

Ontstaan en voortduren van fibromyalgie

No. 2024/05A1, Den Haag, 19 maart 2024

Achtergronddocument bij:

Fibromyalgie

2024/05, Den Haag, 19 maart 2024



Inhoud

1	Inleiding	3
2	Mogelijke mechanismen en factoren	4
2.1	Centrale sensitisatie.....	4
2.2	Veranderingen in de HPA-as en het autonome zenuwstelsel.....	5
2.3	(Neuro)Inflammatie en auto-immuniteit	5
2.4	Dunnevezelpathologie	6
2.5	Veranderingen in het microbioom van de darm en in spieren.....	6
2.6	Genetische factoren.....	6
2.7	Omgevingsfactoren en het doormaken van infectieziekten	7
2.8	Psychosociale factoren	7
2.9	Obesitas, slaapproblemen en fysieke inactiviteit	8
	Literatuur	9

1 Inleiding

In de wetenschappelijke literatuur worden verschillende mechanismen en factoren beschreven die mogelijk een rol spelen bij het ontstaan en voortduren van fibromyalgie. In dit achtergronddocument gaat de commissie in op die mechanismen en factoren die frequent naar voren komen in de wetenschappelijke literatuur.

Oorzaak of gevolg?

De commissie benadrukt dat het theoretische modellen betreft en dat van geen van de beschreven mechanismen en factoren vaststaat dat het een oorzaak is van (het voortduren van) fibromyalgie. Verschillende mechanismen en factoren zouden ook een *gevolg* kunnen zijn van fibromyalgie. Naar alle waarschijnlijkheid is er zowel bij het ontstaan van fibromyalgie als gedurende het verdere beloop sprake van een dynamisch en complex samenspel van (biopsychosociale) mechanismen en factoren waarbij de diverse mechanismen, factoren én manifestaties van fibromyalgie met elkaar kunnen samenhangen en elkaar onderling kunnen beïnvloeden. Dit proces kan verschillen tussen individuen.¹

Methodologische beperkingen

Ook het feit dat het onderzoek naar mogelijk bijdragende mechanismen en factoren vaak methodologische beperkingen vertoont, draagt bij aan onduidelijkheid over de mate waarin de mechanismen en factoren oorzakelijk zijn gerelateerd aan fibromyalgie. Dit gaat om beperkingen als een cross-sectionele onderzoeksopzet (dat wil zeggen dat gegevens uitsluitend op één moment in de tijd zijn verzameld) en/of onvoldoende correctie voor mogelijk verstorende variabelen.¹ Daarbij komt dat beschikbaar onderzoek nog overwegend een lineaire, monocausale insteek heeft, waarbij veelal gekeken wordt naar een verband met één mogelijk verklarend mechanisme of één mogelijke verklarende factor. Inzicht in hoe de verschillende mechanismen, factoren en manifestaties zich onderling en tot elkaar (kunnen) verhouden is daardoor nog beperkt.

Inconsistente resultaten

Tot slot merkt de commissie op dat voor diverse onderzochte mechanismen en factoren inconsistente resultaten beschreven worden en dat geen van de mogelijke mechanismen en factoren uniek zijn voor fibromyalgie; ze zijn ook met andere gezondheidsproblemen in verband gebracht.

2 Mogelijke mechanismen en factoren

2.1 Centrale sensitisatie

De huidig dominante theorie ten aanzien van het ontstaan en voortduren van pijn bij mensen met fibromyalgie is dat dit voortkomt uit centrale sensitisatie. Centrale sensitisatie verwijst naar het fenomeen van versterkte prikkeloverdracht door veranderingen in het centrale zenuwstelsel, waardoor pijnovergevoeligheid kan ontstaan. Het manifesteert zich als hyperalgesie (een verhoogde gevoeligheid voor pijnlijke prikkels) en allodynie (voelen van pijn bij prikkels die gewoonlijk niet pijnlijk zijn).^{2,3} Ook wijdverspreide pijn is kenmerkend voor centrale sensitisatie.^{4,5} Daarnaast kunnen ook sommige andere klachten die bij fibromyalgie optreden, zoals vermoeidheid en overgevoeligheid voor prikkels als geluiden, licht of geuren, mogelijk met het centrale sensitisatie model verklaard worden.³⁻⁸

Centrale sensitisatie als verklaring voor het ontstaan en voortduren van pijn is de laatste jaren veelvuldig onderzocht in verschillende onderzoeken bij diverse gezondheidsproblemen. Kennis over centrale sensitisatie heeft geleid tot een paradigmaverschuiving in het verklaren van het ontstaan en voortduren van pijn, als ook in de behandeling ervan.⁷ De processen die ten grondslag liggen aan centrale sensitisatie zijn nog niet volledig begrepen. Versterkte prikkelverwerking van centrale neuronen en verminderde centrale pijnremmende mechanismen spelen hierbij een rol.^{2,9}

Bevindingen van verschillende vormen van beeldvormend hersenonderzoek bieden ondersteuning voor de theorie van centrale sensitisatie. Dit gaat om structurele, neurochemische en functionele veranderingen in pijngerelateerde hersengebieden.⁴

Gedacht wordt dat zowel biologische als psychosociale factoren het proces van centrale sensitisatie kunnen beïnvloeden.^{6,10} Wat biologische factoren betreft zou bijvoorbeeld voortdurende perifere nociceptieve input als gevolg van andere gezondheidsproblemen centrale sensitisatie in de hand kunnen werken.^{10,11} Voortdurende perifere nociceptieve input wil zeggen dat er sprake is van een voortdurende input van prikkels richting het centrale zenuwstelsel vanuit weefselschade die zich buiten het centrale zenuwstelsel bevindt. Dit zou kunnen verklaren waarom uit verschillende onderzoeken naar voren komt dat de prevalentie van fibromyalgie hoger is bij mensen met reumatische gezondheidsproblemen, zoals reumatoïde artritis, dan in de algemene bevolking.¹²⁻¹⁶

2.2 Veranderingen in de HPA-as en het autonome zenuwstelsel

Ook is onderzoek gedaan naar veranderingen in twee stress-systemen van het lichaam: de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as (HPA-as) en het autonome zenuwstelsel. In beide systemen zijn veranderingen gevonden bij mensen met fibromyalgie, maar de bevindingen uit onderzoeken lopen uiteen.^{3,4,17-22}

In een meta-analyse uit 2023 zijn de niveaus van verschillende hormonen gerelateerd aan de HPA-as (cortisol, adrenocorticotrop hormoon (ACTH), corticotropin-releasing hormoon (CRH)) en het autonome zenuwstelsel (adrenaline, noradrenaline) vergeleken tussen mensen met fibromyalgie en gezonde controlepersonen. In de meta-analyse werd geen bewijs gevonden voor een consistent patroon van ontregeling van de HPA-as bij mensen met fibromyalgie. Er werd geen statistisch significant verschil gevonden in de niveaus van CRH, ACTH, cortisol gemeten in het bloed, cortisol gemeten in de ochtend en adrenaline. Wel werden aanwijzingen gevonden voor lagere niveaus van cortisol in het speeksel en de urine en een hoger niveau van noradrenaline in het bloed bij mensen met fibromyalgie. Er was sprake van grote heterogeniteit tussen de onderzoeken en in verschillende analyses waren er aanwijzingen voor publicatiebias.²⁰

Wat betreft het autonome zenuwstelsel zijn onder andere een (basale) sympathische hyperactiviteit en een afgevlakte autonome respons op stressoren bevindingen die vaker naar voren komen in onderzoeken bij mensen met fibromyalgie.^{18,21,22}

Zowel voor veranderingen in de HPA-as als het autonome zenuwstelsel is niet zeker of deze een oorzaak zijn van fibromyalgie. De veranderingen zouden bijvoorbeeld ook gevolg kunnen zijn van pijn bij fibromyalgie, of van bijkomende verschijnselen zoals functionele achteruitgang.^{3,4,18,21} Het onderzoek vertoont daarnaast vaak methodologische beperkingen, zoals onvoldoende correctie voor mogelijk versturende variabelen.^{3,4}

2.3 (Neuro)Inflammatie en auto-immuniteit

Ook zijn veranderingen beschreven die aanwijzingen bieden voor (neuro)inflammatie. Dit gaat onder andere om verschillen die zijn gevonden tussen mensen met fibromyalgie en gezonde controlepersonen in de niveaus van anti-inflammatoire en pro-inflammatoire markers in het bloed en hersenvocht.^{3,17,23-29} Ook de resultaten van (kleine) onderzoeken waarin gebruik gemaakt werd van positronemissietomografie (PET, een vorm van nucleair beeldvormend onderzoek) wijzen in de richting van neuroinflammatie.^{30,31} Bevindingen op het gebied van inflammatie zijn niet altijd consistent^{3,17} en het is niet duidelijk of de gevonden verschillen daadwerkelijk oorzakelijk gerelateerd zijn aan fibromyalgie. Zo kunnen bijvoorbeeld slaapproblemen

bij fibromyalgie van invloed zijn op de niveaus van pro-inflammatoire markers.^{17,24} Ook vertonen de onderzoeken vaak methodologische beperkingen, zoals onvoldoende correctie voor mogelijk verstorende variabelen.³

In de wetenschappelijke literatuur wordt door sommige auteurs een mogelijke rol van auto-immuniteit benoemd. Dit is onder andere gebaseerd op de detectie van bepaalde auto-antistoffen bij een deel van de mensen met fibromyalgie en op bevindingen uit dierexperimenteel onderzoek.³²⁻³⁵ Andere auteurs weerspreken juist een mogelijke rol van auto-immuniteit.³⁵

2.4 Dunnevezelpathologie

Bij dunnevezelpathologie is er sprake van veranderingen van de perifere dunne zenuwvezels. Dit kan op verschillende manieren beoordeeld worden. Een van de methoden betreft het meten van de dichtheid van de zenuwvezels in de huid via een huidbiopt. Een verminderde dichtheid is passend bij dunnevezelpathologie.³⁶ Verschillende onderzoeken tonen dunnevezelpathologie aan bij mensen met fibromyalgie. In twee meta-analyses (van onderzoeken waarin verschillende beoordelingsmethoden werden gehanteerd) werd een gepoolde prevalentie van ongeveer 50% van dunnevezelpathologie gevonden.^{37,38} In de wetenschappelijke literatuur bestaat controverse over de betekenis van dunnevezelpathologie bij mensen met fibromyalgie. Een van de vragen daarbij is of dunnevezelpathologie niet een gevolg is van veranderingen in het centrale zenuwstelsel.^{3,37,39-41}

2.5 Veranderingen in het microbioom van de darm en in spieren

Er is sprake van een complexe wisselwerking tussen de darm en de hersenen, de zogenaamde darm-hersenen-as.⁴² In de wetenschappelijke literatuur staat voor uiteenlopende gezondheidsproblemen de mogelijke rol van het microbioom in de darm in de belangstelling.^{43,44} Ook voor fibromyalgie zijn er verbanden gevonden met veranderingen in het microbioom.^{3,6,45-48} Niet zeker is echter of deze veranderingen oorzaak of bijvoorbeeld gevolg zijn van fibromyalgie.^{6,48}

Wat betreft spieren: bij mensen met fibromyalgie zijn veranderingen beschreven in zowel de structuur, de functie als het metabolisme van spieren. Ook op dit gebied zijn inconsistente bevindingen gerapporteerd en is de betekenis van de bevindingen niet duidelijk.^{3,17}

2.6 Genetische factoren

Aanwijzingen voor een genetische aanleg voor fibromyalgie komen onder andere uit familiestudies, waarin een familiare clustering van fibromyalgie wordt gezien, en uit

tweelingonderzoek.^{3,49-53} Volgens de huidige inzichten is er niet één specifiek gen verantwoordelijk voor het ontstaan van fibromyalgie, maar zouden bepaalde veranderingen in genen (polymorfismen) mogelijk kunnen zorgen voor een verhoogde genetische kwetsbaarheid.⁵⁴ Hoewel ook inconsistente resultaten zijn beschreven, zijn er onder meer verbanden gevonden met genetische polymorfismen die betrokken zijn bij serotonerge, catecholaminerge, dopaminerge, glutamaterge, canabinoïderge en adrenerge systemen.^{3,17,50,54-56} De meeste geïdentificeerde polymorfismen hangen samen met neurotransmitters en receptoren die in staat zijn om diverse beschreven mechanismen achter het ontstaan en voortduren van fibromyalgie te beïnvloeden, waaronder de regulatie van pijn.^{1,3} De commissie merkt op dat de precieze betekenis van de bevindingen niet duidelijk is en dat deze niet kenmerkend zijn voor de hele groep van mensen met fibromyalgie.

Er zijn ook aanwijzingen voor gen-omgevingsinteracties, waarbij omgevingsfactoren epigenetisch zouden kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van fibromyalgie.^{54,55,57} Ook op het gebied van epigenetica zijn inconsistente resultaten beschreven en kent het onderzoek vaak methodologische beperkingen. Zo gaat het veelal om onderzoeken van kleine omvang en met een cross-sectionele onderzoeksopzet.^{55,57}

2.7 Omgevingsfactoren en het doormaken van infectieziekten

Verschillende omgevingsfactoren zijn in verband gebracht met het ontstaan van fibromyalgie. Dit betreft onder andere het doormaken van een fysiek trauma, zoals een verkeersongeluk,^{58,59} en (vroegkinderlijke) blootstelling aan traumatische en stressvolle levensgebeurtenissen.^{3,58-61} Onderzoeken kennen echter vaak methodologische beperkingen, zoals een cross-sectionele of retrospectieve onderzoeksopzet en het gebruikmaken van zelfrapportage voor het vaststellen van de gebeurtenissen in het verleden.^{3,58,60,61} Ook is het doormaken van bepaalde infectieziekten in verband gebracht met fibromyalgie.^{17,62-65} Veelal gaat het om verhoogde prevalenties van fibromyalgie bij mensen met een infectie, waarbij onderbouwing vanuit prospectieve onderzoeken met een controlegroep ontbreekt. Ook zijn voor verschillende pathogenen inconsistente resultaten beschreven.¹⁷

2.8 Psychosociale factoren

Uit diverse onderzoeken bij mensen met fibromyalgie komt naar voren dat psychosociale factoren (zoals gedachten, emoties, gedrag en mate van sociale steun) samenhangen met pijn en andere klachten.^{1,3} Zo kunnen bijvoorbeeld negatieve gedachten als catastroferen (piekeren, hulpeloos zijn en het allerergste verwachten) mogelijk een negatieve invloed hebben op pijn. Ook een verhoogde aandacht voor klachten zou de pijn en andere klachten negatief kunnen beïnvloeden.

Met pijn samenhangende emoties, zoals angst of depressie en verminderde vaardigheden om met emoties om te gaan, kunnen mogelijk de pijn versterken of aanleiding geven tot gedrag dat een negatieve invloed heeft op pijn (zoals vermijden).³

Op sociaal gebied geldt dat mensen met fibromyalgie eenzaamheid, verminderde sociale steun en onbegrip vanuit hun omgeving kunnen ervaren. Verschillende vormen van sociale 'disconnectie' zijn in verband gebracht met pijn(gevoeligheid) en andere negatieve gezondheidsuitkomsten.^{1,3} Pijn en de andere klachten bij fibromyalgie kunnen op hun beurt weer het psychosociale welzijn negatief beïnvloeden.⁶⁶

2.9 Obesitas, slaapproblemen en fysieke inactiviteit

Ook obesitas, slaapproblemen en fysieke inactiviteit hangen samen met fibromyalgie. De precieze rol van deze factoren (afzonderlijk en ten opzichte van elkaar) is ook hier niet duidelijk. Deze factoren zouden kunnen bijdragen aan het ontstaan van fibromyalgie, aan het aanhouden of verergeren van de klachten, en/of het gevolg kunnen zijn van fibromyalgie.^{1,3,67-69}

Literatuur

- 1 Pinto AM, Geenen R, Wager TD, Lumley MA, Häuser W, Kosek E, et al. *Emotion regulation and the salience network: a hypothetical integrative model of fibromyalgia*. *Nat Rev Rheumatol* 2023; 19(1): 44-60.
- 2 Woolf CJ. *Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain*. *Pain* 2011; 152(3 Suppl): S2-S15.
- 3 Pinto AM, Luís M, Geenen R, Palavra F, Lumley MA, Ablin JN, et al. *Neurophysiological and psychosocial mechanisms of fibromyalgia: a comprehensive review and call for an integrative model*. *Neurosci Biobehav Rev* 2023; 151: 105235.
- 4 Harte SE, Harris RE, Clauw DJ. *The neurobiology of central sensitization*. *J Appl Biobehav Res* 2018; 23(2): e12137.
- 5 Sluka KA, Clauw DJ. *Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain*. *Neuroscience* 2016; 338: 114-129.
- 6 Ghavidel-Parsa B, Bidari A. *The crosstalk of the pathophysiologic models in fibromyalgia*. *Clin Rheumatol* 2023; 42(12): 3177-3187
- 7 Nijs J, George SZ, Clauw DJ, Fernández-de-las-Peñas C, Kosek E, Ickmans K, et al. *Central sensitisation in chronic pain conditions: latest discoveries and their potential for precision medicine*. *Lancet Rheumatol* 2021; 3(5): e383-e392.
- 8 Nijs J, Malfliet A, Nishigami T. *Nociceptive pain and central sensitization in patients with chronic pain conditions: a terminology update for clinicians*. *Braz J Phys Ther* 2023; 27(3): 100518.
- 9 Clauw DJ, Arnold LM, McCarberg BH, FibroCollaborative. *The science of fibromyalgia*. *Mayo Clin Proc* 2011; 86(9): 907-911.
- 10 Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Marotto D, Atzeni F. *Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment*. *Nat Rev Rheumatol* 2020; 16(11): 645-660.
- 11 Häuser W, Ablin J, Fitzcharles MA, Littlejohn G, Luciano JV, Usui C, et al. *Fibromyalgia*. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15022.
- 12 Kocyigit BF, Akyol A. *Coexistence of fibromyalgia syndrome and inflammatory rheumatic diseases, and autonomic cardiovascular system involvement in fibromyalgia syndrome*. *Clin Rheumatol* 2023; 42(3): 645-652.
- 13 Zhao SS, Duffield SJ, Goodson NJ. *The prevalence and impact of comorbid fibromyalgia in inflammatory arthritis*. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2019; 33(3): 101423.
- 14 Duffield SJ, Miller N, Zhao S, Goodson NJ. *Concomitant fibromyalgia complicating chronic inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis*. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57(8): 1453-1460.
- 15 Coskun Benlidayi I. *Fibromyalgia interferes with disease activity and biological therapy response in inflammatory rheumatic diseases*. *Rheumatol Int* 2020; 40(6): 849-858.

- 16 Minhas D, Murphy A, Clauw DJ. *Fibromyalgia and centralized pain in the rheumatoid arthritis patient*. *Curr Opin Rheumatol* 2023; 35(3): 170-174.
- 17 Borchers AT, Gershwin ME. *Fibromyalgia: a critical and comprehensive review*. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015; 49(2): 100-151.
- 18 Geenen R, Bijlsma JW. *Deviations in the endocrine system and brain of patients with fibromyalgia: cause or consequence of pain and associated features?* *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1193: 98-110.
- 19 Tak LM, Cleare AJ, Ormel J, Manoharan A, Kok IC, Wessely S, et al. *Meta-analysis and meta-regression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in functional somatic disorders*. *Biol Psychol* 2011; 87(2): 183-194.
- 20 Beiner E, Lucas V, Reichert J, Buhai DV, Jesinghaus M, Vock S, et al. *Stress biomarkers in individuals with fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis*. *Pain* 2023; 164(7): 1416-1427.
- 21 Adler GK, Geenen R. *Hypothalamic-pituitary-adrenal and autonomic nervous system functioning in fibromyalgia*. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31(1): 187-202, xi.
- 22 Meeus M, Goubert D, De Backer F, Struyf F, Hermans L, Coppieters I, et al. *Heart rate variability in patients with fibromyalgia and patients with chronic fatigue syndrome: a systematic review*. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 43(2): 279-287.
- 23 Andrés-Rodríguez L, Borràs X, Feliu-Soler A, Pérez-Aranda A, Angarita-Osorio N, Moreno-Peral P, et al. *Peripheral immune aberrations in fibromyalgia: a systematic review, meta-analysis and meta-regression*. *Brain Behav Immun* 2020; 87: 881-889.
- 24 Bäckryd E, Tanum L, Lind AL, Larsson A, Gordh T. *Evidence of both systemic inflammation and neuroinflammation in fibromyalgia patients, as assessed by a multiplex protein panel applied to the cerebrospinal fluid and to plasma*. *J Pain Res* 2017; 10: 515-525.
- 25 Kadetoff D, Lampa J, Westman M, Andersson M, Kosek E. *Evidence of central inflammation in fibromyalgia-increased cerebrospinal fluid interleukin-8 levels*. *J Neuroimmunol* 2012; 242(1-2): 33-38.
- 26 O'Mahony LF, Srivastava A, Mehta P, Ciurtin C. *Is fibromyalgia associated with a unique cytokine profile? A systematic review and meta-analysis*. *Rheumatology (Oxford)* 2021; 60(6): 2602-2614.
- 27 Littlejohn G, Guymer E. *Neurogenic inflammation in fibromyalgia*. *Semin Immunopathol* 2018; 40(3): 291-300.
- 28 Kumbhare D, Hassan S, Diep D, Duarte FCK, Hung J, Damodara S, et al. *Potential role of blood biomarkers in patients with fibromyalgia: a systematic review with meta-analysis*. *Pain* 2022; 163(7): 1232-1253.
- 29 Üçeyler N, Häuser W, Sommer C. *Systematic review with meta-analysis: cytokines in fibromyalgia syndrome*. *BMC Musculoskelet Disord* 2011; 12: 245.
- 30 Albrecht DS, Forsberg A, Sandström A, Bergan C, Kadetoff D, Protsenko E, et al. *Brain glial activation in fibromyalgia - A multi-site positron emission tomography investigation*. *Brain Behav Immun* 2019; 75: 72-83.

- 31 Mueller C, Fang YD, Jones C, McConathy JE, Raman F, Lapi SE, et al. *Evidence of neuroinflammation in fibromyalgia syndrome: a [18F]DPA-714 positron emission tomography study*. Pain 2023; 164(10): 2285-2295.
- 32 Martínez-Lavín M. *Is fibromyalgia an autoimmune illness?* Clin Rheumatol 2021; 40(10): 3865-3866.
- 33 Ryabkova VA, Churilov LP, Shoenfeld Y. *Neuroimmunology: what role for autoimmunity, neuroinflammation, and small fiber neuropathy in fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and adverse events after human papillomavirus vaccination?* Int J Mol Sci 2019; 20(20): 5164.
- 34 Goebel A, Andersson D, Helyes Z, Clark JD, Dulake D, Svensson C. *The autoimmune aetiology of unexplained chronic pain*. Autoimmun Rev 2022; 21(3): 103015.
- 35 Clauw D, Sarzi-Puttini P, Pellegrino G, Shoenfeld Y. *Is fibromyalgia an autoimmune disorder?* Autoimmun Rev 2023: 103424.
- 36 Terkelsen AJ, Karlsson P, Lauria G, Freeman R, Finnerup NB, Jensen TS. *The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes*. Lancet Neurol 2017; 16(11): 934-944.
- 37 Grayston R, Czanner G, Elhadd K, Goebel A, Frank B, Üçeyler N, et al. *A systematic review and meta-analysis of the prevalence of small fiber pathology in fibromyalgia: implications for a new paradigm in fibromyalgia etiopathogenesis*. Semin Arthritis Rheum 2019; 48(5): 933-940.
- 38 Galosi E, Truini A, Di Stefano G. *A systematic review and meta-analysis of the prevalence of small fibre impairment in patients with fibromyalgia*. Diagnostics (Basel) 2022; 12(5): 1135.
- 39 Clauw DJ. *What is the meaning of "small fiber neuropathy" in fibromyalgia?* Pain 2015; 156(11): 2115-2116.
- 40 Oaklander AL. *What is the meaning of "small-fiber polyneuropathy" in fibromyalgia? An alternate answer*. Pain 2016; 157(6): 1366-1367.
- 41 de Tommaso M, Vecchio E, Nolano M. *The puzzle of fibromyalgia between central sensitization syndrome and small fiber neuropathy: a narrative review on neurophysiological and morphological evidence*. Neurol Sci 2022; 43(3): 1667-1684.
- 42 Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. *Gut/brain axis and the microbiota*. J Clin Invest 2015; 125(3): 926-938.
- 43 Young VB. *The role of the microbiome in human health and disease: an introduction for clinicians*. BMJ 2017; 356: j831.
- 44 Lynch SV, Pedersen O. *The human intestinal microbiome in health and disease*. N Engl J Med 2016; 375(24): 2369-2379.
- 45 Garofalo C, Cristiani CM, Ilari S, Passacatini LC, Malafoglia V, Viglietto G, et al. *Fibromyalgia and irritable bowel syndrome interaction: a possible role for gut microbiota and gut-brain axis*. Biomedicines 2023; 11(6): 1701.
- 46 Wang Y, Wei J, Zhang W, Doherty M, Zhang Y, Xie H, et al. *Gut dysbiosis in rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis of 92 observational studies*. EBioMedicine 2022; 80: 104055.

- 47 Erdrich S, Hawrelak JA, Myers SP, Harnett JE. *Determining the association between fibromyalgia, the gut microbiome and its biomarkers: a systematic review*. BMC Musculoskelet Disord 2020; 21(1): 181.
- 48 Minerbi A, Fitzcharles MA. *Gut microbiome: pertinence in fibromyalgia*. Clin Exp Rheumatol 2020; 38(Suppl. 123): S99-S104.
- 49 Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, et al. *Family study of fibromyalgia*. Arthritis Rheum 2004; 50(3): 944-952.
- 50 Park DJ, Lee SS. *New insights into the genetics of fibromyalgia*. Korean J Intern Med 2017; 32(6): 984-995.
- 51 Arnold LM, Fan J, Russell IJ, Yunus MB, Khan MA, Kushner I, et al. *The fibromyalgia family study: a genome-wide linkage scan study*. Arthritis Rheum 2013; 65(4): 1122-1128.
- 52 Kato K, Sullivan PF, Evengård B, Pedersen NL. *Importance of genetic influences on chronic widespread pain*. Arthritis Rheum 2006; 54(5): 1682-1686.
- 53 Markkula R, Järvinen P, Leino-Arjas P, Koskenvuo M, Kalso E, Kaprio J. *Clustering of symptoms associated with fibromyalgia in a Finnish Twin Cohort*. Eur J Pain 2009; 13(7): 744-750.
- 54 Ovrom EA, Mostert KA, Khakhkhar S, McKee DP, Yang P, Her YF. *A comprehensive review of the genetic and epigenetic contributions to the development of fibromyalgia*. Biomedicines 2023; 11(4): 1119.
- 55 D'Agnelli S, Arendt-Nielsen L, Gerra MC, Zatorri K, Boggiani L, Baciarello M, et al. *Fibromyalgia: genetics and epigenetics insights may provide the basis for the development of diagnostic biomarkers*. Mol Pain 2019; 15: 1744806918819944.
- 56 Ablin JN, Buskila D. *Update on the genetics of the fibromyalgia syndrome*. Best Pract Res Clin Rheumatol 2015; 29(1): 20-28.
- 57 Polli A, Godderis L, Ghosh M, Ickmans K, Nijs J. *Epigenetic and miRNA expression changes in people with pain: a systematic review*. J Pain 2020; 21(7-8): 763-780.
- 58 Yavne Y, Amital D, Watad A, Tiosano S, Amital H. *A systematic review of precipitating physical and psychological traumatic events in the development of fibromyalgia*. Semin Arthritis Rheum 2018; 48(1): 121-133.
- 59 Kaleycheva N, Cullen AE, Evans R, Harris T, Nicholson T, Chalder T. *The role of lifetime stressors in adult fibromyalgia: systematic review and meta-analysis of case-control studies*. Psychol Med 2021; 51(2): 177-193.
- 60 Häuser W, Kosseva M, Üçeyler N, Klose P, Sommer C. *Emotional, physical, and sexual abuse in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis*. Arthritis Care Res (Hoboken) 2011; 63(6): 808-820.
- 61 Afari N, Ahumada SM, Wright LJ, Mostoufi S, Golnari G, Reis V, et al. *Psychological trauma and functional somatic syndromes: a systematic review and meta-analysis*. Psychosom Med 2014; 76(1): 2-11.

- 62 Cassisi G, Sarzi-Puttini P, Cazzola M. *Chronic widespread pain and fibromyalgia: could there be some relationships with infections and vaccinations?* Clin Exp Rheumatol 2011; 29(6 Suppl 69): S118-S126.
- 63 Buskila D, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. *Etiology of fibromyalgia: the possible role of infection and vaccination.* Autoimmun Rev 2008; 8(1): 41-43.
- 64 Ablin JN, Shoenfeld Y, Buskila D. *Fibromyalgia, infection and vaccination: two more parts in the etiological puzzle.* J Autoimmun 2006; 27(3): 145-152.
- 65 Cohen SP, Wang EJ, Doshi TL, Vase L, Cawcutt KA, Tontisirin N. *Chronic pain and infection: mechanisms, causes, conditions, treatments, and controversies.* BMJ Medicine 2022; 1(1): e000108.
- 66 Arnold LM, Crofford LJ, Mease PJ, Burgess SM, Palmer SC, Abetz L, et al. *Patient perspectives on the impact of fibromyalgia.* Patient Educ Couns 2008; 73(1): 114-120.
- 67 Choy EH. *The role of sleep in pain and fibromyalgia.* Nat Rev Rheumatol 2015; 11(9): 513-520.
- 68 D'Onghia M, Ciaffi J, Lisi L, Mancarella L, Ricci S, Stefanelli N, et al. *Fibromyalgia and obesity: a comprehensive systematic review and meta-analysis.* Semin Arthritis Rheum 2021; 51(2): 409-424.
- 69 Ursini F, Naty S, Grembiale RD. *Fibromyalgia and obesity: the hidden link.* Rheumatol Int 2011; 31(11): 1403-1408.

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement 'voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek' (art. 22 Gezondheidswet). De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid. De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

U kunt dit document downloaden van www.gezondheidsraad.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Fibromyalgie.
Den Haag: Gezondheidsraad 2024; publicatienr. 2024/05.

Auteursrecht voorbehouden

