

Effectiviteit/werkzaamheid interventies bij mensen met fibromyalgie

No. 2024/05A2, Den Haag, 19 maart 2024

Achtergronddocument bij:

Fibromyalgie

2024/05, Den Haag, 19 maart 2024



Inhoud

1	Geraadpleegde literatuur	3
2	Niet-medicamenteuze interventies	7
2.1	Lichaamsbeweging en meditatieve lichaamsbeweging	7
2.2	Psychologische behandelingen.....	9
2.3	Acupunctuur/ <i>dry needling</i>	10
2.4	Watertherapie	11
2.5	Multicomponente behandeling	11
2.6	Manuele therapie, massage en chiropractie.....	12
2.7	Elektrofysische behandelingen.....	13
2.8	Overige interventies zonder of met een negatieve aanbeveling	15
3	Medicamenteuze interventies	17
3.1	Antidepressiva	17
3.2	Anti-epileptica	18
3.3	Analgetica	18
3.4	Antipsychotica.....	19
3.5	Middelen met een dempend effect op het centrale zenuwstelsel.....	19
3.6	Spijerrelaxantia	20
3.7	Cannabinoïden	20
3.8	Overige medicatie	21
	Literatuur	22

1 Geraadpleegde literatuur

De commissie heeft het wetenschappelijke bewijs voor de effectiviteit en werkzaamheid van niet-medicamenteuze en medicamenteuze interventies primair geïnterpreteerd aan de hand van de aanbevelingen van de *European League Against Rheumatism* (EULAR, tegenwoordig *European Alliance of Associations for Rheumatology*) ten aanzien van fibromyalgie en de aanbevelingen uit de *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)-richtlijn die (mede) betrekking heeft op de behandeling van chronische primaire pijn bij mensen van 16 jaar en ouder.^{1,2}

Type aanbevelingen

De richting van EULAR-aanbevelingen kan positief of negatief zijn en de kracht van de aanbevelingen sterk of zwak. Een sterk positieve aanbeveling houdt in dat iedereen of bijna iedereen op basis van het bewijs een positieve aanbeveling voor de interventie zou doen. Een zwak positieve aanbeveling betekent dat de meeste mensen, wanneer zij de informatie afwegen, een positieve aanbeveling zouden doen, maar een substantiële minderheid tot een ander besluit zou komen. Een aanbeveling om een interventie alleen te gebruiken in het kader van wetenschappelijk onderzoek behoort ook tot de mogelijkheden. De EULAR-aanbevelingen zijn gebaseerd op systematische reviews van RCT's (met of zonder meta-analyses). De systematische reviews waren van (overwegend) hoge methodologische kwaliteit. EULAR rapporteert daarnaast de globale studiekwaliteit van de RCT's, zoals vastgesteld in de individuele reviews.¹ Het komt voor dat de methodologische kwaliteit van de systematische review hoog is maar de globale studiekwaliteit van de RCT's laag.

De NICE-richtlijn geeft twee soorten positieve aanbevelingen:

- bied aan, wanneer er duidelijk bewijs is voor gewenste effecten (*benefits*);
- overweeg, wanneer het bewijs voor gewenste effecten minder zeker is.³

Bij minimaal beschikbaar bewijs zijn de NICE-aanbevelingen gebaseerd op de ervaring en de opinie van de richtlijncommissie.⁴ Het literatuuronderzoek van NICE was gericht op RCT's en systematische reviews van RCT's. Meta-analyses werden vervolgens door NICE uitgevoerd.² De richtlijn heeft betrekking op chronische primaire pijn zoals gedefinieerd in de ICD-11.⁵ Naast onderzoeken bij mensen met fibromyalgie zijn ook onderzoeken bij mensen met andere vormen van chronische primaire pijn geïncorporeerd. Voor een substantieel deel van de interventies had de meerderheid van de geïncorporeerde onderzoeken betrekking op fibromyalgie.²

EULAR en NICE hanteren bij de formulering van de aanbevelingen het *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)*-systeem.^{6,7} Hierbij wordt rekening gehouden met de balans tussen gewenste en ongewenste effecten (*benefits* versus *harms*), vertrouwen in de omvang van de effecten (kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs), waarden en voorkeuren van patiënten en kosten/middelenbeslag. Bij de bespreking van het wetenschappelijk bewijs hanteert de commissie de termen effectiviteit en werkzaamheid zoals deze door EULAR en NICE zijn gebruikt bij de verschillende interventies.

Kanttekeningen

De commissie merkt op dat de (individuele) onderzoeken waar EULAR en NICE zich op baseren overwegend klein van omvang zijn, geregeld methodologische beperkingen hebben en dat de heterogeniteit van de onderzoeken aanzienlijk is. De heterogeniteit heeft onder andere betrekking op de geïnccludeerde onderzoekspopulaties en (met name bij niet-medicamenteuze interventies) op de precieze inhoud van interventies en de geïnccludeerde controlegroepen. Daarnaast rapporteert EULAR dat de effecten van de meeste interventies relatief bescheiden van omvang zijn.¹ NICE doet geen algemene uitspraak over de omvang van de effecten, maar heeft er bij het formuleren van de aanbevelingen wel rekening mee gehouden of de effecten de grens van een minimaal klinisch relevant verschil overschrijden.⁸ Ook is geregeld niet duidelijk of effecten op de lange termijn aanhouden. Met langetermijneffecten doelt de commissie op effecten die ten minste een jaar na het einde van de interventie aanhouden. Voor het overgrote deel van de onderzoeken geldt dat een kortere follow-up duur wordt gehanteerd. EULAR rapporteert een overwegend lage tot redelijke globale studiekwaliteit voor niet-medicamenteuze interventies. Voor medicamenteuze interventies liep de kwaliteit meer uiteen tussen laag en hoog. NICE beoordeelde de kwaliteit van het bewijs overwegend (zeer) laag voor zowel niet-medicamenteuze als medicamenteuze interventies.^{1,2}

Aanvullend literatuuronderzoek

De EULAR-aanbevelingen en de NICE-richtlijn zijn gebaseerd op wetenschappelijk bewijs dat is verzameld tot respectievelijk eind mei 2015 en 20 mei 2020.^{1,8} Voor cannabinoïden verwijst NICE naar de NICE-richtlijn Cannabis-gebaseerde medicinale producten, die het wetenschappelijk bewijs beschrijft tot 21 januari 2019.⁹ De commissie heeft aanvullend literatuuronderzoek uitgevoerd naar recent(er) verschenen systematische reviews en meta-analyses van (uitsluitend) RCT's bij mensen met fibromyalgie tot 21 september 2023. De commissie deed dit in twee stappen: zij startte met het aanvullend literatuuronderzoek in juli 2023 en voerde een update uit op 21 september 2023. Voor wat betreft medicamenteuze interventies heeft de commissie

alleen aanvullend literatuuronderzoek gedaan naar antidepressiva, anti-epileptica en cannabinoïden. Dit omdat voor (sommige) antidepressiva en anti-epileptica geldt dat enig bewijs voor de effectiviteit/werkzaamheid is gevonden en dat voor cannabinoïden verder onderzoek wordt aanbevolen door NICE. De andere middelen worden ontraden (door EULAR, NICE of de commissie). Voor vitamine D-suppletie geeft zowel EULAR als NICE geen aanbeveling. De commissie heeft hiervoor zelf het wetenschappelijk bewijs in kaart gebracht.

Voor het aanvullend literatuuronderzoek is gezocht in Pubmed. Specifiek voor psychologische interventies, biofeedback en hypnotherapie is daarnaast ook gezocht in Psychinfo. Voor fibromyalgie werden de volgende zoektermen gehanteerd: 'fibromyalgia', 'fibrositis', 'chronic widespread pain' en 'widespread chronic pain'. Voor de interventies werd waar mogelijk gebruik gemaakt van de zoektermen van NICE.^{9,10} De commissie kon voor de interventies watertherapie, S-adenosyl methionine, capsaïcine crème, fytothermotherapie, *guided imagery*, homeopathie, magneetveldtherapie en vitamine D-suppletie geen zoektermen van NICE gebruiken, omdat NICE hier geen literatuuronderzoek naar deed. De commissie heeft hiervoor zelf zoektermen opgesteld.

Voor het aanvullend literatuuronderzoek in Pubmed was de begindatum afhankelijk van de interventie:

- vanaf 21 mei 2020 voor interventies die beschreven staan in de NICE-richtlijn (behalve voor cannabinoïden).
- vanaf 22 januari 2019 voor cannabinoïden.
- vanaf 1 juni 2015 voor interventies waarvoor alleen EULAR een aanbeveling doet.
- vanaf 27 juli 2013 voor vitamine D (10 jaar voor de start van het aanvullend literatuuronderzoek van de commissie naar vitamine D).

Voor het aanvullend literatuuronderzoek in Psychinfo was de begindatum 2020, omdat verdere specificatie niet mogelijk was.

De commissie heeft alleen systematische reviews en meta-analyses in de Engelse taal met nieuw wetenschappelijk bewijs bestudeerd. Dat laatste wil zeggen: inclusie van RCT's die zijn uitgebracht na de zoekdatum van het literatuuronderzoek van NICE, of na de zoekdatum van het literatuuronderzoek van EULAR wanneer het een interventie betrof waarvoor alleen EULAR een aanbeveling doet. Als een review gericht was op een bredere studiepopulatie dan alleen fibromyalgie, moest de review aparte resultaten voor fibromyalgie beschrijven.

Uit het aanvullend literatuuronderzoek van de commissie kwam een aantal netwerk meta-analyses naar voren. Netwerk meta-analyses maken het mogelijk om in één analyse meerdere interventies met elkaar te vergelijken, zelfs als de interventies nooit direct met elkaar zijn vergeleken in onderzoek. Een netwerk meta-analyse kan, in tegenstelling tot een reguliere meta-analyse, gebruikmaken van zowel direct als indirect bewijs. Als voorbeeld: in verschillende gerandomiseerde onderzoeken zijn interventie B en C vergeleken met interventie A. Er is in onderzoek echter nooit een directe vergelijking gemaakt tussen interventie B en C. Uit de directe vergelijkingen tussen B en A en C en A, kan wel indirect bewijs worden verkregen over de vergelijking van B met C. Een belangrijke voorwaarde daarbij is wel dat er tussen de gerandomiseerde onderzoeken geen systematische verschillen bestaan. Er moet sprake zijn van homogeniteit in onderzoeksopzet. Dit betekent dat er tussen de onderzoeken bijvoorbeeld geen grote verschillen mogen bestaan in de patiëntkarakteristieken van de onderzochte populatie of in de wijze waarop de interventie is toegepast.¹¹ Omdat niet zeker is of er in de netwerk meta-analyses voldoende aan deze voorwaarde is voldaan, heeft de commissie besloten om de netwerk meta-analyses niet te includeren.

2 Niet-medicamenteuze interventies

2.1 Lichaamsbeweging en meditatieve lichaamsbeweging

Zowel EULAR als NICE beveelt lichaamsbeweging aan.^{1,2} EULAR bestudeerde de effectiviteit van aerobe lichaamsbeweging en krachttraining. EULAR geeft een sterk positieve aanbeveling vanwege de gevonden positieve effecten op pijn, fysiek functioneren en welbevinden, de beschikbaarheid, relatieve lage kosten en gebrek aan veiligheidsbezwaren. Op basis van de gegevens kon EULAR niet aangegeven welke vorm van lichaamsbeweging (aerobe lichaamsbeweging of krachttraining) het meest effectief is. Lichaamsbeweging op land en in water lijken volgens EULAR even effectief. EULAR geeft een zwak positieve aanbeveling voor meditatieve bewegingstherapie. Er was een grote variatie in type behandeling tussen trials en betrof onder andere yoga, tai chi, qigong en *body awareness* therapie. Gunstige effecten werden gevonden op slaap, vermoeidheid en kwaliteit van leven vergeleken met een verscheidenheid aan controlegroepen. De globale studiekwaliteit wat betreft lichaamsbeweging en meditatieve bewegingstherapie was redelijk.¹

Hoewel er onzekerheid is wat betreft de schatting van het effect voor vele uitkomsten en de kwaliteit van het bewijs overwegend laag tot zeer laag was, zijn er volgens NICE over het algemeen gunstige effecten van lichaamsbeweging. Dit geldt met name voor het verminderen van pijn en het verbeteren van kwaliteit van leven vergeleken met gebruikelijke zorg. De specifieke aanbeveling van NICE is om lichaamsbeweging in groepsvorm onder begeleiding aan te bieden (de meerderheid van het wetenschappelijke bewijs was afkomstig van onderzoeken naar beweging onder deze condities). Welke vorm van lichaamsbeweging het meest effectief is, kon niet worden bepaald. Er waren aanwijzingen voor weinig verschil in effectiviteit tussen de verschillende beweegvormen. De meest geschikte vorm van lichaamsbeweging hangt volgens NICE af van het type pijn dat de patiënt ervaart en de fysieke mogelijkheden, behoeften en voorkeuren van de patiënt. Dit kan zowel cardiovasculaire training, krachttraining, meditatieve bewegingstherapie (door NICE *mind-body* training genoemd) als een combinatie zijn.² Het type begeleiding wordt niet gespecificeerd door NICE.

Uit het aanvullend literatuuronderzoek van de commissie komen systematische reviews die allen in de richting van een gunstig effect van lichaamsbeweging wijzen.¹²⁻

¹⁵ Voor de meerderheid van deze reviews geldt dat er onderzoeken zijn geïnccludeerd die door NICE zijn geëxcludeerd vanwege de toepassing van een onjuiste interventie,

een onjuiste vergelijking of een onjuist onderzoeksdesign, of omdat het geen Engelstalige publicatie betrof.

Zorginstituut Nederland (ZIN) heeft als een van zijn taken om de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) te adviseren over inhoud van het basispakket van de zorgverzekering. In die hoedanigheid is ZIN naar aanleiding van het Tweede Kamerdebat over het burgerinitiatief Erken Fibromyalgie door het ministerie van VWS verzocht te beoordelen of eerstelijns fysio- en oefentherapie voor mensen met fibromyalgie voldoet aan 'de stand van de wetenschap en praktijk' en opgenomen kan worden in het basispakket van de zorgverzekering.^{16,17} ZIN heeft geconcludeerd dat eerstelijns fysio- en oefentherapie bij volwassenen met fibromyalgie niet voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk' en daarmee niet vergoed kan worden vanuit het basispakket van de zorgverzekering. ZIN is tot deze conclusie gekomen omdat niet kon worden aangetoond dat eerstelijns fysio- en oefentherapie voor mensen met fibromyalgie effectiever is dan geen behandeling of gebruikelijke zorg voor het bevorderen van het fysiek functioneren of kwaliteit van leven. De beoordeling van ZIN is gebaseerd op vijf buitenlandse onderzoeken, waarvan drie zijn uitgevoerd in Brazilië. De kwaliteit van het bewijs voor het effect van eerstelijns fysio- en oefentherapie op de uitkomstmaat fysiek functioneren was zeer laag en op de uitkomstmaat kwaliteit van leven laag.¹⁷ Het advies van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) aan ZIN luidt dat er geen onderbouwing uit goed onderzoek is om nu te kunnen concluderen dat gesuperviseerde fysio- en oefentherapie effectief is ten opzichte van gebruikelijke zorg bij patiënten met fibromyalgie. Derhalve heeft gesuperviseerde fysio- en oefentherapie volgens de WAR vooralsnog geen bewezen meerwaarde ten opzichte van gebruikelijke zorg. De WAR is verder van mening dat er te weinig vertrouwen is in het bestaande onderzoek en dat daarom goed opgezet, gerandomiseerd (Nederlands) onderzoek nodig is om de voorliggende onderzoeksvraag te kunnen beantwoorden.¹⁷

Waar ZIN is gevraagd om specifiek te kijken naar de effectiviteit van gesuperviseerde fysio- en oefentherapie, oftewel oefentherapie onder begeleiding van een fysio- of oefentherapeut, hebben EULAR en NICE de effectiviteit van bewegen in bredere zin beoordeeld. De commissie onderschrijft de positieve aanbevelingen voor lichaamsbeweging van EULAR en NICE.

2.2 Psychologische behandelingen

Onder psychologische behandelingen vallen:

- Cognitieve gedragstherapie (CGT);
- *Acceptance and Commitment Therapy* (ACT);
- Mindfulness.

Voor CGT geeft EULAR een zwak positieve aanbeveling in verband met bescheiden positieve effecten op pijn, beperkingen en stemming, vergeleken met een variëteit aan controlegroepen. De globale studiekwaliteit was laag. EULAR stelt dat deze interventie overwogen kan worden voor onder andere mensen met een stemmingsstoornis of niet-helpele copingstrategieën.¹ NICE heeft CGT voor pijn (CGT-P), CGT voor slapeloosheid (CGT-I) en CGT voor slapeloosheid en pijn (CGT-I/P) apart beoordeeld, omdat deze interventies beschouwd worden als aparte vormen van CGT. NICE stelt dat CGT-P overwogen kan worden. Hoewel er sprake is van tegenstrijdig bewijs voor verschillende uitkomsten en over het algemeen het bewijs van (zeer) lage kwaliteit is, zijn potentiële gunstige effecten van CGT-P volgens NICE mogelijk onderschat. Een onderschatting wordt vermoed, omdat de mate van training van de zorgprofessional en ook de manier waarop de therapie gegeven is varieerde tussen de onderzoeken. Hierom en omwille van mogelijke gunstige effecten op kwaliteit van leven (hoewel onzeker), en er geen sterk bewijs is voor ongewenste effecten, is de aanbeveling om CGT-P (geleverd door adequaat getrainde zorgverleners) te overwegen bij mensen met chronische primaire pijn. De aanbeveling was niet 'bied aan', omdat het bewijs hiervoor niet van voldoende hoge kwaliteit was. Voor CGT-I en CGT-I/P wordt verder onderzoek aanbevolen in verband met onvoldoende wetenschappelijk bewijs.²

EULAR doet geen aanbeveling voor ACT. Uit het wetenschappelijk bewijs geïdentificeerd door NICE komen gunstige effecten van ACT op diverse uitkomsten naar voren, zoals kwaliteit van leven, slaap, pijnreductie en psychologische *distress* ten opzichte van gebruikelijke zorg. De kwaliteit van het bewijs is (zeer) laag en het aantal onderzoeken beperkt. NICE geeft vanwege de waarschijnlijk goede balans tussen de gewenste effecten en kosten de aanbeveling om ACT (geleverd door adequaat getrainde zorgverleners) te overwegen als behandeling bij chronische primaire pijn. Er was volgens NICE niet voldoende bewijs om een voorkeur voor ACT ten opzichte van CGT of CGT ten opzichte van ACT te ondersteunen.²

Voor *mindfulness-based stress reduction* geeft EULAR een zwak positieve aanbeveling in verband met positieve effecten op pijn en kwaliteit van leven vergeleken met gebruikelijke zorg en vergeleken met actieve controlegroepen (dat laatste wil zeggen controlegroepen waarin een andere mogelijk werkzame interventie wordt gegeven).

Deze effecten waren echter niet meer significant na het excluseren van niet-gerandomiseerde trials.^{1,18} De globale studiekwaliteit was laag.¹ NICE beveelt verder onderzoek aan wat betreft mindfulness in verband met onvoldoende wetenschappelijk bewijs.²

Uit het aanvullend literatuuronderzoek van de commissie kwamen geen relevante systematische reviews of meta-analyses naar CGT, ACT of mindfulness naar voren.

2.3 Acupunctuur/dry needling

De zwak positieve aanbeveling van EULAR voor acupunctuur (zonder verdere specificatie van het type acupunctuur) is gedaan in verband met gunstige effecten op pijn en vermoeidheid.¹ Veel van de behandel-effecten waren van korte duur en hielden geen stand na zes tot zeven maanden follow-up.¹⁹ De globale studiekwaliteit was redelijk. EULAR stelt dat niet goed bekend is wat de actieve component is van acupunctuur. Ook geeft EULAR aan dat het wetenschappelijk bewijs voor acupunctuur ten opzichte van sham acupunctuur minder consistent is.¹ Een sham interventie is een controle-interventie zonder bekend therapeutisch effect, overeenkomend met een placebo in geneesmiddelenonderzoek. Bij sham acupunctuur worden de naalden bijvoorbeeld op een onjuiste manier of een onjuiste plaats aangebracht.

NICE heeft in de meta-analyses naar acupunctuur onder andere ook onderzoeken geïnccludeerd waarin *dry needling* werd gehanteerd. Er was een grote variatie in type en intensiteit van de interventies. NICE heeft de effectiviteit van de verschillende vormen van acupunctuur echter niet vergeleken. Volgens NICE was er over het geheel genomen een gewenst effect van een *single course* acupunctuur op pijn en kwaliteit van leven op de korte termijn (tot 3 maanden) vergeleken met gebruikelijke zorg of sham acupunctuur. Er was niet voldoende bewijs om effecten op langere termijn te bepalen. De meerderheid van het bewijs was van lage tot zeer lage kwaliteit. In verband met de onduidelijkheid over eventuele langetermijneffecten en het feit dat een positieve aanbeveling zal leiden tot een toename in vraag naar acupunctuur/*dry needling*, is de aanbeveling dat acupunctuur of *dry needling* (binnen een traditioneel Chinees of Westers acupunctuur systeem) bij mensen met chronische primaire pijn overwogen kan worden mits aan bepaalde voorwaarden wordt voldaan die de interventie waarschijnlijk kosteneffectiever maken. Het type acupunctuur of *dry needling* zou afgestemd moeten worden op de individuele behoeften van de patiënt. NICE beveelt verder onderzoek aan naar *repeat courses* acupunctuur – hiervoor werd geen wetenschappelijk bewijs geïdentificeerd.²

Uit het aanvullend literatuuronderzoek van de commissie kwamen geen relevante systematische reviews of meta-analyses naar acupunctuur naar voren.

2.4 Watertherapie

De zwak positieve aanbeveling van EULAR voor watertherapie is gegeven in verband met gunstige effecten op pijn en kwaliteit van leven ten opzichte van verschillende controlegroepen. Er was een grote variatie in behandelstrategieën tussen trials. De globale studiekwaliteit was laag.¹ De NICE-richtlijn bevat geen aanbeveling voor watertherapie en heeft onderzoeken naar bewegen in water betrokken in de analyse naar de effectiviteit van bewegen.²

Uit het aanvullend literatuuronderzoek van de commissie komen systematische reviews naar voren die watertherapie zonder beweging onderzochten. Deze reviews vonden ook gunstige effecten op kwaliteit van leven en toonden in een deel van de analyses gunstige effecten op pijn.^{20,21}

2.5 Multicomponente behandeling

EULAR geeft een zwak positieve aanbeveling en stelt dat een multimodaal revalidatieprogramma overwogen kan worden voor mensen met ernstige beperkingen.¹ De aanbeveling is gebaseerd op een systematische review waarin multicomponente behandeling gedefinieerd wordt als een interventie die 2 of meer niet-medicamenteuze componenten heeft, waarbij ten minste 1 component bestaat uit lichaamsbeweging en ten minste 1 component uit educatie of een psychologische behandeling.²² Er was sprake van een enorme variatie in precieze behandelstrategieën tussen de trials. De review vond bewijs voor een gunstig effect van multicomponente behandeling op diverse uitkomsten direct na de behandeling, zoals op pijn en vermoeidheid, vergeleken met de controlegroep (wachtlIJst, ontspanning, gebruikelijke zorg of educatie).^{1,22} De effecten hielden voor de meeste uitkomsten niet aan tijdens de eerste (3-4 maanden) en tweede follow-up periode (tot 6-12 maanden).²² De globale studiekwaliteit was redelijk.¹

NICE geeft als definitie van multicomponente behandeling (door NICE een *pain management programme* genoemd) een interventie die 2 of meer componenten heeft, waaronder een fysieke en een psychologische component. De interventie moet daarnaast geleverd worden door getrainde mensen en er moet enige interactie/coördinatie tussen beide componenten zijn. Uit het wetenschappelijk bewijs kwam geen consistent gewenst effect van een (professioneel geleid) *pain management programme* naar voren voor mensen met chronische primaire pijn. Voor de meeste uitkomsten werd geen verschil gezien tussen de groep die de interventie kreeg en de

controlegroep (gebruikelijke zorg/wachlijst). De kwaliteit van het bewijs was zeer laag tot redelijk. Gegeven het wetenschappelijk bewijs, en onzekerheid over de kosteneffectiviteit, was NICE niet in staat om aanbevelingen te doen (noch positief, noch negatief). NICE beveelt ook geen verder onderzoek aan om te bepalen welke elementen in een multicomponente behandeling effectief zouden kunnen zijn voor mensen met chronische pijn. Er zijn namelijk volgens NICE te veel bijdragende factoren om dit op een goede wijze te adresseren voor alle vormen van chronische pijn. NICE benoemt dat hoewel verwacht zou kunnen worden dat het aanbieden van combinaties van enkele interventies in een hogere of ten minste gelijke mate gewenste effecten oplevert als het aanbieden van individuele interventies, dit niet uit het wetenschappelijke bewijs naar voren kwam. NICE noemt hiervoor enkele mogelijke oorzaken. Zo zouden interventies die in een multicomponente behandeling worden aangeboden mogelijk op een andere wijze of met een andere intensiteit kunnen worden aangeboden dan wanneer deze interventies apart worden aangeboden. Ook zouden interventies mogelijk meer toegespitst kunnen zijn op individuele voorkeuren wanneer deze apart worden aangeboden. Tot slot noemt NICE dat mensen die aan een multicomponente behandeling deelnemen mogelijk al individuele interventies hebben geprobeerd en daarom anders zouden kunnen reageren op behandeling, ook al hebben ze dezelfde diagnose.²

ZIN heeft in 2022 het standpunt ingenomen dat interdisciplinaire medisch-specialistische revalidatie kan worden beschouwd als een voldoende bewezen effectieve behandeling bij mensen met chronische pijn, zich uitend in het houdings- en bewegingsapparaat, met complexe samenhangende problematiek.²³ Hoewel dit standpunt ook betrekking heeft op fibromyalgie, hadden de onderzoeken waarop het standpunt is gebaseerd geen betrekking op mensen met fibromyalgie. Volgens de commissie moet bij een multicomponente behandeling de combinatie van therapieën goed worden afgestemd op de individuele patiënt (op basis van de uitkomsten van de biopsychosociale exploratie) en dient dit alleen te worden aangeboden bij complexe problematiek/ernstige beperkingen.

Uit het aanvullend literatuuronderzoek van de commissie kwamen geen relevante systematische reviews of meta-analyses naar voren.

2.6 Manuele therapie, massage en chiropractie

EULAR geeft een zwak negatieve aanbeveling voor massage. Alle in de systematische review geïnccludeerde onderzoeken kenden methodologische beperkingen volgens EULAR. In de hoofdanalyse had massage geen significant effect op pijn. Het resultaat van een subgroepenanalyse naar het effect van massage met een behandelduur van ten

minste 5 weken gaf wel aanwijzingen voor een gunstig effect, maar is volgens EULAR uitsluitend gebaseerd op onderzoeken van lage kwaliteit. De controlegroepen in de onderzoeken kregen transcutane elektrische zenuwstimulatie, standaardzorg, ontspanning onder begeleiding of acupunctuur. De globale studiekwaliteit was laag tot redelijk.¹

EULAR heeft ook het wetenschappelijk bewijs in kaart gebracht voor chiropractie. De chiropractie behandeling in de trials bevatte elementen als massage, rekken/strekken, spinale manipulatie, educatie en training met weerstand. EULAR benadrukt de lage kwaliteit van de onderzoeken en zorgen om de veiligheid. Dit laatste gaf de doorslag om een sterk negatieve aanbeveling te doen, in plaats van een zwak negatieve aanbeveling.¹

NICE includeerde wat betreft manuele therapie onderzoeken die betrekking hadden op zachte weefseltechnieken (zoals massage en '*myofascial release*' therapie), manipulatie/mobilisatie en gecombineerde vormen van manuele technieken. Voor elk type manuele therapie was er maar een kleine hoeveelheid bewijs beschikbaar en het bewijs dat er wel was kende beperkingen. De meerderheid van het wetenschappelijk bewijs was van (zeer) lage kwaliteit. NICE stelt dat de wetenschappelijke basis voor vergelijkingen tussen verschillende technieken beperkt en onvoldoende was om een aanbeveling voor de praktijk te rechtvaardigen voor een specifiek type manuele therapie. Desalniettemin concludeert NICE dat over het geheel genomen de gewenste effecten van manuele therapie op cruciale uitkomsten ten opzichte van gebruikelijke zorg veelbelovend zijn en beveelt, bij geen bewijs voor ongewenste effecten, verder onderzoek aan.²

Uit het aanvullend literatuuronderzoek van de commissie kwamen geen relevante systematische reviews of meta-analyses naar manuele therapie, massage of chiropractie naar voren.

2.7 Elektrofysische behandelingen

Onder elektrofysische behandelingen vallen:

- noninvasieve hersenstimulatie: transcraniële magnetische stimulatie (TMS) en transcraniële Direct Current Stimulatie (tDCS);
- percutane elektrische zenuwstimulatie (PENS);
- transcutane elektrische zenuwstimulatie (TENS);
- ultrageluidtherapie;
- interferentietherapie;
- lasertherapie.

EULAR stelt dat er weinig ondersteunend bewijs is voor noninvasieve hersenstimulatie (TMS en tDCS) en doet geen aanbeveling.¹ Ook voor PENS, TENS, ultrageluidbehandeling, interferentietherapie en lasertherapie doet EULAR geen aanbeveling.

Voor tDCS en PENS was er volgens NICE onvoldoende wetenschappelijk bewijs om een aanbeveling voor de praktijk te doen. NICE doet ook geen aanbeveling voor verder onderzoek omdat NICE andere interventies veelbelovender vindt en omdat deze interventievormen toch weinig in de praktijk worden toegepast voor chronische primaire pijn.²

NICE doet een negatieve aanbeveling voor TENS, ultrageluidbehandeling en interferentietherapie. In het geval van TENS werden er wel positieve effecten op pijn opgemerkt zowel tot 3 maanden als daarna in vergelijking met sham TENS, maar NICE wilde hier niet te veel belang aan hechten. Redenen hiervoor waren onder andere dat er voor andere uitkomsten geen klinisch relevante effecten gevonden werden (tot 3 maanden, gegevens op langere termijn ontbraken) en dat er geen effect op pijn was wanneer vergeleken werd met gebruikelijke zorg. Ook voor ultrageluidbehandeling en interferentietherapie ontbrak wetenschappelijke onderbouwing. NICE vond het belangrijk om voor TENS, ultrageluidbehandeling en interferentietherapie een negatieve aanbeveling te geven omdat de interventies, ondanks het gebrek aan wetenschappelijke onderbouwing, wel in de praktijk worden ingezet. Zowel voor TENS, ultrageluidbehandeling als voor interferentietherapie vindt NICE dat middelen moeten worden ingezet op gebieden met meer bewijs voor klinische effectiviteit en kosteneffectiviteit.² Onder middelen verstaat NICE financiële middelen, personeel of anderszins.⁸

NICE doet een aanbeveling voor verder onderzoek naar TMS en lasertherapie, omdat het voorlopige wetenschappelijke bewijs volgens NICE veelbelovend is. Voor wat betreft TMS gaat het om een gunstig effect op pijn ten opzichte van sham TMS op de korte termijn (≤ 3 maanden). In het bijzonder wegens de relatief kleine onderzoekspopulatie, bewijs van lage kwaliteit en een gebrek aan gegevens over langetermijnuitkomsten en kosteneffectiviteit, was het gunstige effect van pijn voor NICE onvoldoende om tot een aanbeveling voor de praktijk te komen. Voor lasertherapie vond NICE aanwijzingen voor gunstige effecten van lasertherapie versus sham lasertherapie op pijn en kwaliteit van leven. Er was echter ook sprake van inconsistenties in de resultaten. Daarnaast maakte onder andere heterogeniteit in de toepassing van de interventie, onvoldoende gegevens over uitkomsten op de langere

termijn (>3 maanden) en gebrek aan gegevens met betrekking tot kosteneffectiviteit dat NICE concludeerde niet tot een aanbeveling voor de praktijk te kunnen komen.²

Uit het aanvullend literatuuronderzoek van de commissie komen systematische reviews naar voren die het effect van TENS en tDCS onderzochten.²⁴⁻²⁶ TENS had geen significant effect op pijn wanneer in de analyse geen rekening werd gehouden met de dosering van TENS. De auteurs concluderen dat een gunstig effect op pijn wel gerealiseerd kan worden bij een passende dosering (wat betreft de intensiteit van de stimulatie (hoog), de frequentie van de elektrische pulsen (hoog of afwisselend hoog en laag binnen een sessie) en het aantal sessies (≥ 10)).²⁴ De resultaten van reviews ten aanzien van het effect van tDCS wijzen in de richting van een gunstig effect van tDCS op sommige van de onderzochte uitkomsten.^{25,26} Voor de drie genoemde reviews geldt dat een groot deel van de geïnccludeerde onderzoeken juist door NICE zijn geëxcludeerd. Redenen voor exclusie waren onder andere: de toepassing van een onjuiste interventie, de toepassing van een combinatie van interventies in de interventiegroep (bijvoorbeeld tDCS gecombineerd met lichaamsbeweging), de toepassing van een onjuiste vergelijking, een onjuist onderzoeksdesign, een onjuiste studiepopulatie of onbruikbare uitkomsten.

2.8 Overige interventies zonder of met een negatieve aanbeveling

Voor de volgende interventies geeft EULAR een negatieve aanbeveling vanwege *lack of effectiveness* (gebrek aan (bewijs voor) effectiviteit) en/of lage studiekwaliteit:¹

- S-adenosyl methionine (zwak negatieve aanbeveling);
- biofeedback (zwak negatieve aanbeveling);
- capsaïcine crème (zwak negatieve aanbeveling);
- hypnotherapie (zwak negatieve aanbeveling);
- *guided imagery* (sterk negatieve aanbeveling);
- homeopathie (sterk negatieve aanbeveling).

Van deze interventies noemt de NICE-richtlijn alleen biofeedback en hypnose. Wat betreft biofeedback als een op zichzelf staande behandeling geeft NICE een negatieve aanbeveling. Dit vanwege inconsistente resultaten, over het geheel weinig bewijs voor een gewenst effect ten opzichte van gebruikelijke zorg of sham biofeedback, en wel enige aanwijzingen voor ongewenste effecten (voor sommige uitkomsten slechtere resultaten in de interventiegroep dan in de controlegroep). De kwaliteit van het bewijs was (zeer) laag. Over hypnose stelt NICE dat dit niet op grote schaal wordt toegepast bij mensen met chronische primaire pijn en dat het huidige wetenschappelijk bewijs niet voldoende is om verder onderzoek hiernaar te rechtvaardigen.²

Van de volgende interventies stelt EULAR dat er onvoldoende gegevens zijn voor het formuleren van een aanbeveling:¹

- fytothermotherapie;
- magneetveldtherapie.

De NICE-richtlijn bevat ook geen aanbeveling wat betreft deze interventies.

Uit het aanvullend literatuuronderzoek van de commissie kwamen geen relevante systematische reviews of meta-analyses naar de in deze paragraaf beschreven interventies naar voren.

Vitamine D-suppletie

EULAR en NICE geven geen aanbeveling wat betreft vitamine D-suppletie. Wel zijn de afgelopen jaren diverse systematische reviews over vitamine D-suppletie bij mensen met fibromyalgie verschenen.²⁷⁻³² Op één na, waren deze reviews niet bruikbaar. Dit kwam omdat deze reviews ook onderzoeken includeerden die geen betrekking hadden op mensen met fibromyalgie en/of ook onderzoeken includeerden die niet placebogecontroleerd waren. De resterende review betreft een systematische review zonder meta-analyse van twee RCT's waarin het effect van vitamine D-suppletie werd onderzocht bij mensen met fibromyalgie met een vastgesteld vitamine D-tekort. De review toont tegenstrijdige resultaten wat betreft de uitkomst pijn.³¹

Uit het literatuuronderzoek van de commissie zijn dus geen systematische reviews of meta-analyses naar voren gekomen op basis waarvan de vraag kan worden beantwoord wat het effect van vitamine D-suppletie is bij mensen met fibromyalgie zonder een tekort aan vitamine D. De commissie ziet daarom geen reden om voor mensen met fibromyalgie af te wijken van de suppletieaanbevelingen voor vitamine D zoals geformuleerd door de Gezondheidsraad.³³⁻³⁵

3 Medicamenteuze interventies

3.1 Antidepressiva

Antidepressivaklassen die aan de orde komen in de EULAR-aanbevelingen en/of de NICE-richtlijn zijn:

- tricyclische antidepressiva (TCA);
- serotonine-en-noradrenaline-heropnameremmers (SNRI);
- selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI);
- monoamine-oxidase (MAO)-remmers.

Volgens zowel EULAR als NICE kunnen (bepaalde) antidepressiva overwogen worden. Er bestaan echter verschillen in de te overwegen (klassen van) antidepressiva.^{1,2}

EULAR stelt dat de SNRI's milnacipran en duloxetine overwogen kunnen worden bij ernstige pijn en laaggedoseerd amitriptyline (een TCA) bij ernstige slaapproblemen (allen een zwak positieve aanbeveling). De globale studiekwaliteit wat betreft milnacipran, duloxetine en amitriptyline was respectievelijk hoog, redelijk en laag.¹ Volgens de NICE-richtlijn was er wetenschappelijk bewijs voor gunstige effecten van de volgende antidepressiva op kwaliteit van leven, pijn, slaap en/of psychologische *distress* vergeleken met placebo: amitriptyline (TCA), duloxetine (SNRI), citalopram, fluoxetine, paroxetine en sertraline (allen SSRI). De richtlijn stelt dat deze overwogen kunnen worden bij mensen van 18 jaar en ouder nadat mogelijke gewenste en ongewenste effecten besproken zijn met de patiënt. Hoewel de NICE-richtlijn (mede) betrekking heeft op de behandeling van chronische primaire pijn bij mensen van 16 jaar en ouder, is deze aanbeveling gedaan voor mensen van 18 jaar en ouder. Dit was omdat geen wetenschappelijk bewijs werd geïdentificeerd voor mensen van 16 en 17 jaar. De kwaliteit van het bewijs voor wat betreft SNRI's en SSRI's was over het algemeen laag tot zeer laag. Wat TCA's betreft liep de kwaliteit van het bewijs voor de meeste uitkomsten uiteen van laag tot redelijk. Ondanks enige onzekerheid wat betreft de grootte van de effecten en beperkingen in het bewijs in termen van kwantiteit en kwaliteit vond NICE de wetenschappelijke basis groot genoeg om de aanbeveling te rechtvaardigen. De NICE-richtlijn identificeerde geen wetenschappelijk bewijs dat antidepressivaklassen met elkaar vergeleek. Daarom kon, volgens NICE, niet worden aangenomen dat de ene klasse meer of minder effectief is dan de andere.²

In tegenstelling tot de NICE-richtlijn, beveelt EULAR de SSRI's niet aan (zwak negatieve aanbeveling) vanwege *lack of efficacy* (gebrek aan (bewijs voor) werkzaamheid). De globale studiekwaliteit wat betreft SSRI's was redelijk tot hoog. EULAR geeft ook voor MAO-remmers een zwak negatieve aanbeveling vanwege *lack*

of efficacy. De globale studiekwaliteit wat betreft MAO-remmers was laag.¹ De NICE richtlijn geeft geen aanbeveling voor MAO-remmers.

Uit het aanvullend literatuuronderzoek van de commissie kwamen geen relevante systematische reviews of meta-analyses naar voren.

3.2 Anti-epileptica

EULAR geeft een zwak positieve aanbeveling voor pregabaline, een gabapentinoïde anti-epilepticum. EULAR stelt dat dit middel overwogen kan worden bij ernstige pijn en/of ernstige slaapproblemen. De globale studiekwaliteit wat betreft pregabaline was hoog. Voor gabapentine, een ander gabapentinoïde anti-epilepticum, geeft EULAR de aanbeveling om dit alleen in het kader van wetenschappelijk onderzoek te gebruiken.¹

De NICE-richtlijn geeft een algehele negatieve aanbeveling wat betreft alle anti-epileptica voor mensen met chronische primaire pijn. De reden hiervoor was dat het wetenschappelijk bewijs dat NICE identificeerde ten aanzien van pregabaline en gabapentine een gebrek aan een gewenst effect van deze middelen suggereerde ten opzichte van placebo. De kwaliteit van het bewijs varieerde van hoog tot zeer laag. NICE identificeerde geen bewijs ten aanzien van andere typen anti-epileptica, maar omdat het gebruik van anti-epileptica in het algemeen geassocieerd is met een risico op ongewenste effecten, besloot NICE tot een algehele negatieve aanbeveling, voor alle anti-epileptica en voor alle vormen van chronische primaire pijn. Voor gabapentinoïden wordt daarbij het risico op misbruik en afhankelijkheid genoemd.²

Uit het aanvullend literatuuronderzoek van de commissie kwamen geen relevante systematische reviews of meta-analyses naar voren.

3.3 Analgetica

Analgetica zijn pijnstillende middelen, zoals:

- paracetamol;
- niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's);
- opioïden.

Wat betreft paracetamol geeft alleen de NICE-richtlijn een aanbeveling. NICE geeft een negatieve aanbeveling, omdat er geen wetenschappelijk bewijs geïdentificeerd kon worden en daarnaast ongewenste effecten kunnen optreden bij het gebruik. NICE vond het belangrijk om een negatieve aanbeveling te doen om te voorkomen dat gebruik van het middel in de praktijk wordt voortgezet terwijl er geen wetenschappelijke onderbouwing voor bestaat.²

EULAR en NICE zijn eensgezind wat betreft de aanbeveling voor NSAID's.^{1,2} EULAR geeft een zwak negatieve aanbeveling vanwege *lack of efficacy*. De globale studiekwaliteit was laag.¹ De NICE-richtlijn geeft een negatieve aanbeveling, eveneens vanwege (enig) bewijs voor een gebrek aan een gewenst effect vergeleken met placebo en daarnaast een risico op ongewenste effecten (maag-darmbloedingen). De kwaliteit van het bewijs varieerde van redelijk tot laag.²

Wat betreft opioïden is er enige discrepantie tussen de aanbevelingen van EULAR en NICE.^{1,2} EULAR stelt dat het zwakwerkende opioïde tramadol overwogen kan worden bij ernstige pijn (zwak positieve aanbeveling). De globale studiekwaliteit was hoog. Voor wat betreft sterkwerkende opioïden geeft EULAR een sterk negatieve aanbeveling in verband met een gebrek aan bewijs voor werkzaamheid (geen systematische reviews werden geïdentificeerd) en een hoog risico op bijwerkingen/verslaving.¹ De NICE-richtlijn geeft een algehele negatieve aanbeveling ten aanzien van alle opioïden voor mensen met chronische primaire pijn vanwege gebrek aan bewijs voor de effectiviteit (placebogecontroleerd onderzoek werd niet geïdentificeerd) en bewijs voor ongewenste (langetermijn)effecten (een risico op afhankelijkheid).² De commissie sluit zich aan bij de aanbeveling van de NICE-richtlijn, en wil het gebruik van alle opioïden afraden, zowel sterk- als zwakwerkende opioïden.

3.4 Antipsychotica

EULAR en NICE identificeerden geen systematische reviews of RCT's naar antipsychotica.^{1,2} EULAR geeft geen aanbeveling voor deze middelen. De NICE-richtlijn geeft een negatieve aanbeveling vanwege het ontbreken van wetenschappelijk bewijs en omdat ongewenste effecten kunnen optreden bij het gebruik ervan.²

3.5 Middelen met een dempend effect op het centrale zenuwstelsel

EULAR geeft voor natriumoxybaat een sterk negatieve aanbeveling in verband met *lack of efficacy* en een hoog risico op bijwerkingen. De globale studiekwaliteit is niet geëvalueerd.¹

NICE geeft een negatieve aanbeveling voor benzodiazepines en ketamine. Voor benzodiazepines was dit omdat er enig bewijs was voor gebrek aan een gewenst effect ten opzichte van placebo en vanwege de verslavende eigenschappen van het middel. De kwaliteit van het bewijs varieerde van redelijk tot laag. Voor ketamine werd de negatieve aanbeveling gedaan omdat geen wetenschappelijk bewijs kon worden geïdentificeerd en het gebruik van het middel gepaard kan gaan met ongewenste effecten.²

3.6 Spierrelaxantia

Spierrelaxantia zijn spierverslappende middelen. EULAR geeft een zwak positieve aanbeveling voor cyclobenzaprine. Cyclobenzaprine zou volgens EULAR overwogen kunnen worden voor ernstige slaapproblemen. Uit de systematische review waar de aanbeveling op is gebaseerd, komt naar voren dat de meeste mensen bijwerkingen van dit middel ondervinden. De globale studiekwaliteit was redelijk.¹ De NICE-richtlijn bevat geen aanbeveling wat betreft spierrelaxantia.

De commissie ziet geen rationale achter het voorschrijven van spierrelaxantia; spierverslapping zou volgens de commissie juist voorkomen moeten worden. De commissie raadt daarom het gebruik van spierrelaxantia af.

3.7 Cannabinoïden

EULAR geeft geen aanbeveling wat betreft cannabinoïden. NICE beschrijft één kleine RCT die aanwijzingen gaf voor een klinisch belangrijk ongewenst effect ten opzichte van placebo in termen van een grotere mate van studie-uitval ten gevolge van bijwerkingen. De resultaten van deze RCT wat betreft pijnreductie en kwaliteit van leven waren onvoldoende gerapporteerd om in de analyse te kunnen betrekken.² NICE verwijst vervolgens naar de separate richtlijn Cannabis-gebaseerde medicinale producten waarin voor volwassenen met chronische pijn een negatieve aanbeveling gegeven wordt voor nabilone, dronabinol, THC (delta-9-tetrahydrocannabinol) en een combinatie van CBD (cannabidiol) met THC. Voor deze middelen bleek uit economische analyses dat potentiële gewenste effecten klein waren vergeleken met de hoge en voortdurende kosten die gepaard gaan met het gebruik. De producten worden niet gezien als effectief gebruik van (financiële) middelen van de *National Health Service* (het nationale gezondheidszorgstelsel van het Verenigd Koninkrijk). Er was geen wetenschappelijk bewijs beschikbaar voor het gebruik van CBD alleen. De richtlijn Cannabis-gebaseerde medicinale producten doet een aanbeveling voor verder onderzoek naar CBD bij volwassenen met fibromyalgie (en mensen met persisterende behandelresistente neuropathische pijn) die onder behandeling zijn van een pijnspecialist. Dit om te onderzoeken of CBD in deze subpopulatie(s) mogelijk een alternatief zou kunnen zijn voor opioïden en andere pijnstillende medicatie met vervelende bijwerkingen.⁹

Het aanvullend literatuuronderzoek van de commissie biedt geen antwoord op deze specifieke onderzoeksvraag van NICE (Wat is de effectiviteit van een behandeling met CBD als toevoeging aan gebruikelijke zorg bij volwassenen met fibromyalgie die onder

behandeling zijn van een pijnspecialist?). Wel identificeerde het aanvullend onderzoek een systematische review gericht op chronische primaire pijn, waarin apart analyses zijn verricht voor fibromyalgie. In de hoofdanalyse naar het effect van cannabinoïden op pijn bij mensen met fibromyalgie werd geen significant effect gevonden ten opzichte van placebo. Wanneer alleen gekeken werd naar parallel RCT's met een follow-up duur van meer dan 4 weken werd wel een significant effect op pijn gevonden ten opzichte van placebo. Voor kwaliteit van leven kwam vergeleken met placebo geen significant effect naar voren.³⁶

3.8 Overige medicatie

EULAR geeft een sterk negatieve aanbeveling voor groeihormoon en glucocorticoïden vanwege *lack of efficacy* en een hoog risico op bijwerkingen.¹ De globale studiekwaliteit is niet geëvalueerd.

NICE identificeerde geen wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit van *trigger point* injecties met een glucocorticoïd en *trigger point* injecties met een combinatie van een lokaal anestheticum en een glucocorticoïd. Gecombineerd met het risico op ongewenste effecten geeft de richtlijn een negatieve aanbeveling voor deze injecties. Wat betreft lokale anesthetica geeft de NICE-richtlijn een negatieve aanbeveling voor zowel topicaal als intraveneus gebruik. Voor topicaal gebruik (van lidocaïne) was er enig bewijs dat suggereerde dat korte termijn gebruik geen gunstige effecten biedt of ongunstigere resultaten kan geven dan placebo. De kwaliteit van het bewijs was laag tot zeer laag. Voor intraveneus gebruik werd geen wetenschappelijk bewijs geïdentificeerd.²

Literatuur

- 1 Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluss E, et al. *EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia*. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(2): 318-328.
- 2 National Institute for Health and Care Excellence. *Chronic pain (primary and secondary) in over 16s: assessment of all chronic pain and management of chronic primary pain* London, 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng193/resources/chronic-pain-primary-and-secondary-in-over-16s-assessment-of-all-chronic-pain-and-management-of-chronic-primary-pain-pdf-66142080468421>.
- 3 National Institute for Health and Care Excellence. *Developing NICE guidelines: the manual*. 2014. <https://www.nice.org.uk/process/pmg20/resources/developing-nice-guidelines-the-manual-pdf-72286708700869>.
- 4 Carville S, Constanti M, Kosky N, Stannard C, Wilkinson C, Guideline Committee. *Chronic pain (primary and secondary) in over 16s: summary of NICE guidance*. *BMJ* 2021; 373: n895.
- 5 WHO. *ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. Chronic primary pain*. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en/#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fcd%2fentity%2f1326332835>. Geraadpleegd: 4 maart 2024
- 6 Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. *GRADE guidelines: 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables*. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(4): 383-394.
- 7 Boluyt N, Rottier BL, Langendam MW. *Richtlijnen worden transparanter met de GRADE methode: nieuwe methode maakt overwegingen bij aanbevelingen expliciet*. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2012; 156(25): A4379.
- 8 National Institute for Health and Care Excellence. *Chronic pain (primary and secondary) in over 16s: assessment of all chronic pain and management of chronic primary pain. NICE guideline: methods*. 2021; NICE Guideline NG193. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng193/evidence>.
- 9 National Institute for Health and Care Excellence. *Cannabis-based medicinal products*. London, 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng144/resources/cannabisbased-medicinal-products-pdf-66141779817157>.
- 10 National Institute for Health and Care Excellence. *NICE guideline: search strategies*. 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG193/history>.
- 11 Stolk LM. *Netwerk meta-analyse van geneesmiddelen*. *Ge-Bu* 2020; 54(8): 89-95.
- 12 Sousa M, Oliveira R, Brito JP, Martins AD, Moutão J, Alves S. *Effects of combined training programs in individuals with fibromyalgia: a systematic review*. *Healthcare (Basel)* 2023; 11(12): 1708.
- 13 Rodríguez-Almagro D, Del Moral-García M, López-Ruiz MDC, Cortés-Pérez I, Obrero-Gaitán E, Lomas-Vega R. *Optimal dose and type of exercise to reduce pain, anxiety and increase quality of*

- life in patients with fibromyalgia. A systematic review with meta-analysis.* Front Physiol 2023; 14: 1170621.
- 14 Correyero-León M, Medrano-de-la-Fuente R, Hernando-Garijo I, Jiménez-Del-Barrio S, Hernández-Lázaro H, Ceballos-Laita L, et al. *Effectiveness of aquatic training based on aerobic and strengthening exercises in patients with fibromyalgia: systematic review with meta-analysis.* Explore (NY) 2023; S1550-8307(1523)00162-00163.
- 15 Ma J, Zhang T, Li X, Chen X, Zhao Q. *Effects of aquatic physical therapy on clinical symptoms, physical function, and quality of life in patients with fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis.* Physiother Theory Pract 2024; 40(2): 205-223.
- 16 Bijlage bij Kamerstukken II. *Adviesaanvraag ZINL.*
https://www.tweedekamer.nl/kamerstukken/brieven_regering/detail?id=2021D46714&did=2021D46714. Vergaderjaar 2021/22, 29689, nr. 1136.
- 17 Zorginstituut Nederland. *Standpunt - Eerstelijns fysio- en oefen therapie bij fibromyalgie kan niet worden vergoed uit basispakket.* 2023.
<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2023/08/04/standpunt---eerstelijns-fysio--en-oefen therapie-bij-fibromyalgie-kan-niet-worden-vergoed-uit-basispakket>. Geraadpleegd: 4 maart 2024.
- 18 Lauche R, Cramer H, Dobos G, Langhorst J, Schmidt S. *A systematic review and meta-analysis of mindfulness-based stress reduction for the fibromyalgia syndrome.* J Psychosom Res 2013; 75(6): 500-510.
- 19 Deare JC, Zheng Z, Xue CC, Liu JP, Shang J, Scott SW, et al. *Acupuncture for treating fibromyalgia.* Cochrane Database Syst Rev 2013; 2013(5): CD007070.
- 20 Cao CF, Ma KL, Li QL, Luan FJ, Wang QB, Zhang MH, et al. *Balneotherapy for fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis.* J Clin Med 2021; 10(7): 1493.
- 21 Kundakci B, Kaur J, Goh SL, Hall M, Doherty M, Zhang W, et al. *Efficacy of nonpharmacological interventions for individual features of fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.* Pain 2022; 163(8): 1432-1445.
- 22 Häuser W, Bernardy K, Arnold B, Offenbächer M, Schiltenwolf M. *Efficacy of multicomponent treatment in fibromyalgia syndrome: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials.* Arthritis Rheum 2009; 61(2): 216-224.
- 23 Zorginstituut Nederland. *Standpunt Interdisciplinaire medisch-specialistische revalidatie bij patiënten met chronische pijn.* 2022.
<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2022/10/09/standpunt-interdisciplinaire-medisch-specialistische-revalidatie-imsr>. Geraadpleegd: 4 maart 2024.
- 24 Amer-Cuenca JJ, Badenes-Ribera L, Bivía-Roig G, Arguisuelas MD, Suso-Martí L, Lison JF. *The dose-dependent effects of transcutaneous electrical nerve stimulation for pain relief in individuals with fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis.* Pain 2023; 164(8): 1645-1657.

- 25 Cheng YC, Hsiao CY, Su MI, Chiu CC, Huang YC, Huang WL. *Treating fibromyalgia with electrical neuromodulation: a systematic review and meta-analysis*. Clin Neurophysiol 2023; 148: 17-28.
- 26 Teixeira PEP, Pacheco-Barrios K, Branco LC, de Melo PS, Marduy A, Caumo W, et al. *The analgesic effect of transcranial direct current stimulation in fibromyalgia: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of potential influencers of clinical effect*. Neuromodulation 2023; 26(4): 715-727.
- 27 Yang CC, Tsai ST, Ting B, Cheng YC, Wang CK, Chang JP, et al. *Psychological outcomes and quality of life of fibromyalgia patients with vitamin D supplementation-a meta-analysis*. J Clin Med 2023; 12(7): 2750.
- 28 Qu K, Li MX, Zhou YL, Yu P, Dong M. *The efficacy of vitamin D in treatment of fibromyalgia: a meta-analysis of randomized controlled studies and systematic review*. Expert Rev Clin Pharmacol 2022; 15(4): 433-442.
- 29 Venkatesan N, Gyawali M, Botleroo RA, Ahmed R, Kareem R, Ogeyingbo OD, et al. *Efficacy of vitamin D supplementation in the improvement of clinical status in patients diagnosed with fibromyalgia syndrome: a systematic review*. Curr Rheumatol Rev 2022; 18(4): 317-328.
- 30 Lombardo M, Feraco A, Ottaviani M, Rizzo G, Camajani E, Caprio M, et al. *The efficacy of vitamin D supplementation in the treatment of fibromyalgia syndrome and chronic musculoskeletal pain*. Nutrients 2022; 14(15): 3010.
- 31 Ali OME. *Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with clinical outcomes in patients with fibromyalgia: a systematic review of the literature*. SN Compr Clin Med 2022; 4(1): 38.
- 32 Yong WC, Sanguaneko A, Upala S. *Effect of vitamin D supplementation in chronic widespread pain: a systematic review and meta-analysis*. Clin Rheumatol 2017; 36(12): 2825-2833.
- 33 Gezondheidsraad. *Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2012; publicatie nr. 2012/15.
- 34 Gezondheidsraad. *Richtlijnen goede voeding 2015*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2015; publicatie nr. 2015/24.
- 35 Gezondheidsraad. *Voedingsnormen voor vitamines en mineralen voor volwassenen*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2018; publicatie nr. 2018/19.
- 36 Giossi R, Carrara F, Padroni M, Bilancio MC, Mazzari M, Enisci S, et al. *Systematic review and meta-analysis seem to indicate that cannabinoids for chronic primary pain treatment have limited benefit*. Pain Ther 2022; 11(4): 1341-1358.

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

