, Robbins JM, Kirmayer LJ, Hayton BC. Fatigue in primary care. Prevalence, psychiatric comorbidity, illness behavior and outcome. *J Gen Int Med* 1992;7:276-86.
 - 26 Hickie IB, Hooker AW, Hadzi-Pavlovic D, Bennett BK, Wilson AJ, Lloyd AR. Fatigue in selected primary care settings: sociodemographic and psychiatric correlates. *Med J Austr* 1996;164:585-8.
 - 27 Van Marwijk HWJ, Grundmeijer HGLM, Brueren MM, Sigling HO, Stolk J, Van Gelderen MG, et al. NHG-Standaard *Depressie*. Huisarts Wet 1994;37:482-90.
 - 28 Van der Meer JWM, Rijken PM, Bleijenberg G, Thomas S, Hinloopen RJ, Bensing JM. Aanwijzingen voor het beleid bij langdurige lichamelijke onverklaarde moeheidsklachten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:1516-19.
 - 29 Van Weert HCPM, Grundmeijer HGLM. Vage klachten in de huisartspraktijk: epidemiologie en beleid. *Bijblijven* 1993;9:38-42.
 - 30 Sugarman JR, Berg AO. Evaluation of fatigue in a family practice. *J Fam Pract* 1984;19:643-7.
 - 31 Lane TJ, Matthews DA, Manu P. The low yield of physical examinations and laboratory investigations of patients with chronic fatigue. *Am J Med Sci* 1990;299:313-18.
 - 32 Bazelmans E, Vercoulen JHMM, Swanink CMA, Fennis JFM, Galama JMD, Van Weel C, et al. Chronic fatigue syndrome and primary fibromyalgia syndrome as recognized by GPs. *Fam Pract* 1999;16:602-4.
 - 33 White PD, Thomas JM, Amess J, Crawford DH, Grover SA, Kangro HO, et al. Incidence, risk and prognosis of acute and chronic fatigue syndromes and psychiatric disorders after glandular fever. *Br J Psychiatry* 1998;173:475-81.
 - 34 Wessely S, Chalder T, Hirsch S, Wallace P, Pawlikowska T, Wallace P, Wright D. Postinfectious fatigue: a prospective cohort study in primary care. *Lancet* 1995;345:1333-8.
 - 35 Ruffin MT 4th, Cohen M. Evaluation and management of fatigue [review]. *Am Fam Physician* 1994;50:625-34.
 - 36 Katerndahl DA. Differentiation of physical and psychological fatigue. *Fam Pract Res J* 1993;13:81-91.
 - 37 Valdin A, Steinhart S, Feldman E. Usefulness of a standard battery of laboratory tests in investigating chronic fatigue in adults. *Family Practice* 1989;6:286-91.
 - 38 Grundmeijer HGLM, Reenders K, Rutten, GEHM, redactie. *Het geneeskundig proces, van klacht naar therapie*. Maarssen: Elsevier/Bunge, 1999.
 - 39 Eulderink F, Heeren TJ, Knook DL, Ligthart GJ. *Inleiding gerontologie en geriatrie*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum, 1993.
 - 40 Ridsdale L, Evans A, Jerrett W, Mandalia S, Osler K, Vora H. Patients with fatigue in general practice: a prospective study. *BMJ* 1993;307:103-6.
 - 41 Dinant GJ, Van Wijk MAM, Janssens HJEM, Somford RG, De Jager CJ, Beusmans GHM, et al. NHG-Standaard *Bloedonderzoek*. Algemene principes en uitvoering in eigen beheer. In: Thomas S, Geijer RMM, Van der Laan JR, Wiersma Tj, redactie. *NHG-Standaarden voor de huisarts II*. Utrecht: Bunge, 1996:84-93.
 - 42 Grundmeijer HGLM, Van Weert HCPM. *Patiënt, huisarts en internist* [Dissertatie]. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, 1992.