

Richtlijn

Polyneuropathie

Colofon

Richtlijn Polyneuropathie

ISBN 90-8523-040-3

© 2005, Nederlandse Vereniging voor Neurologie en Nederlandse Vereniging voor Klinische Neurofysiologie

Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)

Postbus 20050, 3502 LB Utrecht

Tel. (030) 282 33 43

Fax (030) 282 38 79

Internet: www.neurologie.nl

Nederlandse Vereniging voor Klinische Neurofysiologie (NVKNF)

Academisch Ziekenhuis Maastricht

Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht

Internet: www.nvknf.nl

Uitgever



Van Zuiden Communications B.V.

Postbus 2122, 2400 CC Alphen aan den Rijn

Tel. (0172) 47 61 91

E-mail: zuiden@zuidencomm.nl

Internet: www.vanzuidencommunications.nl



Evidence Based RichtlijnOntwikkeling

De richtlijn Polyneuropathie is mede totstandgekomen door het programma Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO) van de Orde van Medisch Specialisten.

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever.

Toestemming voor gebruik van tekst (gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen.

Adres en e-mailadres: zie boven. Deze uitgave en andere richtlijnen zijn te bestellen via: www.richtlijnonline.nl.

Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, gevestigd in Utrecht, heeft tot doel individuele beroepsbeoefenaren, hun beroepsverenigingen en zorginstellingen te ondersteunen bij het verbeteren van de patiëntenzorg. Het CBO biedt via programma's en projecten ondersteuning en begeleiding bij systematisch en gestructureerd meten, verbeteren en borgen van kwaliteit van de patiëntenzorg.



De Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) vertegenwoordigt de neurologen die in Nederland het vak neurologie beoefenen. De NVN heeft, gemeenschappelijk met de door haar vertegenwoordigde neurologen, in het komende decennium als belangrijkste taak: het bewaken, het bevorderen en het optimaliseren van de vakinhoudelijke kwaliteit van zorg voor mensen met aandoeningen van het zenuwstelsel of van spieren.



Klinische Neurofysiologie is een specialisme dat helpt bij het stellen van een diagnose bij neurologische klachten en aandoeningen. Hierbij wordt de functie van de hersenen, zenuwen, spieren en bloedvaten gemeten. Klinisch neurofysiologische technieken zijn belangrijk bij het vervolgen van behandeling en controle van neurologische aandoeningen en bij de bewaking van functies bij operaties en op de intensive care.

Richtlijn

Polyneuropathie

Initiatief

Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN)

Nederlandse Vereniging voor Klinische Neurofysiologie (NVKNF)

In samenwerking met

Nederlandsche Internisten Vereeniging (NIV)

Vereniging Spierziekten Nederland (VSN)

Met ondersteuning van

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

In het kader van

Het programma 'Ontwikkelen en implementeren van medisch-specialistische richtlijnen' van de Orde van Medisch Specialisten.

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep	6
Stellingen	7
1 Algemene inleiding	11
2 Epidemiologie van polyneuropathie in Nederland	17
3 De diagnose polyneuropathie: anamnese en neurologisch onderzoek	37
4 De diagnose polyneuropathie: elektromyografie (EMG)	49
5 Polyneuropathieën bij chronische aandoeningen: wanneer is aanvullende diagnostiek en verwijzing geïndiceerd?	81
6 Dunnevezelneuropathie	93
7 Behandeling van pijnlijke neuropathieën	107
8 Stroomdiagram	147
Bijlage	
1 Gebruikte afkortingen	155

Samenstelling van de werkgroep

- Dhr. prof. dr. P.A. van Doorn, neuroloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, voorzitter
- Dhr. prof. dr. B.G.M. van Engelen, neuroloog, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen
- Mw. dr. C.G. Faber, neuroloog, Academisch Ziekenhuis Maastricht, Maastricht
- Dhr. dr. H. Franssen, neuroloog/klinisch neurofysioloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht
- Mw. dr. A.M.C. Horemans, beleidsmedewerkster zorg, Vereniging Spierziekten Nederland, Baarn
- Mw. dr. M.L. Jacobs, huisarts, Gezondheidscentrum Oude Westen-Cool, Rotterdam
- Dhr. dr. H. Kerkhoff, neuroloog, Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht
- Dhr. drs. E.J.W. Keuter, neuroloog, Diaconessenhuis Meppel, Meppel
- Dhr. drs. P.C.L.A. Lambregts, neuroloog, Bronovo Ziekenhuis, Den Haag
- Mw. dr. N.C. Notermans, neuroloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht
- Dhr. dr. I.N. van Schaik, neuroloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Dhr. dr. N.C. Schaper, internist-endocrinoloog, Academisch Ziekenhuis Maastricht, Maastricht
- Dhr. drs. H. van Veenendaal, adviseur, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht, secretaris
- Dhr. dr. O.J.M. Vogels, neuroloog/klinisch neurofysioloog, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

Stellingen

Epidemiologie van polyneuropathie in Nederland

1. Diabetes is de meest voorkomende oorzaak van polyneuropathie. Ongeveer 40% van de patiënten die het ziekenhuis bezoeken met de klinische verschijnselen van polyneuropathie, heeft diabetes mellitus.
2. Idiopathische polyneuropathie/CIAP, hereditaire polyneuropathie, inflammatoire polyneuropathie en polyneuropathie bij overmatig alcoholgebruik of door medicatie, zijn na diabetes waarschijnlijk de meest voorkomende oorzaken van polyneuropathie.
3. De incidentie en prevalentie van polyneuropathie in de Nederlandse populatie zijn niet onderzocht. De meest nauwkeurige gegevens zijn bekend voor diabetes, HMSN/CMT, Guillain-Barré syndroom en CIDP. Op basis hiervan is berekend dat in Nederland tussen 100.000 en 400.000 patiënten de klinische verschijnselen van een polyneuropathie hebben.

De diagnose polyneuropathie: anamnese en neurologisch onderzoek

4. Bij alle patiënten met verdenking op een polyneuropathie:
 - a. moet in de anamnese ten minste worden gevraagd naar sensibele, motorische en autonome klachten, naar de verdeling van deze klachten en naar problemen met de coördinatie.
 - b. moet een neurologisch onderzoek worden verricht dat ten minste het volgende omvat: (1) sensibiliteitsonderzoek van alle kwaliteiten, waarbij moet worden gelet op symmetrie en een gradiënt van distaal naar proximaal; 2) reflexen; (3) onderzoek van de kracht. Daarnaast moet er worden gelet op (4) het voorkomen van autonome verschijnselen.
 - c. moeten de anamnese en het neurologisch onderzoek bij voorkeur worden verricht door een neuroloog; indien dit niet het geval is, door een arts met ervaring in het verrichten van het neurologisch onderzoek.
5. Met de gegevens die op deze wijze worden verkregen uit anamnese en neurologisch onderzoek, kan met hoge betrouwbaarheid de klinische diagnose polyneuropathie worden gesteld.

De diagnose polyneuropathie: elektromyografie (EMG)

- 6a. Bij patiënten met diabetes mellitus, ernstige nierinsufficiëntie, chronisch alcoholisme of cytostaticagebruik is het EMG niet noodzakelijk voor het stellen van de diagnose polyneuropathie indien het klinisch beeld en beloop past bij de onderliggende aandoening (zie *stelling 9a*); bij alle andere patiënten moet wel een standaard-EMG verricht worden.

- 6b. Een standaard-EMG dient te voldoen aan de consensustekst van de Nederlandse Vereniging voor KNF (www.nvknf.nl).
- 7. Indien er een EMG wordt verricht en de huidtemperatuur bij de pols of de enkel is lager dan 32 °C, dan moet de patiënt eerst adequaat worden opgewarmd; mocht niet kunnen worden opgewarmd, dan dienen de ongecorrigeerde variabelen en de huidtemperatuur te worden vermeld.
- 8a. Voor de diagnose chronische demyeliniserende polyneuropathie is een uitgebreid EMG noodzakelijk.
- 8b. Voor de diagnose chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP) moet de uitslag van het EMG voldoen aan de aangepaste Nederlandse consensuscriteria voor CIDP.
- 8c. Voor de diagnose Guillain-Barré syndroom is een EMG in de eerste week na het begin van de ziekte niet zinvol.

Polyneuropathie bij chronische aandoeningen: wanneer is aanvullende diagnostiek en verwijzing geïndiceerd?

- 9a. Een polyneuropathie in het kader van diabetes mellitus, langdurig alcoholmisbruik, het gebruik van bepaalde cytostatica (onder andere vincristine, cisplatine, paclitaxel), of ernstige nierinsufficiëntie wordt gekarakteriseerd door langzaam progressieve, symmetrische, distale, sensibele en motorische klachten.
- 9b. Verwijzing naar een neuroloog, aanvullend laboratoriumonderzoek en een EMG zijn bij de aandoeningen genoemd onder 9a met name geïndiceerd bij de volgende symptomen: ernstige pijn, asymmetrie, meer motorische dan sensibele uitval, snelle progressie, meer proximale dan distale klachten.

Dunnevezelneuropathie

- 10. Bij patiënten met klachten van (pijnlijke) paresthesieën, brandend gevoel, schietende of stekende pijn, allodynie, doof gevoel, en/of autonome verschijnselen, *en* een normaal zenuwgeleidingsonderzoek moet de diagnose geïsoleerde dunnevezelneuropathie worden overwogen.

Behandeling van pijnlijke neuropathieën

- 11. Bij patiënten met diabetes mellitus dient intensieve diabetescontrole ter preventie en als behandeling van een (pijnlijke) polyneuropathie te worden nagestreefd.
- 12. De symptomatische behandeling van een pijnlijke polyneuropathie dient volgens een vast schema te worden uitgevoerd. Amitriptyline en carbamazepine zijn bewezen effectief en de middelen van eerste keus.

13. Bij de behandeling van een pijnlijke polyneuropathie bij HIV-geïnfecteerde patiënten is lamotrigine bewezen effectief en het middel van eerste keus. Amitriptyline en carbamazepine zijn bewezen niet effectief in deze patiëntengroep.

Algemene inleiding

Aanleiding

Polyneuropathieën kunnen zeer veel oorzaken hebben. Bij gebrek aan een goede richtlijn leidt dit momenteel tot een zeer grote variabiliteit in de aard en de hoeveelheid diagnostiek/verrichtingen. Enerzijds is er sprake van ‘overdiagnostiek’ en zijn er problemen met de interpretatie van uitslagen. Anderzijds worden diagnoses gemist en wordt de patiënt behandeling onthouden. Ten slotte duurt de diagnostische fase nu veelal te lang.

Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen en handelingsinstructies (stroomdiagram) ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het expliciteren van goed medisch handelen. De richtlijn is geschreven voor en door de zorgverleners. De richtlijn biedt aanknopingspunten voor bijvoorbeeld transmurale afspraken of lokale protocollen, hetgeen voor de implementatie bevorderlijk is.

De richtlijn ‘Polyneuropathie’ bestaat uit aanbevelingen betreffende de diagnostiek van polyneuropathieën bij volwassen patiënten in het algemeen. Er wordt uitgebreid ingegaan op de minimale hoeveelheid diagnostiek die noodzakelijk is om een polyneuropathie te classificeren en tot een diagnose te komen. Dit is essentieel voor de prognose en de in te stellen therapie. Een belangrijk element van de richtlijn is het diagnostische stroomdiagram. Dit schema is naar verwachting goed toepasbaar in de dagelijkse praktijk van iedere neuroloog die volwassen patiënten beoordeelt met klachten en verschijnselen van een neuropathie.

Ten slotte wordt de medicamenteuze en niet-medicamenteuze symptomatische behandeling besproken van positieve symptomen (pijn, pijnlijke paresthesieën, dysesthesie, hyperpathie, en dergelijke) die kunnen ontstaan in het kader van polyneuropathieën.

Een efficiënte en adequate procedure van aanvullende diagnostiek door een verbeterde en meer uniforme diagnostische ‘work-up’ zal leiden tot:

- betere diagnosestelling bij minimalisatie van kosten van (aanvullende) diagnostiek;
- een verkorting van de diagnostische fase en een grotere kans op het (vroegtijdig) instellen van adequate therapie.

Richtlijngebruikers

De richtlijn is primair bedoeld voor neurologen en klinisch neurofysiologen. Een internist en een huisarts maken deel uit van de werkgroep om de afstemming met deze disciplines te optimaliseren.

Definitie

Een polyneuropathie is een symmetrische, veelal chronische aandoening van de perifere zenuwen, die wordt gekenmerkt door sensibele en/of motorische afwijkingen die in de regel distaal meer dan proximaal en aan de benen meer dan aan de armen aanwezig is. Bij een polyneuropathie zijn per definitie meerdere zenuwen betrokken. Dit leidt tot (soms pijnlijke) gevoelsstoornissen en/of verlamingsverschijnselen. Sommige patiënten hebben ernstige vermoeidheidsverschijnselen en een verminderd uithoudingsvermogen. Veel patiënten kunnen hun gewone werkzaamheden niet (goed) verrichten. Polyneuropathieën komen vaak voor bij ‘interne’ aandoeningen zoals diabetes, maar kunnen ook geïsoleerd voorkomen.

Probleemomschrijving en uitgangsvragen

De werkgroep die deze richtlijn heeft voorbereid, wilde antwoord krijgen op de volgende vragen:

1. Wat is de incidentie en prevalentie van polyneuropathieën?
2. Wanneer is er klinisch sprake van een polyneuropathie?
3. Wat is de diagnostische waarde van het EMG bij patiënten met een klinische verdenking op een polyneuropathie?
4. Waar moet een goed EMG-onderzoek aan voldoen?
5. Wat is de diagnostische waarde van het EMG bij de differentiatie tussen verschillende typen polyneuropathieën (demyeliniserende polyneuropathie versus axonale polyneuropathie) en wanneer is dit van belang voor de diagnostiek naar de oorzaak van de polyneuropathie?
6. Wanneer is er sprake van een kenmerkend of afwijkend beloop bij veelvoorkomende polyneuropathieën en wanneer moet een patiënt met een polyneuropathie worden doorverwezen naar de neuroloog?
7. Hoe kan de diagnose dunnevezelneuropathie worden gesteld?
8. Wat is de beste symptomatische behandeling van pijn, pijnlijke paresthesieën, dysesthesie, hyperpathie en dergelijke die ontstaan in het kader van een (poly)neuropathie?
9. Hoe kan de diagnostiek van een polyneuropathie in een stroomdiagram worden weergegeven?

Samenstelling werkgroep

In maart 2000 is de multidisciplinaire werkgroep van start gegaan. De richtlijn werd opgesteld door de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) en de Nederlandse Vereniging voor Klinische Neurofysiologie (NVKNF) in opdracht van de Orde van Medisch Specialisten. In de commissie hadden voorts zitting een internist, die door de NIV was afgevaardigd, en een

huisarts. Vanuit de patiëntenvereniging werd geparticipeerd door de Vereniging Spierziekten Nederland (VSN). Begeleiding vond plaats door het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.

Bij het samenstellen van de werkgroep is zoveel mogelijk rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden en een evenredige vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen, 'scholen' en academische achtergronden. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging.

Werkwijze werkgroep

De werkgroep werkte gedurende drie jaar aan de totstandkoming van de richtlijn. De uit 14 personen bestaande werkgroep werd onderverdeeld in vijf subgroepen, waarbij uitgangsvraag 3, 4 en 5 door één subgroep werden beantwoord. Ook uitgangsvragen 6 en 7 werden door één subgroep beantwoord. Het stroomdiagram ('flowchart') werd gezamenlijk opgesteld.

Hoewel de afzonderlijke tekstgedeelten door individuele werkgroepleden of subwerkgroepen zijn voorbereid, is dit document nadrukkelijk geschreven uit naam van de gehele werkgroep. De werkgroepleden zochten systematisch literatuur en beoordeelden de kwaliteit en inhoud ervan. Vervolgens schreven de werkgroepleden een paragraaf of hoofdstuk voor de conceptrichtlijn, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Tijdens vergaderingen lichtten zij hun teksten toe, dachten mee en discussieerden over andere hoofdstukken. De uiteindelijke teksten vormen samen de conceptrichtlijn, die vanaf begin november 2003 via internet (www.neurologie.nl; www.cbo.nl) aan alle relevante (beroeps)groepen is aangeboden en op 28 november 2003 tijdens de Algemene Ledenvergadering van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie is besproken. Het commentaar is in de richtlijn verwerkt en samengevat in voorliggend document.

Wetenschappelijke onderbouwing

De richtlijn is voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties. Er is met MESH (/thesaurus)-termen en 'textwords' gezocht. Een uitdraai van relevante MESH-termen is beschikbaar bij het CBO. Zoeken door middel van de MESH-term 'polyneuropathies' includeert diverse soorten polyneuropathieën, maar bijvoorbeeld niet alle diabetische en uremische polyneuropathie-artikelen. Indien relevant, is hierop aanvullend gezocht.

Er is als volgt gezocht, tenzij in de inleiding van het betreffende hoofdstuk anders is vermeld:

- Databases: Medline, Embase en Cochrane; voor uitgangsvraag 1 en 6 is ook de Cinahl-database geraadpleegd.
- Jaartal: vanaf 1980 tot en met 2001, behalve voor de uitgangsvraag van subgroep 'behandeling pijn', waarbij is gezocht tot en met juni 2003. Subgroep 'verwijsbeleid' heeft vanaf 1970 gezocht. Belangrijke artikelen die bij de werkgroepleden bekend waren, werden hieraan toegevoegd. Enkele relevante onderzoeken gepubliceerd na deze datum zijn ook meegenomen.

- Dierexperimenteel onderzoek is geëxcludeerd.
- Er is gezocht naar artikelen in het Engels, Nederlands, Duits en Frans.
- Er is naar elk soort publicatietype gezocht, behalve ‘letters’, ‘editorials’, (niet-systematische) ‘reviews’ en ‘case-reports’.

De geselecteerde artikelen zijn vervolgens met titel en abstract uitgedraaid en door minimaal twee werkgroepleden afzonderlijk beoordeeld. De criteria die voor deze selectieprocedure zijn gehanteerd en de belangrijkste trefwoorden voor de betreffende uitgangsvraag, zijn bij het CBO opvraagbaar. Vervolgens werden de geselecteerde artikelen in hun geheel opgevraagd en door de werkgroepleden beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar mate van bewijs. De gebruikte indeling van de literatuur naar mate van bewijs is weergegeven in *tabel 1*.

De beoordeling van de verschillende artikelen vindt u in de verschillende teksten terug onder het kopje *Wetenschappelijke onderbouwing*. Het wetenschappelijk bewijs is vervolgens kort samengevat in een *conclusie*. De belangrijkste literatuur waarop deze conclusie is gebaseerd, staat, inclusief de *mate van bewijs*, bij de conclusie vermeld. Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs nog andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid (in verschillende echelons) en organisatorische aspecten. Deze aspecten worden vermeld onder het kopje *Overige overwegingen*. De aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs en de overige overwegingen.

De werkgroep heeft afgesproken om de specificiteit en sensitiviteit van het diagnostisch onderzoek als volgt in te delen:

- 0-35%: laag;
- 36-75%: matig;
- 76-100%: hoog.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar zo veel mogelijk op ‘evidence’ gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de ‘gemiddelde patiënt’, kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen kan in bepaalde situaties zelfs noodzakelijk zijn. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd en idealiter ook gedocumenteerd te worden.

Financiële belangenverstrengeling/onafhankelijkheid werkgroepleden

Er is geen financiële belangenverstrengeling gemeld.

Herziening

Uiterlijk in 2009 bepaalt de Nederlandse Vereniging voor Neurologie in overleg met de Nederlandse Vereniging voor Klinische Neurofysiologie of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

Tabel 1 Indeling van de literatuur naar mate van bewijs

Voor artikelen betreffende interventie (preventie of therapie)	
A1	systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn;
A2	gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde 'trials') van voldoende omvang en consistentie;
B	gerandomiseerde klinische 'trials' van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiëntcontroleonderzoek);
C	niet-vergelijkend onderzoek;
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.
Voor artikelen betreffende diagnostiek	
A1	onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een van tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische testen;
A2	onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multipale, diagnostische testen een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie;
B	vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd;

Tabel 1 Vervolg

C	niet-vergelijkend onderzoek;
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.
Niveau van bewijs van de conclusies	
1.	één systematische review (A1) of ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2;
2.	ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B;
3.	één onderzoek van niveau A2 of B of één of meerdere onderzoeken van niveau C;
4.	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.
Relatie van niveau van bewijs met tekst in de aanbeveling	
1.	Het is aangetoond dat ...
2.	Het is aannemelijk dat ...
3.	Er zijn aanwijzingen dat ...
4.	Er is geen bewijs dat .../ de werkgroep is van mening dat ...

Kanttekening 1

Voor het indelen van literatuur op het gebied van epidemiologie en natuurlijk beloop zijn geen goede beoordelingschema's voorhanden, zodat de werkgroep besloten heeft bij deze onderwerpen geen niveau van bewijskracht aan de conclusie te koppelen. Wel heeft de werkgroep in het hoofdstuk over de epidemiologische aspecten zelf een onderscheid gemaakt tussen matige, redelijke en goede onderzoeken op basis van een aantal nader gespecificeerde criteria.

Kanttekening 2

Voor het niveau van het bewijs van de conclusies wordt de systematiek gehanteerd zoals hierboven beschreven. Dit betekent echter dat niveau 3-conclusies gebaseerd kunnen zijn op één A2-onderzoek (gerandomiseerd vergelijkend onderzoek van goede kwaliteit) of op één B-onderzoek (gerandomiseerd vergelijkend onderzoek van matige kwaliteit of onvoldoende omvang) of op één C-onderzoek (niet-vergelijkend onderzoek). Naar de mening van de werkgroep doet het scharen van deze drie typen onderzoeken onder één bewijsniveau geen recht aan het grote verschil in kwaliteit van bewijs. Om dit op te vangen is zo veel als mogelijk in de conclusies met bewijsniveau 3 een nuance aangebracht door te spreken van 'sterke aanwijzingen' indien het gaat om een A2-onderzoek, 'enige aanwijzingen' indien het gaat om een B-onderzoek en 'geringe aanwijzingen' indien het bewijs afkomstig is van een C-onderzoek.

Epidemiologie van polyneuropathie in Nederland

2.1 Inleiding

Een polyneuropathie kan veel verschillende oorzaken hebben. Alvorens de diagnostiek, het klinisch beloop en het beleid bij een patiënt met een polyneuropathie aan de orde komen, wordt in dit hoofdstuk de epidemiologie van polyneuropathie besproken. Goede overzichtsartikelen ontbreken vrijwel. In dit hoofdstuk worden eerst de meest voorkomende oorzaken van polyneuropathie besproken. Vervolgens komen minder frequente oorzaken aan bod voor zover er onderzoeken zijn die relevant en toepasbaar zijn voor de Nederlandse situatie. Ten slotte wordt een poging gedaan om de prevalentie van polyneuropathie te berekenen.

Om uniformiteit gebaseerd op de dagelijkse praktijk na te streven zijn de incidentie en prevalentie gebaseerd op de volgende uitgangspunten:

- De polyneuropathie is vastgesteld op basis van klachten en bevindingen bij *klinisch neurologisch onderzoek*, soms aangevuld met klinisch neurofysiologisch onderzoek. Voor de definitie van de klinische verschijnselen van polyneuropathie wordt verwezen naar *hoofdstuk 3*.
- Onderzoeken waarbij een polyneuropathie *uitsluitend* op basis van klinisch neurofysiologisch onderzoek (EMG) is vastgesteld, zijn buiten beschouwing gelaten.
- Onderzoeken die uitsluitend een mononeuropathie beschrijven (bijvoorbeeld het carpale-tunnelsyndroom of een ulnaropathie), zijn buiten beschouwing gelaten.

2.1.1 Incidentie en prevalentie

Onder incidentie wordt het aantal nieuwe gevallen per 100.000 mensen per jaar verstaan. De prevalentie betreft het aantal patiënten met een bepaalde aandoening (in dit geval een polyneuropathie) per 100.000 mensen op een bepaald meetmoment (bijvoorbeeld 1 januari 2004).

2.1.2 Zoekstrategie

Er is gezocht naar epidemiologische gegevens over het voorkomen van polyneuropathieën in het algemeen. Vervolgens is op basis van de hoogste incidentie- en prevalentiewaarden gezocht naar specifieke polyneuropathieën (bijvoorbeeld diabetische polyneuropathie). Deze keuze werd aangevuld met suggesties door de deskundigen uit deze werkgroep.

2.1.3 Beoordeling

Aangezien de bronpopulatie van invloed is op de incidentie en prevalentie, is het van belang rekening te houden met de populatie die wordt bestudeerd: bijvoorbeeld ogenschijnlijk gezonde mensen (jongeren of bejaarden) in de algemene bevolking, patiënten die (om wat voor reden dan ook) een huisarts bezoeken, patiënten met een bekende aandoening (bijvoorbeeld diabetes) die een diabetespolikliniek bezoeken of patiënten met verschijnselen van een polyneuropathie die een algemene polikliniek neurologie bezoeken. Bij de beoordeling van de artikelen wordt dit aangegeven.

Voor epidemiologische onderzoeken bestaat er momenteel geen goed gedifferentieerde indeling naar categorieën van bewijs en niveau van aanbeveling.

De kwaliteit en de toepasbaarheid van de onderzoeken werden beoordeeld op basis van de volgende criteria:

- duidelijk omschreven bronpopulatie (algemene bevolking, huisartsen- of ziekenhuispopulatie, leeftijd, ‘confounding’ factoren);
- grootte van de bestudeerde populatie (kleiner of groter dan 50 patiënten);
- aanwezigheid van een controlegroep (ja/nee);
- criteria waarop de diagnose polyneuropathie werd gesteld: volledigheid van het klinisch onderzoek en eventuele uitbreiding met KNF-onderzoek (goed, matig, onduidelijk);
- de vraag of het onderzoek (ook) representatief is voor de gehele Nederlandse populatie (ja/nee).

Op grond van de bovengenoemde criteria wordt de *bewijsklasse* als volgt aangegeven: indien aan (vrijwel) alle criteria is voldaan: er zijn ‘sterke aanwijzingen’; indien slechts aan enkele criteria is voldaan: er zijn ‘aanwijzingen’ voor een bepaalde bewering. Indien aan geen van de criteria werd voldaan, is het onderzoek buiten beschouwing gelaten.

2.2 Incidentie- en prevalentieonderzoeken naar het voorkomen van polyneuropathie in het algemeen

2.2.1 Epidemiologisch onderzoek in de Nederlandse bevolking

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn geen gegevens gevonden over de incidentie en prevalentie van polyneuropathieën in de algemene Nederlandse bevolking. Er is wel een overzichtsartikel over de epidemiologie van polyneuropathieën van Martyn en Hughes.¹ Verder is er slechts één populatieonderzoek gevonden dat is uitgevoerd in de huisartspraktijk en dat een afspiegeling kan zijn van de Nederlandse situatie.² Dit Italiaanse onderzoek bestudeerde echter alleen ouderen (zie *paragraaf 2.2.2*).

Conclusie

De prevalentie van polyneuropathieën in de Nederlandse bevolking is niet bekend en kan slechts worden afgeleid uit een combinatie van epidemiologische onderzoeken.

2.2.2 Epidemiologisch onderzoek onder ouderen

Wetenschappelijke onderbouwing

Er is één onderzoek naar de prevalentie van een ‘waarschijnlijke’ polyneuropathie – gedefinieerd als klinisch zeker maar niet met EMG geëvalueerd – in de bevolking bij mensen van 55 jaar en ouder (*tabel 2*).² Het onderzoek werd in Italië uitgevoerd door huisartsen en neurologen bij 4.191 mensen (ouder dan 54 jaar) afkomstig uit een bevolkingsgroep van 31.685 inwoners. De patiënten konden gedurende een jaar worden geïncludeerd zodra zij de huisarts voor een willekeurige klacht bezochten. De 734 door de huisarts geïdentificeerde patiënten met een ‘verdenking op polyneuropathie’ werden vervolgens onderzocht door een neuroloog. Bij een stringente definitie voor polyneuropathie (‘waarschijnlijke polyneuropathie’) werd een prevalentie gevonden van 3,6%. Indien er minder stringente criteria werden gehanteerd (‘mogelijke polyneuropathie’), bleek er bij 7,3% van de mensen sprake van een polyneuropathie. Voor overige gegevens zie *tabel 2*.

2.2.3 Risicofactoren voor het ontstaan van een polyneuropathie

Op basis van gegevens uit statusonderzoek bleek de prevalentie van polyneuropathie toe te nemen van 1,6% tot 17,4% naarmate een patiënt meerdere aandoeningen had en/of behandeld werd met/blootstond aan neurotoxische stoffen (risicofactoren). Geen van de patiënten werd behandeld met cytostatica.^{2,3} Onafhankelijke risicofactoren voor het vóórkomen van een polyneuropathie waren: diabetes: ‘odds ratio’ (OR) 11,3; overmatig alcoholgebruik (hoeveelheid niet gespecificeerd): OR 7,4; leveraandoeningen (niet nader gespecificeerd): OR 4,9 en de aanwezigheid van een tumor (niet nader gespecificeerd): OR 2,6.

Omdat comorbiditeit mogelijk een rol speelt, is nagegaan of een polyneuropathie minder vaak voorkwam bij patiënten die de huisarts niet bezocht hadden. In een aselechte steekproef bij 93 patiënten die de huisarts niet hadden bezocht, werden bij 4,3% van de patiënten klinisch aanwijzingen gevonden voor een ‘waarschijnlijke polyneuropathie’.

Conclusies

Er zijn aanwijzingen dat de prevalentie van polyneuropathie bij mensen van 55 jaar en ouder ten minste 3,6% bedraagt.

Er zijn sterke aanwijzingen dat de belangrijkste risicofactoren zijn: diabetes, overmatig alcoholgebruik en het gebruik van neurotoxische medicatie (zie *hoofdstuk 5*). Bijna de helft van de patiënten met een polyneuropathie heeft diabetes.

Overige overwegingen

Aangezien veel polyneuropathieën waarschijnlijk vaker voorkomen op oudere leeftijd, zal de prevalentie van klinische verschijnselen van een polyneuropathie in de algehele bevolking waarschijnlijk lager liggen dan 3,6%.

2.2.4 Epidemiologisch onderzoek bij patiënten die het ziekenhuis bezoeken ('ziekenhuispopulatie')

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn vier grotere onderzoeken uitgevoerd bij patiënten die het ziekenhuis bezochten voor klachten passend bij een polyneuropathie. Deze onderzoeken geven een indicatie voor de verdeling van oorzaken van polyneuropathie. Slechts één onderzoek geeft een schatting van de prevalentie van polyneuropathie in de algehele bevolking (Mygland, 2001) (*tabel 3*).⁴

1. Het onderzoek van Mygland et al. bij 192 patiënten met een klinisch en elektrofysiologisch aangetoonde chronische polyneuropathie die beoordeeld waren in een regionaal ziekenhuis in Noorwegen, geeft aanwijzingen dat polyneuropathie door diabetes (19%), hereditaire polyneuropathie (12%), overmatig alcoholgebruik (10%) en de 'cryptogene' polyneuropathie (26%) het meest frequent voorkomen. Waarschijnlijk kan voor cryptogeen ook CIAP worden gelezen. Voor de overige oorzaken zie *tabel 3*. Naar schatting bedraagt de prevalentie voor polyneuropathie in de totale bevolking 123/100.000.⁴
2. In een ziekenhuispopulatie in vijf neurologische centra in Taiwan werd prospectief onderzoek verricht bij 520 patiënten met de klinische verschijnselen van een polyneuropathie.⁵ De methoden van onderzoek zijn in dit onderzoek matig omschreven. De grote prevalentieverschillen in oorzaken van een polyneuropathie tussen de vijf ziekenhuizen worden niet goed verklaard. De volgende oorzaken kwamen het meest frequent voor: diabetes (49%), alcohol (9%) en niet verder te classificeren polyneuropathie (mogelijk CIAP, 12%) (zie *tabel 3*).
3. Vergheze et al. bestudeerden twee groepen patiënten.⁶ Eén groep bestond uit 223 'jonge ouderen' (leeftijd 65-79 jaar). De andere groep bestond uit 77 patiënten ouder dan 79 jaar ('oudere ouderen'). Er werd bij de klinische verdenking op een polyneuropathie een EMG verricht. De gegevens uit dit retrospectieve gedeelte van het onderzoek (300 patiënten) werden vervolgens prospectief gevalideerd bij 102 patiënten. De gegevens van de retrospectieve en de prospectieve groepen werden vervolgens onderverdeeld in drie leeftijdscategorieën:

- 65-74 jaar (n = 231), 75-84 jaar (n = 142) en ≥ 85 jaar (n = 29). In de leeftijdsgroepen vanaf 75 jaar neemt het percentage patiënten met een idiopathische polyneuropathie toe van 13% naar 27% en neemt het percentage polyneuropathie door diabetes mellitus af van 46% naar 31%. Erfelijke (7%-8%) en toxische polyneuropathieën (7%-6%) worden daarna als het meest voorkomend vermeld. Medicamenten die het meest worden genoemd als oorzaak van het ontstaan van toxische polyneuropathieën, zijn vincristine, paclitaxel (Taxol®) en cisplatine.
4. Er is een Nederlands onderzoek bij 116 patiënten met een polyneuropathie die de algemene polikliniek Neurologie van het Academisch Medisch Centrum (AMC) bezochten.⁷ Bij deze patiënten was nog geen onderzoek naar de oorzaak van de polyneuropathie gedaan, de verwijzing betrof geen 'second opinion' en de patiënten waren niet eerder bekend met een polyneuropathie. Het onderzoek was niet opgezet als epidemiologisch onderzoek, maar om een diagnostische procedure te evalueren en geeft slechts een indicatie voor de verdeling van de verschillende oorzaken voor polyneuropathie in de regio Amsterdam. Diabetes (56%), overmatig alcoholgebruik (14%) en opvallenderwijs HIV (18%) werden het meest frequent gevonden als oorzaak van de polyneuropathie. Er werd vervolgens gekeken naar de groep van 56 patiënten met een polyneuropathie bij wie er geen sprake was van diabetes, overmatig alcoholgebruik of uremie. In deze patiëntengroep bleek er uiteindelijk bij 11% sprake van een erfelijke neuropathie en had 63% een CIAP. De overige gegevens staan vermeld in *tabel 2 en 3*. Het feit dat HIV vaak werd gevonden als oorzaak van de polyneuropathie, hangt zeer waarschijnlijk samen met de regio waarin het onderzoek plaatsvond en kan niet worden geëxtrapoleerd naar de gehele Nederlandse situatie.

Tabel 3 geeft een overzicht van de onderzoeken met betrekking tot de oorzaken van polyneuropathie bij patiënten die op een polikliniek neurologie worden beoordeeld.

Conclusies

Er zijn sterke aanwijzingen dat diabetes de meest voorkomende oorzaak is van polyneuropathie in een ziekenhuispopulatie (19-56%). Andere veel voorkomende oorzaken zijn de idiopathische polyneuropathie/CIAP (12-27%), overmatig alcoholgebruik (6-14%), erfelijk (4-12%), inflammatoir (4-8%), toxisch (3-6%), vitaminedeficiëntie (1-4%) en paraproteïnemie (1-4%).

Er zijn aanwijzingen dat in een populatie ziekenhuispatiënten ouder dan 65 jaar diabetes als oorzaak van de polyneuropathie het meest frequent voorkomt.

Er zijn aanwijzingen dat diabetes als oorzaak van een polyneuropathie minder vaak voorkomt boven de leeftijd van 75 jaar. Een idiopathische polyneuropathie wordt boven deze leeftijd vaker gevonden. Medicamenten die het meest frequent worden genoemd als de oorzaak van het ontstaan van de polyneuropathie, zijn vincristine, paclitaxel (Taxol®) en cisplatinum.

Overige overwegingen

Het onderzoek van Mygland et al. geeft een indicatie voor de prevalentie van de diverse polyneuropathieën in de algemene bevolking.⁴ Het betreft onderzoek in een bepaalde regio in Noorwegen. Of deze situatie goed te vergelijken is met de Nederlandse situatie, is niet zeker. Het percentage patiënten met een diabetische polyneuropathie is opvallend laag (19%) in vergelijking met de andere onderzoeken waarin een ongeselecteerde patiëntengroep met een polyneuropathie werd beoordeeld (41-49% veroorzaakt door diabetes). Mogelijkerwijs werden slechts de patiënten met een (vrij) ernstige polyneuropathie doorverwezen naar of geregistreerd in het ziekenhuis waar dit onderzoek is uitgevoerd. Dit onderzoek is daarom als prevalentieonderzoek voor polyneuropathie in de algehele bevolking zeer waarschijnlijk niet geschikt. Het onderzoek van Verghese et al. heeft nadelen omdat het uitsluitend om een groep patiënten gaat die werd verwezen voor KNF-onderzoek en het een groot aantal (niet geheel complete) gegevens bevat afkomstig van een retrospectief onderzoek.⁶ Het is de vraag of oudere patiënten met diabetes mellitus wel werden doorverwezen naar de polikliniek neurologie zodra zij klachten kregen die duiden op het bestaan van een polyneuropathie. Ten minste een deel van de verschillen tussen de leeftijdsgroepen kan waarschijnlijk ook verklaard worden door 'bias' ten gevolge van selectieve uitval (overlijden) van patiënten met (ernstige) complicaties van diabetes mellitus, waardoor deze patiënten dus minder vaak in de oudere patiëntengroep aanwezig zijn. Ditzelfde geldt mogelijkerwijze ook voor de patiënten die overmatig alcohol hebben gebruikt.

2.3 Incidentie- en prevalentieonderzoeken naar het voorkomen van polyneuropathieën door specifieke oorzaken

2.3.1 Polyneuropathie bij diabetes mellitus type 1 en 2

Diabetes type 1

De prevalentie van klinische verschijnselen van polyneuropathie bij patiënten met diabetes type 1 lag in drie onderzoeken tussen 13% en 17%.⁸⁻¹⁰ Eén onderzoek maakt melding van de incidentie bij patiënten met diabetes type 1.¹¹ Deze bedroeg 3,25% per jaar.

Diabetes type 2

Er zijn prevalentiewaarden van de klinische verschijnselen van polyneuropathie bij patiënten met diabetes type 2 gevonden die liggen tussen 5,5% (controlegroep 1%) en 35%.^{10,12} Een tien jaar durend longitudinaal onderzoek bij 122 patiënten met diabetes type 2 en 129 controlepersonen toont aan dat de prevalentie van klinische verschijnselen van polyneuropathie toeneemt bij langer bestaande diabetes. De prevalentie van een 'waarschijnlijke' of 'zekere' polyneuropathie bij patiënten bij wie recentelijk de diagnose diabetes type 2 is gesteld, bedraagt 8% (controle 2%). Na tien jaar hebben inmiddels 42% van de patiënten de klinische verschijnselen van een polyneuropathie (controles 6%).¹² Het percentage patiënten met een polyneuropathie is sterk afhankelijk van de gebruikte criteria. In deze onderzoeken is de diagnose polyneuropathie op klinische gronden gesteld. Meestal is dit aangevuld met elektrofysiologisch onderzoek.

Risicofactoren

Zowel voor diabetes type 1 als voor diabetes type 2 geldt dat de kans op het vóórkomen van een polyneuropathie toeneemt met het aantal jaren dat men diabetes heeft, en daarom waarschijnlijk ook met de leeftijd. Het ontstaan van een diabetische polyneuropathie is geassocieerd met een slechte glykemische controle. Er wordt vaker een polyneuropathie gevonden wanneer er ook andere orgaansystemen zijn aangedaan (retinopathie of nefropathie). Er zijn aanwijzingen dat de *ernst* van de polyneuropathie eveneens is geassocieerd met het voorkomen van retino- en nefropathie.⁸⁻¹³

Tabel 4 geeft een overzicht van de prevalentieonderzoeken naar het voorkomen van een diabetische neuropathie.

Conclusies

	De prevalentie van polyneuropathie bij patiënten met diabetes mellitus is afhankelijk van een aantal risicofactoren en bedraagt ongeveer 20% ('range' 5,5-42%).
	De kans op een diabetische polyneuropathie neemt toe met het aantal jaren dat de patiënt diabetes mellitus heeft, met een slechte glykemische controle en met de aanwezigheid van andere systemische afwijkingen (nefro- en retinopathie).

2.3.2 Polyneuropathie door overmatig alcoholgebruik

Er is geen onderzoek gevonden dat specifiek de incidentie of prevalentie van polyneuropathie door overmatig alcoholgebruik evalueert. Er zijn wel algemene onderzoeken (zie *paragraaf 2.2* over polyneuropathie in het algemeen) die een indruk geven over het voorkomen van dit type polyneuropathie. Waarschijnlijk komt een polyneuropathie bij overmatig alcoholgebruik vaak voor. Deze polyneuropathie komt mogelijk vaak voor in combinatie met vitaminedeficiënties (zie *paragraaf 2.3.6* en *hoofdstuk 5*).

Conclusie

	De incidentie/prevalentie van een polyneuropathie bij overmatig alcoholgebruik is niet bekend. Op grond van algemene onderzoeken komt dit zeer waarschijnlijk vaak voor.
--	--

2.3.3 Toxische polyneuropathie

Er is geen onderzoek gevonden dat specifiek de incidentie of prevalentie van de polyneuropathie door diverse toxische stoffen zoals cytostatica evalueert. Vrijwel alle patiënten krijgen een dosisgerelateerde polyneuropathie door cytostaticagebruik. Vincristine, cisplatine en paclitaxel (Taxol®) zijn berucht (zie *hoofdstuk 5*). Er zijn wel algemene onderzoeken (zie *paragraaf 2.2*) die een indruk geven over het voorkomen van dit type polyneuropathie.

Conclusie

Er zijn geen epidemiologische onderzoeken gevonden over het voorkomen van een toxische polyneuropathie. Bepaalde cytostatica zijn berucht vanwege het ontstaan van de dosisgerelateerde verschijnselen van polyneuropathie.

2.3.4 Uremische polyneuropathie/polyneuropathie door nierfunctiestoornis

In het beperkte aantal onderzoeken over de ‘uremische’ polyneuropathie wordt de concentratie ureum of de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) waarbij er verschijnselen van een polyneuropathie worden gevonden, niet genoemd. Meestal gaat het om patiënten met een nierinsufficiëntie waarbij het criterium dialysebehoefte is. Bazzi (1991) evalueerde 135 patiënten die nierdialyse ondergingen.¹⁴ Hiervan werden 37 patiënten reeds meer dan tien jaar gedialyseerd. Er werd gekeken naar (niet goed nader omschreven) klinische criteria voor een polyneuropathie. Andere aandoeningen werden geëxcludeerd. Het vóórkomen van een neuropathie bleek gerelateerd aan de duur van dialyse. Bij dialyse korter dan tien jaar had ongeveer de helft van de patiënten geringe klinische verschijnselen van een polyneuropathie ontwikkeld. Bij dialyse langer dan tien jaar had vrijwel iedereen (95%) de klinische verschijnselen van een polyneuropathie ontwikkeld (zie *hoofdstuk 5*).

Conclusie

Er zijn aanwijzingen dat vrijwel alle patiënten die langer dan tien jaar worden gedialyseerd, een polyneuropathie ontwikkelen.

Overige overwegingen

De term ‘uremische’ polyneuropathie wordt gebruikt om een polyneuropathie bij nierfalen/dialyse te benoemen. Om een inschatting te maken van de nierfunctie is het beter om de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) te berekenen dan uitsluitend op de creatinine- of ureumwaarde te varen (zie stroomdiagram, *hoofdstuk 8*). Polyneuropathie door nierfalen komt mogelijk frequent voor, met name bij patiënten die reeds vele jaren gedialyseerd worden. De relatie tussen het gebruik van de huidige medicatie tegen afstoting van niertransplantaten en het ontwikkelen van een polyneuropathie wordt hier buiten beschouwing gelaten. Het is onvoldoende onderzocht of een polyneuropathie bij nierfalen tegenwoordig mogelijk minder frequent voorkomt.

2.3.5 Chronische idiopathische axonale polyneuropathie (CIAP)

Het percentage patiënten bij wie de diagnose idiopathische axonale polyneuropathie wordt gesteld, is door de jaren heen gedaald. Dit komt door de betere classificatie van polyneuropathieën zoals door genetisch onderzoek, het neurofysiologisch onderscheid in axonaal en demyeliniserend, en herkenning van bijvoorbeeld een monoklonaal eiwit als oorzaak van de polyneuropathie.

Dit maakt dat de definitie van chronische idiopathische polyneuropathie moet worden afgezet tegen het tijdstip waarop het onderzoek naar incidentie werd verricht. Zo vond Dyck (1981) bij 24% van de 205 patiënten geen oorzaak van de polyneuropathie.¹⁵ Sinds 1994 wordt het ziektebeeld chronische idiopathische axonale polyneuropathie herkend. Notermans vond in 1999 bij 10% van de 500 patiënten aanwijzingen voor een idiopathische axonale polyneuropathie (Notermans, persoonlijke mededeling). Dit is echter berekend vanuit een grotendeels secundair en tertiair verwijzingscentrum.¹⁶ Zie voor gegevens *tabel 5*.

Conclusie

Op grond van algemene onderzoeken wordt geschat dat 10-25% van de patiënten met een polyneuropathie de klinische verschijnselen van een CIAP heeft.

2.3.6 Vitaminedeficiëntie

Er is geen onderzoek gevonden dat specifiek de incidentie of prevalentie van polyneuropathie door uitsluitend een vitaminedeficiëntie evalueert. Er zijn wel algemene onderzoeken (zie *paragraaf 2.2*) die een indruk geven over het voorkomen van dit type polyneuropathie. Waarschijnlijk komt een polyneuropathie door vitaminedeficiëntie in de westerse wereld vooral voor in combinatie met overmatig alcoholgebruik (zie *paragraaf 5.3*).

Conclusie

De prevalentie van polyneuropathie door vitaminedeficiëntie, zonder dat er sprake is van overmatig alcoholgebruik, is niet bekend.

2.3.7 Guillain-Barré syndroom (GBS)

De incidentie van het Guillain-Barré syndroom bedroeg in prospectief onderzoek ongeveer 1,2/100.000 mensen per jaar.^{17,18} Op basis van retrospectief onderzoek verricht in alle ziekenhuizen in Zuidwest-Nederland werd geconcludeerd dat de incidentie 1,18/100.000 mensen bedraagt, dat de ziekte vaker bij mannen voorkomt en dat de incidentie stijgt met de leeftijd.¹⁷ De kwaliteit van deze onderzoeken is goed. Additionele onderzoeken geven aan dat een jaar na het ontstaan van GBS ongeveer 75% van de patiënten weer zelfstandig kan lopen. Inspanningsgebonden vermoeidheid na het doormaken van GBS blijft echter veelal jaren lang een groot probleem bij 80% van de patiënten.¹⁹ De prevalentie van aan GBS gerelateerde klachten is dus aanzienlijk.

Conclusie

Er zijn sterke aanwijzingen dat de incidentie van GBS ongeveer 1,2/100.000 mensen per jaar bedraagt. De ziekte komt vaker voor bij mannen en de incidentie neemt toe met de leeftijd. Veel patiënten houden restverschijnselen, waaronder vermoeidheidsverschijnselen en een verminderde inspanningstolerantie.

2.3.8 Chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP)

In een Australisch onderzoek met een onderzoeksduur van tien jaar bedroeg de incidentie van CIDP ongeveer 0,15/100.000.²⁰ CIDP is een chronische ziekte. De meeste patiënten houden jaren lang last van deze polyneuropathie. Er zijn sterke aanwijzingen dat de prevalentie van CIDP ligt tussen 1,2 en 1,9/100.000.^{20,21}

Conclusie

Er zijn sterke aanwijzingen dat de incidentie van CIDP ongeveer 0,15/100.000 bedraagt. Dit is ongeveer een tiende van de incidentie van GBS. CIDP is een chronische ziekte met een geschatte prevalentie van 1,2-1,9/100.000.

2.3.9 Erfelijke motorische en sensibele neuropathie/Charcot-Marie-Tooth (HMSN/CMT)

Er zijn diverse onderzoeken betreffende de incidentie en prevalentie van HMSN/CMT verricht (tabel 5). De prevalentie van CMT type I varieerde van 2,1 tot 16,2 per 100.000. In het merendeel van de onderzoeken werden de medische statussen van de neurologische poliklinieken van alle ziekenhuizen in het betreffende gebied nagekeken op het voorkomen van CMT. Vervolgens werden de families van de patiënten onderzocht. In alle onderzoeken is CMT I het meest voorkomende subtype (tabel 6).

De kwaliteit van deze onderzoeken is redelijk tot goed. In geen van deze onderzoeken is echter DNA-onderzoek ter bevestiging gebruikt. Zie voor meer gegevens tabel 6.

Conclusie

Er zijn sterke aanwijzingen dat de prevalentie van CMT type I ongeveer 10/100.000 ('range' 2,1-16,2) bedraagt. Er zijn aanwijzingen dat de prevalentie van CMT II ongeveer 2-3/100.000 ('range' 0,6-12,9) bedraagt.

Overige overwegingen

Nieuw onderzoek, gecombineerd met DNA-onderzoek, zal een duidelijker beeld moeten geven van de prevalentiecijfers van de verschillende vormen van CMT.

2.3.10 Paraproteïne/monoklonale gammopathieën

Mygland et al. beschrijven de prevalentie van polyneuropathie door een paraproteïne als 5,1 per 100.000.⁴ De patiënten waren afkomstig uit een regio in Noorwegen (populatie 155.464 mensen). Andere epidemiologische onderzoeken betreffende de prevalentie van een polyneuropathie door paraproteïnemie zijn niet gevonden.

Het onderzoek van Mygland geeft slechts een indicatie. Er werd uitgegaan van de patiënten die het enige grote ziekenhuis bezochten, waarbij werd aangenomen dat vrijwel alle patiënten met duidelijke klachten van een polyneuropathie werden doorverwezen naar dit centrum. Of

ook patiënten met minder uitgesproken klachten werden onderzocht, is niet duidelijk. De mogelijke oorzaak van de polyneuropathie werd vervolgens goed geanalyseerd.

Conclusie

Er zijn aanwijzingen dat de prevalentie van een polyneuropathie door paraproteïne ten minste 5,1/100.000 mensen bedraagt.

2.3.II Collageenaandoeningen en vasculitiden

Verschillende collageenziekten en vasculitiden worden hier tezamen besproken. De selectie is ook hier gemaakt op basis van een reeds bekende, relatief hoge incidentie van de betreffende ziekte (zoals het syndroom van Sjögren) of op basis van het feit dat er onderzoeken met een redelijke omvang zijn verricht.

Syndroom van Sjögren

Er is geen epidemiologisch onderzoek verricht naar het voorkomen van polyneuropathie bij het syndroom van Sjögren. Gemignani et al. (1994) vonden klinische aanwijzingen voor een polyneuropathie bij 7/46 (15%) van de patiënten met het syndroom van Sjögren.²² Govoni et al. (1999) vonden klinische aanwijzingen voor een polyneuropathie bij 8/87 (9%) van de patiënten met het syndroom van Sjögren die waren verwezen naar een reumatoloog.²³ Mogelijk betreft dit patiënten die ernstiger zijn aangedaan, waardoor er een overschatting is van het voorkomen van polyneuropathie bij patiënten met de ziekte van Sjögren.

Ziekte van Wegener

Er is geen epidemiologisch onderzoek verricht naar het voorkomen van polyneuropathie bij de ziekte van Wegener. Er zijn bij retrospectief onderzoek aanwijzingen gevonden dat 53/324 (16%) van de patiënten met de ziekte van Wegener een polyneuropathie heeft. Deze polyneuropathie gaat vaak samen met de ook door vasculitis veroorzaakte nierafwijkingen.²⁴

Systemische lupus erythematosus (SLE)

Straub et al. (1996) vonden bij 6% van de SLE-patiënten met behulp van gestandaardiseerd klinisch onderzoek aanwijzingen voor een sensibele en motorische polyneuropathie.²⁵

Conclusie

Er zijn aanwijzingen dat 9-15% van de patiënten met de ziekte van Sjögren, 16% van de patiënten met de ziekte van Wegener en 6% van de SLE-patiënten klinische verschijnselen van een polyneuropathie hebben.

Overige overwegingen

Vooral patiënten met een vasculitis (zoals de ziekte van Wegener) kunnen ook een (multipele) mononeuropathie hebben. Dit wordt hier niet verder besproken.

2.3.12 HIV

Er zijn geen eenduidige prevalentiewaarden van polyneuropathie bij HIV-geïnfekteerde patiënten. Maschke et al. (2000) beschrijven in een retrospectief onderzoek 563 patiënten bij wie andere oorzaken van polyneuropathie waren uitgesloten.²⁶ In de periode 1995-1996 (voor 'highly active antiretroviral therapy'; HAART) had 42,5% van de patiënten aanwijzingen voor een polyneuropathie. In de periode 1997-1998 had 34,4% van de patiënten een polyneuropathie. Moore et al. (2000) onderzochten het effect van gebruik van verschillende anti-HIV-medicamenten en de aanwezigheid van een polyneuropathie bij 1116 HIV-patiënten.²⁷ Het bleek dat het percentage patiënten met een polyneuropathie toenam van 6,8% bij gebruik van uitsluitend didanosine tot 28,6% bij het gebruik van didanosine, stavudine en hydroxyurea.

De prevalentie van polyneuropathie bij HIV en aids wisselt sterk per onderzoek. Een opvallend lage prevalentie werd gevonden in een 'USA Air Force HIV-screeningsprogramma'.²⁸ Selectie van patiënten speelt hierbij waarschijnlijk een rol. Mogelijk neemt de prevalentie na de introductie van de HAART-therapie wat af. Anderzijds zijn er aanwijzingen dat combinatietherapie toxisch is en derhalve vaker een polyneuropathie veroorzaakt.

Zie *tabel 7* voor meer informatie over gebruikte HIV-onderzoeken.

Conclusie

De prevalentie van polyneuropathie bij HIV loopt in de verschillende onderzoeken sterk uiteen (1,5%- 43%).

Therapie met HAART kan mogelijk de polyneuropathie door HIV verminderen, maar er zijn ook aanwijzingen dat deze therapie neurotoxisch is.

2.3.13 'Critical illness'-polyneuropathie

'Critical illness'-polyneuropathie is een aandoening van de perifere zenuwen die kan voorkomen bij ernstig zieke patiënten die ten minste enkele dagen worden beademd. De diagnose wordt mede gesteld op basis van klinisch neurofysiologisch onderzoek. Er zijn aanwijzingen dat ten minste een derde van de patiënten met 'critical illness' op een intensive care een polyneuropathie ontwikkelt. Zo blijkt uit een Nederlands onderzoek dat 33 van de 98 patiënten (33%) die minimaal vier dagen werden beademd, verschijnselen hadden passend bij een 'critical illness'-polyneuropathie.²⁹ Uit het onderzoek van Garnacho et al. (2001) blijkt dat 60% van deze patiënten een 'critical illness'-polyneuropathie ontwikkelde indien er tevens sprake was van een sepsis.³⁰

Conclusie

Ten minste 33% van de patiënten die op een IC zijn opgenomen en ten minste vier dagen worden beademd, ontwikkelt verschijnselen van een 'critical illness'-polyneuropathie. Indien er tevens sprake is van een sepsis, neemt de kans op het ontwikkelen van een 'critical illness'-polyneuropathie toe.

2.4 Schatting van incidentie en prevalentie van polyneuropathieën in Nederland

Gegevens die gebruikt zijn:

1. Beschikbare prevalentiegetallen uit epidemiologische onderzoeken:
 - Italiaans onderzoek bij ouderen (3,6% heeft een polyneuropathie): 3600/100.000.²
 - Noors onderzoek in gehele populatie (0,12% van bevolking wordt naar ziekenhuis verwezen voor polyneuropathie): 123/100.000.⁴
2. In diverse ziekenhuispopulaties wordt ongeveer 40% ('range' 19-56%) van de polyneuropathieën veroorzaakt door diabetes (zie *paragraaf 2.2*).
 Waarschijnlijk heeft ongeveer 20% ('range' 5,5-42%) van de diabetespatiënten een polyneuropathie (de prevalentie is sterk afhankelijk van de duur van de diabetes) (zie *paragraaf 2.3.1*).
 In Nederland zijn ongeveer 410.000 diabetespatiënten (RIVM Volksgezondheid Toekomstverkenning 2002).

2.4.1 Epidemiologische onderzoeken (ad 1)

In Nederland (ongeveer 16 miljoen inwoners) zouden er op grond van de prevalentiegegevens van het onderzoek van Mygland et al. (123/100.000) 19.700 patiënten met de klinische verschijnselen van een polyneuropathie zijn die hiervoor worden verwezen naar een ziekenhuis.⁴ Uitgaande van het Italiaanse onderzoek waarin er bij 3,6% van de algemene oudere bevolking aanwijzingen werden gevonden voor het bestaan van een polyneuropathie, zouden er in Nederland ongeveer 576.000 patiënten met een polyneuropathie zijn.²

Bij beide onderzoeken gaat het om patiënten met de klinische verschijnselen van een polyneuropathie. In het Noorse onderzoek wordt er een onwaarschijnlijk gering percentage patiënten met een diabetische polyneuropathie gevonden (19%), in vergelijking met de andere onderzoeken (41-49%). Dit bevestigt de gedachte dat patiënten met een relatief geringe polyneuropathie niet zijn opgenomen in dit onderzoek. In de andere onderzoeken blijken dus meer dan tweemaal zoveel patiënten met een diabetische polyneuropathie te zijn opgenomen. In het Italiaanse onderzoek zou er echter weer een forse overschatting kunnen zijn (mede omdat het een oudere groep patiënten betreft), maar met de beschikbare gegevens is het nu niet goed mogelijk om een meer exacte waarde te geven.

2.4.2 Diabetesonderzoeken (ad 2)

In Nederland zijn ongeveer 410.000 patiënten met diabetes. Ongeveer 20% (afhankelijk onder meer van de duur van de diabetes) heeft een polyneuropathie = 80.000 patiënten.

De incidentie-/prevalentieonderzoeken die afkomstig zijn uit ziekenhuispopulaties, laten zien dat ongeveer 40% van de patiënten met een polyneuropathie diabetes mellitus als oorzaak heeft. Dan zouden er ongeveer 200.000 patiënten met een polyneuropathie zijn. Lang niet alle patiënten worden echter verwezen naar een ziekenhuis.

2.4.3 Schatting van de prevalentie

Een exacte berekening is niet te maken. Een grove schatting geeft slechts een indicatie dat er in Nederland waarschijnlijk 100.000-400.000 patiënten met een polyneuropathie zijn ('range' 19.700-576.000). Martyn en Hughes concludeerden in hun overzichtsonderzoek dan ook dat er verbazingwekkend weinig goede epidemiologische onderzoeken zijn, met uitzondering van onderzoeken bij diabetische neuropathie en bij patiënten met GBS.¹

Conclusies

1. De prevalentie van polyneuropathie in Nederland is niet bekend en kan slechts worden geschat op basis van enkele epidemiologische onderzoeken, alsmede aannamen bij patiënten met diabetes mellitus.
2. De beschikbare epidemiologische onderzoeken zijn veelal van matige kwaliteit.
3. Meer en soms betere gegevens zijn beschikbaar over de diabetische polyneuropathie.
4. De werkgroep schat dat er in Nederland tussen 100.000 en 400.000 patiënten met een polyneuropathie zijn. Procentueel zou dit betekenen dat 0,6%-2,5% van de Nederlandse bevolking een polyneuropathie heeft.
5. Waarschijnlijk bezoekt een minderheid van het aantal patiënten met een polyneuropathie hiervoor het ziekenhuis.

Aanbeveling

- Diabetes is de meest voorkomende oorzaak voor polyneuropathie. Ongeveer 40% van de patiënten die het ziekenhuis bezoeken met de klinische verschijnselen van een polyneuropathie, heeft diabetes mellitus.
- Idiopathische polyneuropathie/CIAP, hereditaire polyneuropathie, inflammatoire polyneuropathie en de polyneuropathie bij overmatig alcoholgebruik of door medicatie, zijn na diabetes waarschijnlijk de meest voorkomende oorzaken van polyneuropathie.
- De incidentie en prevalentie van polyneuropathie in de Nederlandse populatie zijn niet onderzocht. De meest nauwkeurige gegevens zijn bekend voor diabetes, CMT, Guillain-Barré syndroom en CIDP. Op basis hiervan hebben in Nederland tussen de 100.000 en 400.000 patiënten de klinische verschijnselen van een polyneuropathie.

Tabel 2 Onderzoeken naar de incidentie en oorzaken van polyneuropathie

Artikel	Onderzoeks-type	Aantal patiënten	Bron-populatie	Diagnose polyneuropathie bevestiging	Prevalentie (/100.000)
IGPSG 1995 ²	Prospectief	4191 (> 55 jr) bij bezoek huisarts op pnp gescreend 734 mogelijke pnp	Huisartsen Italië	Neuroloog klinisch geen EMG	3,6% = 3600/ 100.000 waarschijnlijk* 7,3% = 7300/ 100.000 mogelijk**
Mygland 2001 ⁴	Retrospectief + prospectief	192 pnp patiënten in populatie van 155.464 personen	Regionaal ziekenhuis Noorwegen polikliniek neurologie	Neuroloog klinisch + EMG	0,12% = 123/ 100.000
Lin 1993 ⁵	Prospectief	520 (1 jaar)	Ziekenhuizen Taiwan	Neuroloog klinisch + EMG	-
Vergheze 2001 ⁶	Retrospectief + prospectief	300	Kliniek en polikliniek New York	Klinisch + EMG	-
Rosenberg 2001 ⁷	Prospectief	172	AMC polikliniek neurologie	Neuroloog klinisch + EMG	-

* waarschijnlijke polyneuropathie = symptomen (klachten) zoals voorkomen bij een polyneuropathie en minimaal twee van de volgende bevindingen bij lichamelijk onderzoek: bilateraal krachtsverlies, veranderd gevoel of verlaagde peesreflexen.

** mogelijke polyneuropathie = symptomen van polyneuropathie en een van de volgende bevindingen: bilateraal krachtsverlies, veranderd gevoel of verlaagde peesreflexen.

Tabel 3 Oorzaken van polyneuropathie bij patiënten die op een polikliniek neurologie worden beoordeeld

	Mygland 2001 ⁴	Lin 1993 ⁵	Vergheze 2001 ⁶		Rosenberg 2001 ⁷		Totaal aantal patiënten (deze vier onderzoeken samen)
Land	Noorwegen	Taiwan	VS		Nederland		
Bron	Ziekenhuis	Ziekenhuis	Ziekenhuis		Ziekenhuis		
Aanvullend lab. onderzoek voldoende	Ja	ja	Waarschijnlijk i.h.a. voldoende		Ja		
Aantal patiënten	192*	520	231	171	116	56**	1.230
Leeftijd	?	?	65-74 ≥ 75		26-93 ('mean' 62)		
Oorzaken	%	%	%	%	%	%	%***
Diabetes	19	49	46	31	56		38
Idiopathisch/CIAP	26	12	13	27	63		23
Alcohol	10	9	6	1	14		8
Hereditair	12	4	7	8	11		6
Inflammatoir	8	7	5	4	5		6
Toxisch****	6	3	7	6	6	2	4
Nierfunctiestoornis		4	2	2	6		3
Maligniteit	4	2	3	4	4		3
Paraproteïne	4	2	1	4	2		2
HIV					18		2
Vitamedeficiëntie	4		1	1	4		1
Ischemie		2	0	2			1
Schildklier		2	1	1	4		1
Bindweefsel/vasculitis	5		1	2	2		1
'Critical illness'-pnp			3	5	4		1
Andere oorzaken		3	0	1	2		1
Sarcoïdose	2				2		< 1
Lyme	1						< 1
Totaal	101	99	95	99	100	105	101

* berekende prevalentie op basis van ziekenhuispopulatie 123/100.000 inwoners. De patiënten met een milde polyneuropathie zijn waarschijnlijk niet verwezen/geïndiceerd.

** subgroep van 56 patiënten bij wie er geen sprake is van diabetes, overmatig alcoholgebruik of uremie en bij wie aanvullend EMG-onderzoek is verricht.

*** percentage van een bepaalde polyneuropathie op basis van het gemiddelde van deze vier onderzoeken.

**** als meest voorkomende medicamenten worden genoemd vincristine, paclitaxel (Taxol®) en cisplatine.⁶

Tabel 4 Onderzoeken naar het voorkomen van een diabetische polyneuropathie

Onderzoek	Bronpopulatie (diabetespatiënten)	Prevalentie/ type diabetes		Diagnose- bevestiging	Opmerkingen
		PNP	diabetes		
Beghi 1997 ³¹	347 > 54 jr	19%	I/II	Klinisch door neuroloog	Bron 4191 ouderen (347 diabetespatiënten). Mogelijk onderschatting (na bezoek aan huisarts)
Cabezas 1998 ⁸	2644: 346 type I 2298 type II	12,9% 24,1%	I II	Klinisch door arts	Prevalentie pnp neemt toe met aantal jaren diabetes
Dyck 1999 ¹³	264: 97 type I 149 type II 18 type I of II	36%	I/II	EMG	Ernst pnp gerelateerd aan 'microvessel disease' Hoge prevalentie mogelijk door uitsluitend KNF criteria
Dyck 1993 ⁹	380: 102 type I 278 type II	15% 13%	I II	Klinisch (+ soms EMG)	64.573 inwoners; 870 met diabetes (1,3%)
Lloyd 1996 ¹¹	658 type I		I	Klinisch	Incidentie pnp bij dm type 1 = 3,25% per jaar Slechte diabetesregulatie, retino- pathie, nefropathie gerelateerd aan voorkomen van pnp
Partanen 1995 ¹²	133 type II	5,5-20,9%	II	Klinisch + EMG	Prevalentie stijgt na 10 jr dm van 5,5 tot 20,9% Hogere % bij hogere glucosewaarden
Ziegler 1993 ¹⁰	647 type I 524 dm II	17,1% 34,8%	I II	Klinisch door diabetoloog	Leeftijd, hogere glucosewaarden, nefropathie en retinopathie gerelateerd aan voorkomen van pnp

Tabel 5 Onderzoeken naar het voorkomen van chronische idiopathische polyneuropathie (CIAP)

Onderzoek	Aantal patiënten	Percentage idiopathisch*
Dyck ¹⁵	205	24
Konig ³²	70	14
McLeod ³³	519	13
Corvisier ³⁴	432	11
Notermans ¹⁶	500	10

* de getallen zijn door retrospectief onderzoek vastgesteld.

Tabel 6 Onderzoeken naar het voorkomen van CMT

Onderzoek	Onderzoeks-type	Diagnose*	Bron-populatie	CMT I prevalentie (/100.000)	CMT II prevalentie (/100.000)	CMT I en II prevalentie (/100.000)
Chio ³⁵	Retrospectief	Klinisch + KNF	2.327.996	2,1	0,6	-
Combarros ³⁶	Retrospectief	Klinisch + KNF	510.000	15,3	12,9	-
Holmberg ³⁷	Retrospectief	Klinisch + KNF	518.742	16,2	3,1	-
MacMillan ³⁸	Prospectief	Klinisch + KNF	742.000 > 16 jr	9,3	2,0	-
Mostacciolo ³⁹	Retrospectief	Klinisch + KNF	1.067.000	-	-	9,4

* De diagnose is in geen enkel onderzoek bevestigd door DNA-onderzoek.

Tabel 7 Onderzoeken naar het voorkomen van polyneuropathie bij HIV

Onderzoek	Onderzoekstype	Aantal patiënten	Opmerkingen
Barohn ²⁸	Prospectief	12/798 HIV-patiënten (1,5%)	HIV-positieve patiënten US Air Force Diagnose klinisch + KNF
Fuller ⁴⁰	Prospectief	38/331 aids-patiënten (12%) (totaal 1.500 HIV-pat. = 2,5%)	Aids-patiënten verwezen naar polikliniek neurologie Twee derde van de pnp-patiënten heeft een pijnlijke polyneuropathie
Maschke ²⁶	Retrospectief	563 HIV-patiënten (34-43%)	Voor HAART-therapie (1995-96) 43% pnp Sinds HAART-therapie(1997-98) 34% pnp Diagnose klinisch
Moore ²⁷	Retrospectief	114/1.116 HIV-patiënten (7-29 per 100 pers. per jaar)	HIV didanoside alleen 7%, tot 29% bij gebruik didanosine, stavudine en hydroxyurea
So ⁴¹	Retrospectief	13/37 aids-patiënten (35%)	Klinisch en elektrofysiologisch aangetoonde pnp

Literatuur

1. Martyn CN, Hughes RAC. Epidemiology of peripheral neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;62:310-8.
2. Italian General Practitioner Study Group (IGPSG). Chronic symmetric symptomatic polyneuropathy in the elderly: a field screening investigation in two Italian regions. I. Prevalence and general characteristics of the sample. Neurology 1995;45:1832-6.
3. Beghi E, Monticelli ML (Italian General Practitioner Study Group). Chronic symmetric symptomatic polyneuropathy in the elderly: a field screening investigation of risk factors for polyneuropathy in two Italian communities. J Clin Epidemiol 1998;51:697-702.
4. Mygland A, Monstad P. Chronic polyneuropathies in Vest-Agder, Norway. Eur J Neurol 2001;8:157-65.
5. Lin KP, Kwan SY, Chen SY, Chen SS, Yeung KB, Chia LG, et al. Generalized neuropathy in Taiwan: an etiologic survey. Neuroepidemiology 1993;12:257-61.
6. Verghese J, Bieri PL, Gellido C, Schaumburg HH, Herskovitz S. Peripheral neuropathy in young-old and old-old patients. Muscle Nerve 2001;24:1476-81.
7. Rosenberg NR, Portegies P, Visser M de, Vermeulen M. Diagnostic investigation of patients with chronic polyneuropathy: evaluation of a clinical guideline. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;71:205-9.
8. Cabezas CJ. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society (SDS). Diabetologia 1998;41:1263-9.

9. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993;43:817-24.
10. Ziegler D, Gries FA, Muhlen H, Rathmann W, Spuler M, Lessmann F. Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers. The Diacan Multicenter Study Group. *Diabète et Métabolisme* 1993;19:143-51.
11. Lloyd CE, Becker D, Ellis D, Orchard TJ. Incidence of complications in insulin-dependent diabetes mellitus: a survival analysis. *Am J Epidemiol* 1996;143:431-41.
12. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:89-94.
13. Dyck PJ, Davies JL, Wilson DM, Service FJ, Melton LJ 3rd, O'Brien PC. Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Diabetes Care* 1999;22:1479-86.
14. Bazzi C, Pagani C, Sorgato G, Albonico G, Fellin G, D'Amico G. Uremic polyneuropathy: a clinical and electrophysiological study in 135 short- and long-term hemodialyzed patients. *Clin Nephrol* 1991;35:176-81.
15. Dyck PJ, Oviatt KF, Lambert EH. Intensive evaluation of referred unclassified neuropathies yields improved diagnosis. *Ann Neurol* 1981;10:222-6.
16. Notermans NC, Wokke JHJ, Franssen H et al. Chronic idiopathic polyneuropathy presenting in middle or old age: a clinical and electrophysiological study of 75 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:1066-71.
17. Koningsveld R van, Doorn PA van, Schmitz PI, Ang CW, Meché FG van der. Mild forms of Guillain-Barré syndrome in an epidemiologic survey in The Netherlands. *Neurology* 2000;54:620-5.
18. Emilia-Romagna Study Group on Clinical and Epidemiological Problems in Neurology. A prospective study on the incidence and prognosis of Guillain-Barré syndrome in Emilia-Romagna region, Italy (1992-1993). *Neurology* 1997;48:214-21.
19. Merkies IS, Schmitz PI, Samijn JP, Meché FG van der, Doorn PA van. Fatigue in immune-mediated polyneuropathies. European Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. *Neurology* 1999;53:1648-54.
20. McLeod JG, Tuck RR, Pollard JD, Cameron J, Walsh JC. Chronic polyneuropathy of undetermined cause. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:530-5.
21. Lunn MPT, Manji H, Choudhary PP, Hughes RAC, Thomas PK. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a prevalence study in South East England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:677-80.
22. Gemignani F, Pavesi G, Fiocchi A, Manganelli P, Ferraccioli G, Marbini A. Peripheral neuropathy associated with primary Sjögrens syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:983-6.
23. Govoni M, Bajocchi G, Rizzo N, Tola MR, Caniatti L, Tugnoli V, et al. Neurological involvement in primary Sjogren's syndrome: clinical and instrumental evaluation in a cohort of Italian patients. *Clin Rheumatol* 1999;18:299-303.
24. Nishino H, Rubino FA, DeRemee RA, Swanson JW, Parisi JE. Neurological involvement in Wegener's granulomatosis: an analysis of 324 consecutive patients at the Mayo Clinic. *Ann Neurol* 1993;33:4-9.
25. Straub RH, Zeuner M, Lock G, Rath H, Hein R, Scholmerich J, et al. Autonomic and sensorimotor neuropathy in patients with systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1996;23:87-92.
26. Maschke M, Kastrop O, Esser S, Ross B, Hemgge U, Hunfnagel A. Incidence and prevalence of neurological disorders associated with HIV since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:376-80.
27. Moore RD, Storey JR, Greco CM. Ganciclovir in the treatment of progressive AIDS-related polyneuroradiculopathy. *Neurology* 1990;40:569-74.

28. Barohn RJ, Gronseth GS, LeForce BR, McVey AL, McGuire SA, Butzin CA, et al. Peripheral nervous system involvement in a large cohort of human immunodeficiency virus-infected individuals. *Arch Neurol* 1993;50:167-71.
29. Letter MA de, Schmitz PI, Visser LH, Verheul FA, Schellens RL, Coul DA op de, et al. Risk factors for the development of polyneuropathy and myopathy in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001;12:2281-6.
30. Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, Garcia-Garmendia JL, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, Barrero-Almodovar A, et al. Critical illness polyneuropathy: risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med* 2001;27:1288-96.
31. Beghi E, Monticelli ML. Diabetic polyneuropathy in the elderly. Prevalence and risk factors in two geographic areas of Italy. Italian General Practitioner Study Group (IGPSG). *Acta Neurol Scand* 1997;96:223-8.
32. Konig F, Neundorfer B, Kompf, D. Polyneuropathien in hoheren lebensalter. *Deutsch Medizin Wochenschr* 1984;109:735-7.
33. McLeod JG, Pollard JD, Macaskill P, Mohamed A, Spring P, Khurana V. Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in New South Wales, Australia. *Ann Neurol* 1999;46:910-3.
34. Corvisier N, Vallat JM, Hugon J, Lubeau M, Dumas M. Les polyneuropathies de cause indéterminée. *Rev Neurol* 1987;143:279-83.
35. Chio A, Tribolo A, Brignolio F, Leone M, Meineri P, Rosso MG, et al. HMSN: a genetic and epidemiological study in the province of Turin, Italy. *Ital J Neurol Sci* 1987;8:369-74.
36. Combarros O, Calleja J, Polo JM, Berciano J. Prevalence of hereditary motor and sensory neuropathy in Cantabria. *Acta Neurol Scand* 1987;75:9-12.
37. Holmberg BH. Charcot-Marie-Tooth disease in northern Sweden: an epidemiological and clinical study. *Acta Neurol Scand* 1993;87:416-22.
38. MacMillan JC, Harper PS. The Charcot-Marie-Tooth syndrome: clinical aspects from a population study in South Wales, UK. *Clin Genet* 1994;45:128-34.
39. Mostacciolo ML, Micaglio G, Fardin P, Danieli GA. Genetic epidemiology of HMSN (type 1). *Am J Med Genet* 1991;39:479-81.
40. Fuller GN, Jacobs JM, Guiloff RJ. Nature and incidence of peripheral nerve syndromes in HIV infection. *J Neurol Neurosurg Psych* 1993;56:372-381.
41. So YT, Holtzman DM, Abrams DI, Olney RK. Peripheral neuropathy associated with acquired immunodeficiency syndrome. Prevalence and clinical features from a population-based survey. *Arch Neurol* 1988;45:945-8.

Hoofdstuk 3

De diagnose polyneuropathie: anamnese en neurologisch onderzoek

3.1 Inleiding

Dit hoofdstuk van de richtlijn behandelt de klinische polyneuropathie. In de onderzoeksstrategie is gezocht naar 'evidence' die betrekking heeft op de vraag wanneer er bij anamnese en wanneer er bij neurologisch onderzoek sprake is van een polyneuropathie. Om deze vragen te beantwoorden is er in de literatuur gezocht naar onderzoeken die de diagnostische waarde van verschillende klachten, klinische kenmerken of combinaties hiervan hebben onderzocht in een groep patiënten met een (meestal elektrofysiologisch) bewezen polyneuropathie ten opzichte van de normale populatie. De volgende klachten zoals voorkomen bij een polyneuropathie werden onderzocht: tintelingen, prikkelingen, pijn, doof gevoel, verminderd gevoel en verminderde kracht. De volgende klinische kenmerken zoals voorkomen bij een polyneuropathie werden onderzocht: afwezige achillespeesreflex, verlaagde reflexen, sensibiliteitsstoornissen en krachtsvermindering. Autonome klachten en verschijnselen die soms bij een polyneuropathie kunnen optreden, zijn buiten beschouwing gelaten. Hierover zal dan ook geen uitspraak worden gedaan. Studies die betrekking hebben op onderzoek met behulp van eenvoudige hulpmiddelen (zoals een stemvork) die worden gebruikt om te onderzoeken of een patiënt een polyneuropathie heeft, zijn wel opgenomen. Nadrukkelijk wordt hiermee niet het neurofysiologisch onderzoek of aanvullend onderzoek met andere apparaten (zoals een vibrameter, myometer) bedoeld. De werkgroep heeft gezocht naar een definitie voor polyneuropathie. Een goed onderbouwde definitie heeft de werkgroep niet gevonden. De volgende omschrijving werd als definitie voor polyneuropathie gehanteerd:

Polyneuropathie is een symmetrische aandoening van perifere zenuwen, die wordt gekenmerkt door sensibele en/of motorische afwijkingen die in de regel distaal meer dan proximaal en aan de benen meer dan aan de armen aanwezig zijn. Bij een polyneuropathie zijn per definitie meerdere zenuwen betrokken.

Kanttekening 1

Een polyneuropathie kan verschillende verschijningsvormen hebben: zuiver sensibel, zuiver motorisch, gemengd (meestal), autonoom. Soms kan een polyneuropathie asymmetrisch beginnen of blijven bestaan. Ook kan een polyneuropathie meer proximaal dan distaal gelokaliseerd zijn (denk aan polyradiculopathie), of aan de armen meer uitgesproken zijn dan aan de benen.

Indien er sprake is van een van de hierboven genoemde uitzonderingen, dient de polyneuropathie zeker bevestigd te worden door klinisch neurofysiologisch onderzoek omdat de diagnose dan op het klinisch beeld alléén moeilijk te stellen is. Een polyneuropathie kan ook als mononeuropathie beginnen (of multipele mononeuropathieën; voorheen ook wel aangeduid als ‘mononeuritis multiplex’). Van een mononeuropathie spreekt men als slechts één perifere zenuw is aangedaan.

Kanttekening 2

In dit hoofdstuk wordt met sensitiviteit en specificiteit van testen gerekend. Als echter de *a priori*-kans van een ziekte (meestal gelijk aan de incidentie) zeer laag is, dan zal de voorspellende waarde van een op zich goede test toch laag blijven. Zo kan een positieve testuitslag van een test met een hoge sensitiviteit en een hoge specificiteit weinig informatief zijn als de ziekte-incidentie (en dus de *a priori*-kans) laag is. De positief voorspellende waarde blijft dan te laag om klinisch relevant te worden.

3.2 Anamnese van een patiënt met polyneuropathie

Met betrekking tot de anamnese werden alleen onderzoeken gevonden betreffende patiënten met diabetes mellitus en patiënten met een chronische idiopathische axonale polyneuropathie.

Wetenschappelijke onderbouwing

Diabetes

Franse et al. hebben bij 588 patiënten met diabetes mellitus type 2 met behulp van een vragenlijst onderzoek gedaan naar de aanwezigheid van sensibele klachten.¹ Er werd gevraagd naar tintelingen, prikkelingen, doof en verminderd gevoel in handen en voeten. Er werden in dit onderzoek geen controlepersonen onderzocht. Als gouden standaard werd een beperkt neurologisch onderzoek gebruikt. Het neurologisch onderzoek werd niet door een neuroloog verricht en was niet verder beschreven in het artikel.

Uit dit onderzoek blijkt dat de sensitiviteit van de anamnese (sensibele klachten) bij patiënten die bij het neurologisch onderzoek een polyneuropathie hadden, laag was (28%). De specificiteit van de anamnese bij patiënten met een diabetische polyneuropathie was hoog (93%). Het bleek dat hypesthesie (doof gevoel) de beste anamnestiche parameter was.

Gentile et al. hebben bij 204 patiënten met diabetes mellitus onderzoek gedaan naar de aanwezigheid van neurologische klachten.² Ook zij gebruikten een gestandaardiseerde vragenlijst (zie tabel 8).

Tabel 8 Vragenlijst over symptomen van neuropathie

1. Have you ever felt tingling, numbness, heaviness in your hands or legs?	o	1	2
2. Have you ever felt burning, stabbing pain, pains or cramps in your legs or arms?	o	1	2
3. Have you ever felt as if you were walking on foam or cotton wool or have you been unable to feel the unevenness (roughness) of the ground while walking?	o	1	2
4. Are you unable to feel the pain of burning or a cut?	o	1	2
5. Have you ever felt weakness in your legs while climbing or descending stairs?	o	1	2
6. Have you ever felt faint or dizzy upon rising from bed?	o	1	2
7. Do you have difficulty in starting to urinate or loss of control of bladder function?	o	1	2
8. Do you have diarrhoea, particularly in the night?	o	1	2
9. Have you ever sweated abundantly from your face only?	o	1	2
10. (males only) Do you have difficulty in maintaining an erection?	o	1	2

o = nee; 1 = soms; 2 = vaak.

Er werden in dit onderzoek geen controlepersonen onderzocht. Als gouden standaard werd het neurofysiologisch onderzoek gebruikt. Het neurofysiologisch onderzoek werd door een neurofysioloog verricht. Bij patiënten met diabetes mellitus werd de sensitiviteit en specificiteit van een vragenlijst voor de diagnose polyneuropathie onderzocht. De sensitiviteit van een gestandaardiseerde vragenlijst was 60% en de specificiteit 87% in vergelijking met het standaard neurofysiologisch onderzoek.

Chronische idiopathische axonale polyneuropathie

Vrancken et al. vergeleken een groep van 127 patiënten met chronische idiopathische axonale polyneuropathie (CIAP) met een 'age-matched' controlegroep van 108 personen.³ Beide groepen werden onderverdeeld in een jonge groep (< 65 jaar) en een oude groep (≥ 65 jaar). Het onderzoek was vooral gericht op de vraag of en hoe de diagnose CIAP wordt beïnvloed door de effecten van normale veroudering en daarmee samenhangend of er een relatie bestaat tussen de ziekteduur en de ernst van de klachten. De volgende definitie voor CIAP werd gebruikt: bij neurologisch onderzoek moesten er afwijkingen zijn passend bij een polyneuropathie; bij neurofysiologisch onderzoek werden er geen aanwijzingen gevonden voor demyelinisatie; en bij aanvullend laboratoriumonderzoek werden er geen afwijkingen geconstateerd die de polyneuropathie zouden kunnen verklaren.

Met de gepubliceerde gegevens en de enkele aanvullende gegevens beschikbaar gesteld door de auteurs was het mogelijk de sensitiviteit en specificiteit uit te rekenen voor verschillende combinaties van klachten die bij de anamnese naar voren kwamen voor het hebben van een CIAP. Dit is gedaan voor alle CIAP-patiënten versus alle controlepersonen en apart voor de jonge en de oude groep. Er is gekozen voor combinaties met een zo gunstig mogelijke afkapwaarde. Minder symptomen of afwijkingen verhoogt de sensitiviteit ten koste van specificiteit, voor meer klachten of afwijkingen geldt het omgekeerde.

Zie *tabel 9* voor percentages van de sensitiviteit en specificiteit van de verschillende soorten klachten. De berekeningen voor de sensibele klachten zijn gemaakt op grond van twee of meer van de anamnestiche gegevens tintelingen/prikkelingen, pijn, doof gevoel, band-/strak gevoel en brandend/koud/warm gevoel. De berekeningen voor de motorische klachten zijn gemaakt op grond van minimaal twee van de volgende anamnestiche gegevens: spierkramp, stijfheid, zwakte en atrofie. De berekeningen voor de klachten betreffende de coördinatie zijn gemaakt op grond van beide volgende klachten: onhandigheid aan de handen en onzeker lopen.

Tabel 9 Sensitiviteit en specificiteit van de verschillende klachten voor de diagnose CIAP

	Sensitiviteit			Specificiteit		
	< 65 jr	≥ 65 jr	Alle ptn	< 65 jr	≥ 65 jr	Alle ptn
Sensibele klachten	84%	70%	76%	94%	85%	89%
Motorische klachten	75%	59%	67%	96%	84%	87%
Coördinatieklachten	16%	15%	16%	100%	100%	100%

Conclusies

Niveau 2

Het is aannemelijk dat de sensitiviteit en de specificiteit van de anamnese voor de diagnose polyneuropathie redelijk zijn bij patiënten met een diabetes mellitus indien een gestandaardiseerde vragenlijst naar sensibele symptomen wordt gebruikt (zie *tabel 8*),

B Gentile²; Franse¹

Niveau 3

Er zijn enige aanwijzingen dat de sensitiviteit en specificiteit van de anamnese voor de diagnose chronische idiopathische axonale polyneuropathie hoog zijn bij patiënten die klagen over twee of meer sensibele symptomen (84 resp. 94%) of twee of meer motorische symptomen (75 resp. 96%) en jonger zijn dan 65 jaar.

Er zijn enige aanwijzingen dat voor oudere patiënten die sensitiviteit en specificiteit iets lager zijn: 70 resp. 85% bij twee of meer sensibele anamnestiche gegevens en 59 resp. 84% bij twee of meer motorische symptomen.

Er zijn enige aanwijzingen dat coördinatiesymptomen een lage sensitiviteit (16%) en hoge specificiteit (100%) hebben voor de diagnose chronische idiopathische axonale polyneuropathie, ongeacht de leeftijd van de patiënt.

B Vrancken³

Overige overwegingen

Uit het onderzoek van Franse et al. blijken er aanwijzingen te zijn dat de sensitiviteit van de anamnese voor een polyneuropathie laag is en de specificiteit hoog indien de Diabetes Symptom Checklist (DSC) type 2-vragenlijst wordt gebruikt.¹ Een beperkt neurologisch onderzoek dat niet verder wordt uitgelegd en niet door een neuroloog werd verricht, gold hier echter als gouden standaard. Aangezien bij het onderzoek van Gentile et al. het neurofysiologisch onderzoek als gouden standaard werd gebruikt, wordt deze conclusie overgenomen.² Het nadeel van het onderzoek van Gentile et al. is echter dat daarin met name naar autonome klachten is gevraagd (zie tabel 8).

Aanbeveling

Bij alle patiënten met verdenking op een polyneuropathie wordt het aanbevolen om de anamnese op een gestructureerde wijze af te nemen en ten minste te vragen naar sensibele, motorische en autonome klachten, naar de verdeling van deze klachten en naar problemen met de coördinatie.

3.3 Neurologisch onderzoek van een polyneuropathie

Wetenschappelijke onderbouwing

Diabetes

Beghi et al. hebben 49 patiënten met diabetes mellitus onderzocht.⁴ Een standaard neurologisch onderzoek werd verricht door een neuroloog. In het onderzoek wordt niet duidelijk uitgelegd wat het standaard neurologisch onderzoek precies inhoudt. Als gouden standaard werd het klinisch neurofysiologisch onderzoek gebruikt, verricht door een klinisch neurofysioloog. Er werden geen controlepersonen onderzocht.

Het neurologisch onderzoek had een sensitiviteit van 75% en specificiteit van 70% voor het vaststellen van een diabetische polyneuropathie in een populatie van patiënten met diabetes mellitus. De voorspellende waarde van een dergelijk standaard neurologisch onderzoek is echter afhankelijk van de *a priori*-kans op het hebben van een polyneuropathie; deze kans is min of meer gelijk aan de prevalentie van een polyneuropathie in de (bijvoorbeeld diabetes mellitus) populatie waartoe de patiënt behoort.

Gentile et al. geven aan dat de sensitiviteit en specificiteit van het neurologisch onderzoek in vergelijking met het klinisch neurofysiologisch onderzoek (EMG) hoog waren bij patiënten met diabetes mellitus: de specificiteit van het neurologisch onderzoek was 94% en de sensitiviteit 92%.² Bij 14% van de patiënten met diabetes zonder afwijkingen bij anamnese en neurologisch onderzoek werden bij klinisch neurofysiologisch onderzoek afwijkingen gevonden passend bij een polyneuropathie ('subklinische' polyneuropathie).

'Critical illness'-polyneuropathie

Leijten et al. (1997) onderzochten prospectief de diagnostische waarde van een tijdens de IC-opname verricht gestandaardiseerd neurologisch onderzoek en gestandaardiseerd EMG voor de diagnose 'critical illness'-polyneuropathie.⁵ Het onderzoek betrof 34 patiënten van wie tijdens en na de IC-opname voldoende gegevens konden worden verzameld; oorspronkelijk waren 72 patiënten geïncludeerd. De gouden standaard was de uiteindelijke klinische diagnose na de IC-opname (wel of geen polyneuropathie).

Bij patiënten die langer dan zeven dagen beademd werden (en dus een verhoogd risico op 'critical illness'-polyneuropathie hadden), had het neurologisch onderzoek een sensitiviteit van 50% en een specificiteit van 67% voor de diagnose 'critical illness'-polyneuropathie.

Polyneuropathie bij uremie en alcohol

Hilz et al. (1995) onderzochten de diagnostische waarde van een gestandaardiseerd neurologisch onderzoek (inclusief kwantitatief vibratiezinonderzoek) en gestandaardiseerd EMG (motorische geleiding n. tibialis en n. peroneus, sensibele geleiding n. suralis) voor het stellen van de diagnose uremische of alcoholische polyneuropathie.⁶ Het onderzoek betrof 40 patiënten met uremie en 35 patiënten met alcoholisme, geïncludeerd volgens criteria gebaseerd op vragenlijsten en laboratoriumonderzoek.

Voor het stellen van de diagnose uremische polyneuropathie had het neurologisch onderzoek een sensitiviteit van 50% en een specificiteit van 100% indien het EMG als gouden standaard werd beschouwd. Voor het stellen van de diagnose alcoholische polyneuropathie had het neurologisch onderzoek een sensitiviteit van 62% en een specificiteit van 56% indien het EMG als gouden standaard werd beschouwd.

Chronische idiopathische axonale polyneuropathie

Vrancken et al. vergeleken een groep van 127 patiënten met chronische idiopathische axonale polyneuropathie (CIAP) met een 'age-matched' controlegroep van 108 personen.³ Beide groepen werden onderverdeeld in een jonge groep (< 65 jaar) en een oude groep (≥ 65 jaar). Het onderzoek was vooral gericht op de vraag of en hoe de diagnose CIAP wordt beïnvloed door de effecten van normale veroudering en daarmee samenhangend of er een relatie bestaat tussen de ziekteduur en de ernst van de symptomen. De volgende gouden standaard voor CIAP werd gebruikt: bij neurologisch onderzoek moesten er afwijkingen zijn passend bij een polyneuropathie; bij neurofysiologisch onderzoek werden er geen aanwijzingen gevonden voor demyelinatie; en bij aanvullend laboratoriumonderzoek werden er geen afwijkingen geconstateerd die de polyneuropathie zouden kunnen verklaren.

Met de gepubliceerde gegevens en enkele aanvullende gegevens beschikbaar gesteld door de auteurs was het mogelijk sensitiviteit en specificiteit uit te rekenen voor verschillende (combinaties van) afwijkingen die kunnen worden gevonden bij het neurologisch onderzoek voor het hebben van een CIAP. Dit is gedaan voor alle CIAP-patiënten versus alle controles en apart voor de jonge en de oude groepen. Er is gekozen voor combinaties met een zo gunstig

mogelijke afkapwaarde. Minder afwijkingen verhoogt logischerwijs de sensitiviteit ten koste van specificiteit, voor meer symptomen of afwijkingen geldt het omgekeerde.

Percentages van de sensitiviteit en sensibiteit van de verschillende afwijkingen bij het neurologisch onderzoek staan vermeld in *tabel 10*. De berekeningen voor de sensibele afwijkingen zijn gemaakt op grond van *twee of meer* van de volgende sensibele afwijkingen: afwijkende pijnzin (stokje), afwijkende tastzin (watje), afwijkende vibratiezin (stemvork), afwijkende positiezin. De berekeningen voor de afwijkingen bij de coördinatie zijn gemaakt op grond van een afwijkende proef van Romberg. De berekeningen voor afwijkende reflexen zijn gemaakt op grond van het symmetrisch afwezig zijn van reflexen: BPR = bicepspeesreflex, TPR = tricepspeesreflex, KPR = kniepeesreflex, APR = achillespeesreflex.

Tabel 10 Sensitiviteit en specificiteit van de verschillende afwijkingen bij het neurologisch onderzoek van de diagnose CIAP

	Sensitiviteit			Specificiteit		
	< 65 jr	≥ 65 jr	Alle ptn	< 65 jr	≥ 65 jr	Alle ptn
Sensibele afwijkingen	97%	95%	96%	89%	74%	81%
Positieve Romberg	28%	29%	28%	89%	90%	90%
Afwezige armreflex (BPR en TPR)	21%	24%	23%	100%	98%	99%
Afwezige beenreflex (KPR en APR)	39%	47%	43%	98%	95%	96%
Afwezige APR (alleen APR)	77%	82%	80%	89%	62%	74%

Conclusies

Niveau 2

Het is aannemelijk dat de specificiteit en sensitiviteit van het neurologisch onderzoek voor de diagnose polyneuropathie ten opzichte van de gouden standaard (EMG) hoog zijn bij patiënten met diabetes mellitus.

B *Gentile*²; *Beghi*⁴

Niveau 3

Er zijn enige aanwijzingen dat bij 14% van de patiënten met diabetes mellitus zonder klachten bij anamnese of afwijkingen bij neurologisch onderzoek elektrofysiologische afwijkingen worden gevonden die kunnen passen bij een polyneuropathie.

B *Gentile*²

Niveau 3	<p>Er zijn enige aanwijzingen dat het neurologisch onderzoek een sensitiviteit van 50% en een specificiteit van 100% heeft voor het stellen van de diagnose uremische polyneuropathie.</p> <p>Er zijn aanwijzingen dat het neurologisch onderzoek een sensitiviteit van 62% en een specificiteit van 56% heeft voor het stellen van de diagnose alcoholische polyneuropathie.</p> <p><i>B Hilz⁶</i></p>
Niveau 3	<p>Er zijn enige aanwijzingen dat het neurologisch onderzoek bij ernstig zieke patiënten op een IC maar een beperkte sensitiviteit en specificiteit (50% resp. 67%) heeft voor de diagnose 'critical illness'-polyneuropathie.</p> <p><i>B Leijten⁵</i></p>
Niveau 3	<p>Er zijn enige aanwijzingen dat de sensitiviteit van sensibele afwijkingen (zie definitie) voor de diagnose CIAP boven 90% ligt voor zowel patiënten jonger dan 65 jaar als ouder dan 65 jaar. De specificiteit is voor patiënten onder de 65 jaar hoog (89%), en voor de oudere leeftijdsgroep enigszins lager (74%).</p> <p>Er zijn enige aanwijzingen dat de specificiteit van symmetrisch afwezige arm- en/of beenreflexen zeer hoog is voor het aantonen van een CIAP; dit is onafhankelijk van de leeftijd (99%). De sensitiviteit is echter erg laag.</p> <p>Er zijn enige aanwijzingen dat alleen symmetrisch afwezige APR's naast een redelijke specificiteit (74%) ook een redelijk hoge sensitiviteit (80%) hebben voor het aantonen van een CIAP.</p> <p><i>B Vrancken³</i></p>

Aanbeveling

Bij alle patiënten met verdenking op een polyneuropathie wordt het aanbevolen om naast de anamnese een gestructureerd neurologisch onderzoek te verrichten.

Dit onderzoek dient ten minste het volgende te omvatten:

1. sensibiliteitsonderzoek van alle kwaliteiten, waarbij er moet worden gelet op symmetrie en een distale naar proximale gradiënt;
2. reflexen;
3. onderzoek van de kracht.

Vermeld dient te worden dat het in de hier beschreven onderzoeken gaat om polyneuropathieën waarbij sensibele afwijkingen een belangrijke rol spelen. In hoeverre deze gegevens kunnen worden geëxtrapoleerd naar alle polyneuropathieën, is onbekend.

3.4 Eenvoudige hulpmiddelen bij onderzoek van een polyneuropathie

Wetenschappelijke onderbouwing

De vibratiezin laat een leeftijdsafhankelijke afname zien. Normaalwaarden werden verkregen voor de Rydel-Seiffer (RS)-stenvork en de vibrameter (Somedic III). De RS-stenvork heeft een schaalverdeling van 0-8. Indien de patiënt de trillingen blijft voelen, stijgt de waarde van 0 tot maximaal 8.

Martina et al. (1998) onderzochten 198 op leeftijd en geslacht gemaakte gezonde controlepersonen (anamnestisch en neurologisch onderzoek) en 59 patiënten met klinische en elektrofysiologische verschijnselen van een polyneuropathie.⁷ De metingen werden driemaal uitgevoerd op vier meetpunten (processus styloideus, wijsvinger, malleolus internus of hallux). De gouden standaard was het neurologisch onderzoek met het neurofysiologisch onderzoek (tabel 11).

Bij patiënten met geringe verschijnselen van een uitsluitend sensibele of sensibele en motorische polyneuropathie bedroeg de sensitiviteit van de RS-stenvork gemeten op de hallux 76% (vibrameter 73%), bij een specificiteit van 95%.

Tabel 11 Waarden bij onderzoek met Rydel Seiffer-stenvork

Armen		Benen	
Leeftijd	Waarden	Leeftijd	Waarden
< 40	≥ 6,5	< 40	≥ 4,5
41-85	≥ 6,0	41-60	≥ 4,0
> 85	≥ 5,5	61-85	≥ 3,5
		> 85	≥ 3,0

Smieja et al. (1999) onderzochten bij 304 patiënten met diabetes hoe goed het neurologisch onderzoek in staat was patiënten te identificeren met een verhoogde kans op een diabetische voet.⁸ Het monofilamentonderzoek volgens Semmes-Weinstein is een reproduceerbare, waardevolle test voor het meten van de sensibele in de voet en wordt momenteel beschouwd als de gouden standaard voor het identificeren van patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van een diabetische voet. Als het onderzoek met de monofilamenten als gouden standaard werd gebruikt, had het neurologisch onderzoek (uitgevoerd door niet-neurologen) bestaande uit testen van pijnzin, positiezin en vibratiezin van de voet, en de APR, een lage

specificiteit (29%) maar een hoge sensitiviteit (93%) voor het identificeren van hoogrisico-patiënten. De reproduceerbaarheid van het monofilamentenonderzoek en het slaan van de achillespeesreflex was hoger ($\kappa = 0,59$) dan van het overige neurologisch onderzoek ($\kappa = 0,28-0,36$).

Conclusies

Niveau 2	<p>Het is aannemelijk dat de sensitiviteit en de specificiteit van de vibrameter en de Rydel-Seiffer-stemvork rond 80% liggen voor het vaststellen van een polyneuropathie indien er ten minste één afwijkende waarde wordt gevonden op de processus styloideus, wijsvinger, malleolus internus of hallux.</p> <p><i>B Martina⁷; Merkies⁸</i></p>
Niveau 3	<p>Er zijn enige aanwijzingen dat het neurologisch onderzoek een hoge sensitiviteit (93%) heeft maar een lage specificiteit (29%) voor het identificeren van patiënten met diabetes mellitus met een verhoogd risico op een diabetische voet.</p> <p>Er zijn enige aanwijzingen dat het monofilamentonderzoek (Semmes-Weinstein) een goed reproduceerbare test is voor het meten van de sensibiteit in de voet.</p> <p><i>B Smieja⁹</i></p>

Overige overwegingen

Omdat metingen met de Rydel-Seiffer-stemvork eenvoudig en snel zijn te verrichten, de variabiliteit tussen de metingen klein is en de responsiviteit na therapie goed is,⁹ wordt het gebruik van de stemvork aanbevolen voor het onderzoek naar een polyneuropathie in de klinische praktijk.

Bij patiënten met diabetes mellitus is een standaard neurologisch onderzoek een gevoelige manier om sensibiliteitsstoornissen vast te stellen. Echter, bij slechts een kwart van de zo geïdentificeerde patiënten ontwikkelt zich een diabetische voet. Semmes-Weinstein-monofilamenten worden momenteel gezien als instrument van eerste keuze bij het identificeren van patiënten met een hoge kans op het ontwikkelen van een diabetische voet. Deze monofilamenten worden echter op dit moment weinig door neurologen gebruikt. Indien men niet de beschikking heeft over de Semmes-Weinstein-monofilamenten, kan het neurologisch onderzoek goed als substituut dienen, mits rekening wordt gehouden met bovenstaande overweging.

Algemene aanbeveling

Bij alle patiënten met verdenking op een polyneuropathie moet:

- a. in de anamnese ten minste worden gevraagd naar sensibele, motorische en autonome klachten, de verdeling van deze klachten en naar problemen met de coördinatie;
- b. een neurologisch onderzoek worden verricht dat ten minste het volgende omvat: (1) sensibiliteitsonderzoek van alle kwaliteiten, waarbij er moet worden gelet op symmetrie en een gradiënt van distaal naar proximaal; (2) reflexen; (3) onderzoek van de kracht. Daarnaast moet er worden gelet op (4) het voorkomen van autonome verschijnselen;
- c. de anamnese en het neurologisch onderzoek bij voorkeur worden verricht door een neuroloog; indien dit niet het geval is, door een arts met ervaring in het verrichten van het neurologisch onderzoek.

Met de gegevens die op deze wijze worden verkregen uit anamnese en neurologisch onderzoek, kan met hoge betrouwbaarheid de klinische diagnose polyneuropathie worden gesteld.

Literatuur

1. Franse LV, Valk GD, Dekker JH, Heine RJ, Eijk JT van. Numbness of the feet is a poor indicator for polyneuropathy in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2000;17:105-10.
2. Gentile S, Turco S, Corigliano G, Marmo R. Simplified diagnostic criteria for diabetic distal polyneuropathy. Preliminary data of a multicentre study in the Campania region. SIMSDN group. *Acta Diabetol* 1995;32:7-12.
3. Vrancken AEF, Franssen H, Wokke JHJ, Teunissen LL, Notermans NC. CIAP and successful aging of the peripheral nervous system in the elderly. *Arch Neurol* 2002;59:533-40.
4. Beghi E, Treviso M, Di Mascio R. Diagnosis of diabetic polyneuropathy. Correlation between clinical and instrumental findings and assessment of simple diagnostic criteria. *Ital J Neurol Sci* 1988;9:577-82.
5. Leijten FSS, Poortvliet DCJ, Weerd AW de. The neurological examination in the assessment of polyneuropathy in mechanically ventilated patients. *Eur J Neurol* 1997;4:124-9.
6. Hilz MJ, Zimmermann P, Rosl G, Scheidler W, Braun J, Stemper B, et al. Vibrometer testing facilitates the diagnosis of uremic and alcoholic polyneuropathy. *Acta Neurol Scand* 1995;92:486-90.
7. Martina IS, Koningsveld R van, Schmitz PI, Meche FG van der, Doorn PA van. Measuring vibration threshold with a graduated tuning fork in normal aging and in patients with polyneuropathy. INCAT group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:734-47.
8. Merckies IS, Schmitz PI, Meche FG van der, Doorn PA van. Reliability and responsiveness of a graduated tuning fork in immune mediated polyneuropathies. INCAT group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:669-71.
9. Smieja M, Hunt DL, Edelman D, Etchells E, Cornuz J, Simel DL. Clinical examination for the detection of protective sensation in the feet of diabetic patients. ICGCER. *J Gen Intern Med* 1999;14:418-24.

Hoofdstuk 4

De diagnose polyneuropathie: elektromyografie (EMG)

4.1 Inleiding

Het EMG wordt in de praktijk toegepast om de diagnose polyneuropathie te bevestigen, om een onderscheid te maken tussen axonale en demyeliniserende polyneuropathie en om een onderscheid te maken tussen polyneuropathie, polyradiculopathie, multipele mononeuropathie en neuronopathie. Onder EMG wordt hier verstaan: motorisch geleidingsonderzoek, sensibel geleidingsonderzoek van armzenuwen en/of beenzenuwen en naald-EMG.

De werkgroep heeft getracht een antwoord te geven op de volgende vragen:

1. Wat is de bijdrage van het EMG bij patiënten met verdenking op polyneuropathie?
2. Waaraan dient het EMG te voldoen?
3. Wat is de waarde van het EMG voor de differentiaaldiagnose van polyneuropathie, met name voor de differentiaaldiagnose demyeliniserende versus axonale polyneuropathie?

Om deze vragen te beantwoorden zou het EMG ten opzichte van één gouden standaardtest in een goed omschreven populatie moeten worden onderzocht, waarbij EMG en gouden standaardtest onafhankelijk van elkaar dienen te worden uitgevoerd en beoordeeld. Het probleem is echter dat er voor deze vragen geen gouden standaardtest bestaat die in grote groepen patiënten toepasbaar is. Zelfs het zenuwbiopsy is geen ideale gouden standaardtest omdat het de beoordeling betreft van een korte sensibele zenuw die niet altijd in het ziekteproces betrokken hoeft te zijn. De anamnese en het neurologisch onderzoek vormen geen goede gouden standaard omdat deze niet altijd sensitief en specifiek genoeg zijn en meestal niet kunnen differentiëren tussen axonale en demyeliniserende polyneuropathie. Het EMG zelf wordt soms als gouden standaard voor de diagnose polyneuropathie gebruikt, maar ook het EMG is niet altijd sensitief en specifiek genoeg. De beste oplossing voor dit probleem is een gouden standaard die bestaat uit een combinatie van klinisch beeld, andere parameters voor de diagnose behalve het EMG, beloop en eventueel de reactie op therapie. De commissie heeft echter geen onderzoeken gevonden die volledig aan deze laatste vereisten voldoen.

Van de meeste geselecteerde artikelen worden vraagstelling, aantal patiënten, onderzoeksopzet, bronpopulatie, indextestafkoppelingen en indextestparameters vermeld.

Het is van belang dat er vóór inclusie in het onderzoek geen selectie heeft kunnen optreden. Indien er niet met een aselechte steekproef of met opeenvolgende patiënten is gewerkt, kan het zijn dat er bewust of onbewust geselecteerd is op klinische kenmerken die het moeilijker of juist eenvoudiger (meestal eenvoudiger) maken om met de index- of referentietest een juiste diagnose te stellen.

De bronpopulatie wordt vermeld omdat de waarde van de indextest onderzocht dient te zijn in een relevante patiëntengroep zoals men die in de praktijk ook zou tegenkomen. Personen met de ziekte kunnen verschillen in ernst, stadium of duur van de ziekte. Als in een bepaalde setting normaliter sprake is van een breed ziektespectrum en de indextest wordt onderzocht bij louter personen met relatief ernstiger aandoeningen, dan zullen de eigenschappen van de indextest (sensitiviteit, specificiteit, 'likelihood ratio') doorgaans gunstiger zijn (overschat worden). De groep niet-ziekten moet bij voorkeur bestaan uit personen met aandoeningen die in de praktijk gemakkelijk tot verwarring met de onderzochte aandoening leiden. Hierdoor zal de proportie fout-positieve indextestresultaten toenemen (hetgeen in de dagelijkse praktijk ook het geval zou zijn), waardoor de specificiteit afneemt en een realistischer beeld geeft van de werkelijkheid. Aangezien de bronpopulatie bij de meeste artikelen niet voldoende omschreven is, worden meestal uitsluitend de sensitiviteit en de specificiteit vermeld. Als de onderzoeksopzet of bronpopulatie niet worden vermeld, ontbraken deze gegevens in het betreffende artikel. Enkele belangrijke artikelen die onvoldoende gegevens bevatten om indextestparameters te berekenen, worden met enkele zinnen kwalitatief besproken.

Een overzicht van gebruikte termen en afkortingen wordt gegeven in *tabel 12*.

Zoekstrategie

Er is gezocht naar onderzoeken die het EMG of onderdelen daarvan onderzochten in een patiëntengroep met een polyneuropathie. Er werd gezocht naar de sensitiviteit, specificiteit, voorspellende waarde, reproduceerbaarheid, differentiaaldiagnostische bijdrage, diagnostische fouten, en de accuraatheid van het EMG in deze patiëntenpopulatie. Verder werd gezocht naar artikelen die een uitspraak deden over hoe uitgebreid een EMG moet zijn en wat de invloed is van temperatuur en andere technische aspecten. De databases en periode waarin werd gezocht, zijn omschreven in de inleiding.

De geselecteerde artikelen zijn vervolgens met titel en abstract uitgedraaid en ieder door minimaal twee werkgroepleden afzonderlijk beoordeeld. Na deze eerste selectie werden de overgebleven artikelen aan een tweede selectie onderworpen, waarbij het gehele artikel werd gelezen. Artikelen werden geselecteerd indien een EMG bij ten minste tien volwassen patiënten met een polyneuropathie werd beschreven; artikelen die uitsluitend gingen over kwantitatieve sensibele testen of autonoom functieonderzoek dan wel artikelen waarin alleen testen die niet met alledaagse apparatuur of programmatuur uitvoerbaar zijn, werden geëxcludeerd. Tot slot werd in een aantal rondetafelbijeenkomsten met de gehele subwerkgroep de kwaliteit beoordeeld en werden de belangrijkste data en conclusies uit de geselecteerde artikelen gehaald. De gebruikte indeling van de literatuur naar mate van bewijs staat beschreven in de inleiding.

4.2 Diagnostische waarde van het EMG ten opzichte van andere methoden bij patiënten met verdenking op polyneuropathie

Wetenschappelijk bewijs

Gentile et al. (1995) onderzochten de diagnostische waarde van een gestandaardiseerde klinische beoordeling (anamnese inclusief vragenlijst, neurologisch onderzoek en vibratieperceptiedrempel) voor de diagnose diabetische polyneuropathie.¹ Het onderzoek betrof 204 opeenvolgende patiënten met diabetes. Het onderzoek was prospectief en werd uitgevoerd in een diabeteskliniek in Napels, Italië. Om tot een klinische diagnose te komen moesten de patiënten symptomen en/of afwijkingen bij onderzoek hebben die min of meer symmetrisch waren, pasten bij een polyneuropathie distaal in de benen/voeten, en een (waarschijnlijke) relatie hadden met de diabetes. Gouden standaard was een gestandaardiseerd EMG (motorische geleiding: n. ulnaris, n. peroneus; sensibele geleiding: n. medianus, n. ulnaris, n. suralis). Het EMG werd beschouwd als passend bij een polyneuropathie als in twee of meer zenuwen ten minste één parameter buiten de 95^e percentiel viel.

Voor het stellen van de diagnose diabetische polyneuropathie had:

- een gestandaardiseerd EMG een sensitiviteit van 79% en een specificiteit van 98% als de gestandaardiseerde klinische beoordeling als gouden standaard werd beschouwd;
- de sensibele geleiding in de n. ulnaris geen toegevoegde waarde.

Leijten et al. (1997) onderzochten de diagnostische waarde van een tijdens de IC-opname verricht gestandaardiseerd neurologisch onderzoek en gestandaardiseerd EMG voor de diagnose 'critical illness'-polyneuropathie.² Het onderzoek betrof 34 patiënten van wie tijdens en na opname voldoende gegevens konden worden verzameld; oorspronkelijk werden 72 patiënten geïncludeerd. Het onderzoek was prospectief en werd uitgevoerd op een IC van een groot algemeen ziekenhuis. De gouden standaard was de uiteindelijke klinische diagnose na de IC-opname. Om tot een definitieve diagnose polyneuropathie te komen moesten patiënten een symmetrische spierzwakte hebben die distaal meer uitgesproken was en waarbij armen en benen ongeveer gelijk waren aangedaan; de reflexen moesten verlaagd of afwezig zijn. Alleen een afwezige APR werd als onvoldoende voor de diagnose PNP beschouwd. Het EMG werd beschouwd als passend bij een polyneuropathie als het geleidingsonderzoek, het naald-EMG of beide afwijkend waren. Geleidingsonderzoek was afwijkend indien in meer dan twee zenuwen in verschillende ledematen afwijkingen werden gevonden. Het naald-EMG was afwijkend indien er spontane spiervezelactiviteit werd gevonden in meer dan één spier en meer dan één ledemaat.

Voor het vaststellen van de diagnose 'critical illness'-polyneuropathie bij patiënten die langer dan zeven dagen worden beademd, had:

- het neurologisch onderzoek een sensitiviteit van 50% en een specificiteit van 67%;
- het EMG een sensitiviteit van 80% en een specificiteit van 67%.

Hilz et al. (1995) onderzochten de diagnostische waarde van een gestandaardiseerd neurologisch onderzoek (inclusief kwantitatief vibratiezinonderzoek) en gestandaardiseerd EMG (motorisch

geleidingsonderzoek n. tibialis en n. peroneus, sensibel geleidingsonderzoek n. suralis) voor het stellen van de diagnose uremische of alcoholische polyneuropathie.³ Het onderzoek betrof 40 patiënten met uremie (terminale nierinsufficiëntie, dialyseafhankelijk) en 35 patiënten met alcoholisme (> 100 g/dag meer dan zeven jaar), geïnccludeerd volgens criteria gebaseerd op vragenlijsten en laboratoriumonderzoek. De bronpopulatie is niet omschreven. De klinische diagnose polyneuropathie werd gesteld indien er twee of meer objectieve klinische verschijnselen waren (spierzwakte, lage of afwezige reflexen). Het EMG werd beschouwd als passend bij een polyneuropathie indien er twee of meer afwijkingen bij zenuwgeleidingsonderzoek werden gevonden.

Voor het stellen van de diagnose uremische polyneuropathie had:

- het neurologisch onderzoek een sensitiviteit van 50% en een specificiteit van 100%;
- het EMG een sensitiviteit van 100% en een specificiteit van 81%.

Voor het stellen van de diagnose alcoholische polyneuropathie had:

- het neurologisch onderzoek een sensitiviteit van 62% en een specificiteit van 56%;
- het EMG een sensitiviteit van 75% en een specificiteit van 89%.

Ammendola et al. (2000) vonden in een retrospectief maar opeenvolgend verzamelde groep van 62 alcoholisten (> 100 g/dag komt overeen met tien eenheden alcohol/dag en gedurende > 2 jaar) bij een hoog percentage een polyneuropathie (68%).⁴ Eenentwintig van de 62 onderzochte alcoholisten hadden klinische verschijnselen en EMG-afwijkingen; 21 van de 62 hadden alleen EMG-afwijkingen. De polyneuropathie was axonaal, overwegend sensibel, het meest uitgesproken in de benen, met lage of afwezige APR's. De n.suralis-SNAP was de meest sensitieve parameter van het elektrofysiologisch onderzoek.

Meulstee et al. (1995) onderzochten de diagnostische waarde van het EMG voor het stellen van de diagnose Guillain-Barré syndroom (GBS).⁵ Het onderzoek betrof 135 patiënten met GBS en 45 controlepersonen.⁶ De diagnose werd gesteld aan de hand van de GBS-criteria op grond van anamnese, neurologisch onderzoek en beloop. Het onderzoek was prospectief. Alle patiënten met GBS waren eerder geïnccludeerd in 'the Dutch GBS trial'. Het EMG-onderzoek was grotendeels gestandaardiseerd, waarbij de volgende variabelen werden bepaald: motorische en sensibele geleidingsnelheden, amplitudo's na distaal en proximaal stimuleren, 'F-waves', DML's en CMAP-oppervlakten van de n. medianus, n. ulnaris en n. peroneus; verder werd er een naald-EMG van een hand- en onderbeenspier gedaan.

Voor het stellen van de diagnose Guillain-Barré syndroom had:

- een EMG gemaakt binnen 15 dagen na het begin van de klachten:
 - een sensitiviteit van 94% en een specificiteit van 100% indien er minstens drie afwijkende variabelen in twee zenuwen zijn;
 - een sensitiviteit van 72% en een specificiteit van 93% indien er afwijkingen zijn passend bij demyelinisatie in minstens één zenuw;
 - een sensitiviteit van 60% en een specificiteit van 100% indien er afwijkingen zijn passend bij demyelinisatie in minstens twee zenuwen.

- een EMG gemaakt tussen 9 en 22 dagen na het begin van klachten:
 - een sensitiviteit van 75% en een specificiteit van 93% indien er afwijkingen zijn passend bij demyelinisatie in minstens één zenuw;
 - een sensitiviteit van 66% en een specificiteit van 100% indien er afwijkingen zijn passend bij demyelinisatie in minstens twee zenuwen.

Gordon et al. (2001) onderzochten retrospectief 31 patiënten met het syndroom van Guillain-Barré die een EMG binnen zeven dagen na het begin van de symptomen hadden ondergaan.⁷ Een afwezige H-reflex, een abnormale 'F-wave' en abnormale SNAP's aan de bovenste extremiteiten gecombineerd met een normale suralis-SNAP waren karakteristiek voor een vroege GBS-patiënt. Indien meerdere zenuwen werden onderzocht, was een definitieve elektrofysiologische diagnose mogelijk bij ongeveer de helft van de patiënten, echter niet eerder dan na de vijfde dag na het begin van de symptomen. Een afwezige H-reflex was de meest sensitieve parameter voor het vaststellen van een vroege GBS, daarna een verlengde of afwezige 'F-wave'. Dit leek weinig toegevoegde waarde te hebben voor het klinisch onderzoek van de APR. Een niet-afwijkend EMG in de vroege fase van een GBS sloot de diagnose geenszins uit.

Cornblath et al. (1988) onderzochten in een prospectief verzameld cohort van 210 GBS-patiënten die allen meededen aan de 'the North American study of plasmapheresis in GBS' welke parameters van het motorische zenuwgeleidingsonderzoek gemeten binnen 30 dagen na begin van de ziekte een prognostische waarde hadden bij het voorspellen van 'outcome'.⁸ Een lage distale CMAP-amplitude van de n. peroneus, tibialis, medianus of ulnaris (0-20% van de ondergrens van normaal) bleek geassocieerd te zijn met een slechte prognose en incompleet herstel. Dit gold ook voor vroeg in het beloop van de ziekte gevonden afwijkende amplitudo's.

Rosenberg et al. (2001) onderzochten de diagnostische bijdrage van het EMG wanneer de anamnese en het neurologisch onderzoek bij een polyneuropathie pasten. Het onderzoek betrof 157 patiënten.⁹ Het onderzoek was retrospectief. De gegevens van patiënten die voor een eerste verwijzing de algemene polikliniek neurologie van een universiteitsziekenhuis bezochten, werden onderzocht. Van de 157 patiënten in de eerste evaluatie hadden 116 een EMG ondergaan, uitgevoerd volgens de richtlijn van de Nederlandse Vereniging van KNF (gouden standaard). Een EMG werd beschouwd te passen bij een polyneuropathie indien in twee of meer zenuwen ten minste één parameter buiten tweemaal de standaarddeviatie viel (persoonlijke mededeling). Wanneer de anamnese en het neurologisch onderzoek pasten bij een polyneuropathie én de patiënt diabetes mellitus, nierfalen, een HIV-infectie, (chronisch) alcoholisme of neurotoxische medicatie had, dan leverde het EMG geen bijdrage aan de reeds op klinische gronden gestelde diagnose polyneuropathie, noch in positieve noch in negatieve richting. Bij de patiënten met een anamnese en neurologisch onderzoek passend bij een polyneuropathie maar zonder een van deze oorzaken, had het EMG aanvullende diagnostische waarde om een onderscheid te kunnen maken tussen puur sensibele, puur motorische en gemengde polyneuropathie; daarnaast kon een onderscheid worden gemaakt tussen demyeliniserend en axonaal en kon het EMG een bijdrage leveren aan eventuele alternatieve diagnoses.

Voor de diagnose polyneuropathie had:

- een EMG, uitgevoerd volgens de richtlijnen van de Nederlandse Vereniging van KNF, een sensitiviteit van 97% en een specificiteit van 100%.

Logigian et al. (1994) onderzochten de diagnostische waarde van een niet-gestandaardiseerd EMG (motorische geleiding, sensibele geleiding en naald-EMG) ten opzichte van het n. suralisbipt als gouden standaard voor de diagnose polyneuropathie.¹⁰ Het onderzoek betrof 107 opeenvolgende patiënten met een polyneuropathie bij wie een EMG én een n. suralisbiopsie waren verricht. Het onderzoek was retrospectief en betrof alle patiënten die voldeden aan bovenstaande criteria en die gezien werden tussen 1984 en 2000 in The New England Medical Center, Boston. De EMG-bevindingen werden ingedeeld in: normaal, afwijkend (afwijkende CMAP en/of afwijkend naald-EMG) en passend bij polyneuropathie (afwijkende SNAP's, te lange sensibele latentietijden en/of vertraagde geleiding).

Voor het vaststellen van een polyneuropathie met afwijkingen in het n. suralisbipt had:

- een EMG passend bij polyneuropathie een sensitiviteit van 84% en een specificiteit van 67%;
- een afwijkend EMG een sensitiviteit van 100% en een specificiteit van 67%.

Conclusies

Niveau 2	<p>Het is aannemelijk dat een gestandaardiseerd EMG een matig tot hoge sensitiviteit (75-97%) en een hoge specificiteit (91-100%) heeft voor het stellen van de diagnose polyneuropathie als de gestandaardiseerde klinische beoordeling als gouden standaard wordt beschouwd.</p> <p>A2 <i>Gentile</i>¹ B <i>Hilz</i>³; <i>Rosenberg</i>⁹</p>
Niveau 3	<p>Er zijn enige aanwijzingen dat een afwijkend EMG passend bij polyneuropathie een hoge sensitiviteit (84%) en een matige specificiteit (67%) heeft voor het stellen van de diagnose polyneuropathie, wanneer een afwijkend n. suralisbipt als gouden standaard is gebruikt.</p> <p>Er zijn enige aanwijzingen dat een afwijkend EMG (niet noodzakelijkerwijs passend bij een polyneuropathie) een hoge sensitiviteit (100%) en een matige specificiteit (67%) heeft voor het stellen van de diagnose polyneuropathie, wanneer een afwijkend n. suralisbipt als gouden standaard is gebruikt.</p> <p>B <i>Logigian</i>¹⁰</p>
Niveau 2	<p>Het is aannemelijk dat een EMG geen toegevoegde diagnostische waarde heeft bij patiënten met diabetes mellitus en een anamnese en neurologisch onderzoek passend bij een polyneuropathie.</p> <p>A2 <i>Gentile</i>¹ B <i>Rosenberg</i>⁹</p>

Niveau 3	<p>Er zijn enige aanwijzingen dat bij patiënten met nierfalen, een HIV-infectie, (chronisch) alcoholisme of neurotoxische medicatie en een anamnese en neurologisch onderzoek passend bij een polyneuropathie een EMG geen toegevoegde diagnostische waarde heeft.</p> <p><i>B Rosenberg⁹</i></p>
Niveau 3	<p>Er zijn geringe aanwijzingen dat de polyneuropathie bij alcoholisme axonaal is, overwegend sensibel, en het meest uitgesproken in de benen met lage of afwezige APR's. De n.suralis-SNAP is de meest sensitieve parameter van het elektrofysiologisch onderzoek.</p> <p><i>C Ammendola⁴</i></p>
Niveau 3	<p>Er zijn enige aanwijzingen dat het EMG een hoge sensitiviteit (80%), maar een matige specificiteit (67%) heeft voor de diagnose 'critical illness'-polyneuropathie als het klinisch beeld en het beloop als gouden standaard worden gehanteerd.</p> <p><i>B Leijten²</i></p>
Niveau 3	<p>Er zijn enige aanwijzingen dat een EMG met minstens drie afwijkende variabelen in twee zenuwen, gemaakt binnen 15 dagen na het begin van klachten passend bij Guillain-Barré syndroom, een hoge sensitiviteit (94%) en een hoge specificiteit (100%) heeft voor het stellen van deze diagnose.</p> <p>Er zijn enige aanwijzingen dat een EMG met afwijkingen passend bij demyelinisatie in één of meerdere zenuwen, gemaakt binnen 15 dagen na het begin van klachten passend bij Guillain-Barré syndroom, een matige sensitiviteit (60-72%) en een hoge specificiteit (93-100%) heeft voor het stellen van deze diagnose.</p> <p>Er zijn enige aanwijzingen dat indien het EMG wordt gemaakt tussen 9 en 22 dagen na het begin van klachten, de sensitiviteit en de specificiteit onveranderd blijven.</p> <p><i>B Meulstee⁵</i></p>
Niveau 3	<p>Er zijn geringe aanwijzingen dat een normaal EMG in de vroege fase van een GBS de diagnose niet uitsluit.</p> <p><i>C Gordon⁷</i></p>

Niveau 3

Er zijn geringe aanwijzingen dat een lage distale CMAP-amplitude van de n. peroneus, tibialis, medianus of ulnaris (0-20% van de ondergrens van normaal) geassocieerd is met een slechte prognose en incompleet herstel bij patiënten met GBS. Dit geldt ook voor vroeg in het beloop van de ziekte gevonden afwijkende amplitudo's.

C Cornblath⁸

Aanbeveling

Bij patiënten met diabetes mellitus, ernstige nierinsufficiëntie, chronisch alcoholisme of cytostaticagebruik is het EMG niet noodzakelijk voor het stellen van de diagnose polyneuropathie indien het klinisch beeld en het beloop passen bij de onderliggende aandoening (zie *hoofdstuk 5*); bij alle andere patiënten moet wel een standaard-EMG worden verricht.

Een standaard-EMG dient te voldoen aan de consensustekst van de Nederlandse Vereniging voor KNF (www.nvknf.nl).

Aangezien een niet-afwijkend EMG in de vroege fase van een GBS de diagnose niet uitsluit, is het in het algemeen voor het vaststellen van de diagnose GBS niet zinvol een EMG te verrichten binnen een week na het begin van de ziekte.

Indien er een EMG wordt gemaakt om de diagnose GBS te bevestigen, dan moeten voldoende zenuwen en variabelen worden onderzocht: ten minste onderzocht dienen te worden de motorische en sensibele geleidingsnelheden, amplitudo's na distaal en proximaal stimuleren, 'F-waves', DML's en CMAP-oppervlakten van de n. medianus, n. ulnaris en n. peroneus.

4.3 Waaraan dient het EMG te voldoen?

4.3.1 Temperatuur

Wetenschappelijk onderbouwing

Geerlings et al. (1985) onderzochten de invloed van afkoelen en opwarmen (van 20 naar 35 °C) op de geleidingsnelheid van de n. medianus in het onderarmtraject bij acht gezonde personen.¹¹ De relatie tussen huidtemperatuur, weefseltemperatuur en geleidingsnelheid werd vastgelegd, waarbij gemiddelde tijdsconstanten konden worden bepaald die overeenkomen met de benodigde

tijd om 63% van de verandering van huidtemperatuur, weefseltemperatuur en geleidingssnelheid te bereiken. De opwarmtijd van een arm met behulp van een infrarood lamp was twee keer zo lang als met behulp van stromend water van 34 °C. Uit de verkregen data kon een correctiefactor worden afgeleid uitgedrukt als de gemiddelde verandering van de zenuwgeleidingssnelheid per graad Celsius ($\Delta V/\Delta T$). De berekende correctiefactor ($\Delta V/\Delta T$) bedroeg 2,2 m/sec/°C, waarmee de ware geleidingssnelheid bij een zenuwtemperatuur van 35 °C bepaald zou kunnen worden.

Franssen et al. (1994) onderzochten de invloed van temperatuur op verschillende zenuwgeleidingsparameters van de n. tibialis en n. suralis bij acht gezonde personen.¹² Uit de verkregen data konden afhankelijk van de gemeten huidtemperatuur bij aanvang van het onderzoek de opwarmtijden worden geschat voor de n. tibialis en n. suralis in stromend water van 36 °C. Na 30 minuten opwarmtijd werd een geleidingssnelheid bereikt overeenkomend met 99% van de eindwaarde, na 20 minuten werd een geleidingssnelheid van 95% van de eindwaarde bereikt. Een opwarmtijd van 30 minuten was dus ideaal, maar een opwarmtijd van minstens 20 minuten bleek ook voldoende te zijn als de uitgangswaarde van de huidtemperatuur meer dan 27,5 °C was. Indien de huidtemperatuur hoger was dan 32 °C, was opwarmen niet nodig.

Notermans et al. (1994) onderzochten het effect van opwarmen op verschillende zenuwgeleidingsparameters van de n. medianus (motorisch en sensibel) en de n. tibialis (motorisch) bij 15 patiënten met 'monoclonal gammopathy of undetermined significance' (MGUS)-polyneuropathie.¹³ Hoe lager de uiteindelijke geleidingssnelheid was na adequaat opwarmen in stromend water van 36 °C, des te lager de toename van geleidingssnelheid per °C bleek te zijn. Toepassing van de correctiefactor van 2,2 m/sec/°C gaf daardoor gemiddeld een hogere geleidingssnelheid dan werd verkregen na opwarmen bij patiënten met MGUS-polyneuropathie.

Franssen et al. (1999) onderzochten het effect van afkoelen en opwarmen op verschillende zenuwgeleidingsparameters van de n. medianus (motorisch en sensibel) en de n. tibialis (motorisch) bij 19 patiënten met chronische idiopathische axonale polyneuropathie (CIAP).¹⁴ Hoe lager de uiteindelijke geleidingssnelheid was na adequaat opwarmen in stromend water van 37 °C, des te geringer de toename van geleidingssnelheid per °C bleek te zijn. Toepassing van de correctiefactor van 2,2 m/sec/°C bij patiënten met CIAP leverde daardoor onterecht een hogere geleidingssnelheid dan na opwarmen.

Franssen et al. (1999) onderzochten de invloed van temperatuur (25 en 40 °C) op het vóórkomen van geleidingsblokkaden en van temporele dispersie in 31 zenuwsegmenten bij 11 patiënten met een demyeliniserende neuropathie (7 MMN, 2 CIDP, 2 compressienuropathie van de n. ulnaris ter hoogte van de elleboog).¹⁵ Bij 40 °C werden er significant meer zenuwsegmenten gevonden die aan de criteria voor geleidingsblokkade voldeden dan bij 25 °C, en tevens nam de temporele dispersie af.

Conclusies

Niveau 3	<p>Er zijn geringe aanwijzingen dat indien de huidtemperatuur van de pols van een gezonde controlepersoon te laag is, er een correctiefactor van 2,2 m/sec/°C mag worden toegepast, waarmee de ware geleidingsnelheid bij een zenuwtemperatuur van 35 °C kan worden geschat.</p> <p>C Geerlings¹¹</p>
Niveau 3	<p>Er zijn geringe aanwijzingen dat 30 minuten opwarmtijd voor arm en been van een gezonde controlepersoon optimaal is als de uitgangswaarde van de huidtemperatuur meer dan 27,5 °C is. Er zijn tevens geringe aanwijzingen dat opwarmen niet nodig is indien de huidtemperatuur hoger is dan 32 °C.</p> <p>C Franssen¹²</p>
Niveau 2	<p>Het is aannemelijk dat indien de huidtemperatuur bij de pols of de enkel van een patiënt met een axonale of demyeliniserende polyneuropathie lager is dan 32 °C, de correctiefactor van 2,2 m/sec/°C niet mag worden toegepast en de extremiteit eerst gedurende 30 minuten in stromend water van 37 °C moet worden opgewarmd.</p> <p>B Notermans¹³; Franssen^{14,15}</p>

Overige overwegingen

De werkgroep realiseert zich terdege dat opwarmen gedurende 30 minuten in stromend water van 37 °C in alle gevallen (bij alle patiënten en in alle klinieken) niet realistisch is. Wel is de werkgroep van mening dat indien opwarmen gedurende 30 minuten in stromend water van 37 °C niet mogelijk is, er in ieder geval zo lang mogelijk opgewarmd dient te worden met een infraroodlamp of een andere methode. Deze methoden zijn echter niet wetenschappelijk getoetst. Mocht niet opgewarmd kunnen worden (bijvoorbeeld bij een bedlegerige patiënt, bij infuus; intensive care), dan dienen de ongecorrigeerde variabelen en de huidtemperatuur te worden vermeld conform de richtlijnen van de Nederlandse Vereniging van Klinische Neurofysiologie.

Aanbeveling

Indien er een EMG wordt verricht en de huidtemperatuur bij de pols of de enkel is lager dan 32 °C, dan moet de patiënt eerst adequaat worden opgewarmd. Mocht niet opgewarmd kunnen worden, dan dienen de ongecorrigeerde variabelen en de huidtemperatuur te worden vermeld.

Indien er twijfel blijft bestaan over de interpretatie van het EMG, moet verwijzing naar een centrum met optimale opwarmmogelijkheden worden overwogen.

4.3.2 Uitgebreidheid van het geleidingsonderzoek

Wetenschappelijk onderbouwing

Claus et al. (1993) onderzochten de diagnostische waarde van vibratiezin- en temperatuurdrempels en autonome testen voor het vaststellen van een diabetische polyneuropathie ten opzichte van het zenuwgeleidingsonderzoek.¹⁶ Het onderzoek vond plaats in een universitaire kliniek. Het onderzoek betrof 46 patiënten met diabetes die allen sensibele symptomen passend bij polyneuropathie hadden (36 patiënten hadden afwijkingen bij het neurologisch onderzoek passend bij polyneuropathie) en 101 controlepersonen. Gouden standaard was een gestandaardiseerd EMG (motorische geleiding: n. medianus, n. peroneus; sensibele geleiding: orthodrome n. radialis, antidrome n. suralis).

Voor het vaststellen van een diabetische polyneuropathie die zich uit door sensibele symptomen passend bij een polyneuropathie, had het EMG:

- indien dit EMG bestond uit een meting van de n. suralis en indien een afwijkend EMG gedefinieerd werd als een verlaagde geleidingssnelheid van de n. suralis, een sensitiviteit van 70% en een specificiteit van 87%;
- indien het EMG bestond uit een meting van de n. peroneus én n. suralis en indien een afwijkend EMG gedefinieerd werd als een verlaagde geleidingssnelheid van n. peroneus en/of n. suralis, een sensitiviteit van 80% en een specificiteit van 90%;
- indien het EMG bestond uit een meting van de n. medianus én n. peroneus én n. suralis en indien een afwijkend EMG werd gedefinieerd als een verlaagde geleidingssnelheid van n. medianus en n. peroneus en/of n. suralis, een sensitiviteit van 80% en een specificiteit van 93%.

Rutkove et al. (1997) onderzochten de diagnostische waarde van de n. suralis-SNAP-amplitude en de verhouding tussen de n. suralis- en n. radialis-SNAP-amplitude voor de diagnose geringe axonale polyneuropathie.¹⁷ Het onderzoek betrof 30 patiënten met een axonale polyneuropathie op grond van neurologisch onderzoek en/of naald-EMG-afwijkingen en 30 controlepersonen. Een n. suralis-SNAP-amplitude lager dan 6 μ V en een ratio n. suralis-SNAP-amplitude/n. radialis-SNAP-amplitude (SRAR) minder dan 0,40 werden als afwijkend beschouwd.

Voor het stellen van de diagnose geringe axonale polyneuropathie op grond van neurologisch onderzoek en/of naald-EMG-afwijkingen had het EMG:

- indien het EMG bestond uit een meting van de n. suralis-SNAP-amplitude en indien een afwijkend EMG werd gedefinieerd als een n. suralis-SNAP-amplitude lager dan 6 μ V, een sensitiviteit van 67% en een specificiteit van 93%;
- indien het EMG bestond uit een meting van de n. suralis-SNAP-amplitude én van de n. radialis-SNAP-amplitude en indien een afwijkend EMG werd gedefinieerd als een SRAR minder dan 0,40, een sensitiviteit van 90% en een specificiteit van 90%.

Vrancken et al. (2002) onderzochten het effect van leeftijd op de ernst en het vóórkomen van neurologische en elektrofysiologische afwijkingen bij 96 patiënten met de diagnose chronische

idiopathische axonale polyneuropathie (CIAP) en bij 49 leeftijdsgematchte controlepersonen.¹⁸ Het onderzoek vond plaats in een universitair neuromusculair centrum en was prospectief van opzet.

Voor het stellen van de diagnose axonale polyneuropathie had een afwezige n. suralis-SNAP een sensitiviteit van 51% en een specificiteit van 98%.

Voor het stellen van de diagnose axonale polyneuropathie had spontane spiervezelactiviteit in de m. tibialis anterior een sensitiviteit van 60% en een specificiteit van 98%.

Hoewel er bij 64% (30/49) van de gezonde controlepersonen (leeftijdsspreiding 40-84 jaar) vibratiezinstoornissen en/of verlaagde tot afwezige reflexen konden worden aangetoond, was bij slechts één gezonde controlepersoon (2%) de n. suralis-SNAP-amplitude niet meer meetbaar, en vertoonde slechts één andere controlepersoon (2%) spontane spiervezelactiviteit in de m. tibialis anterior.

Bromberg et al. (1993) onderzochten of de combinaties (1) afwijkende n. medianus-SNAP met een normale n. suralis-SNAP (AMNS) en (2) niet-opwekbare n. medianus-SNAP met een opwekbare n. suralis-SNAP (extreme AMNS) konden worden gebruikt voor de differentiatie van chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP) versus diabetische polyneuropathie.¹⁹ Het onderzoek was retrospectief en werd uitgevoerd in een neuromusculair centrum van een universiteitsziekenhuis. Voor het vaststellen van CIDP ten opzichte van een diabetische polyneuropathie had:

- AMNS een sensitiviteit van 28% en een specificiteit van 86%;
- extreme AMNS een sensitiviteit van 16% en een specificiteit van 100%.

Van Asseldonk et al. (2003) onderzochten retrospectief bij 39 patiënten met een multifocale motorische neuropathie (MMN) met een positieve reactie op intraveneus toegediende immunoglobulinen in welke zenuwen de kans op het vinden van een geleidingsblokkade het grootst was.²⁰ Het onderzoek vond plaats in een universitair neuromusculair centrum en was retrospectief van opzet. Onderzoek van lange armzenuwen naar verzwakte spieren (n. medianus, n. ulnaris) leverde een geleidingsblokkade op bij 34 patiënten (87%). Onderzoek van alle armzenuwen beiderzijds (n. medianus met afleiding van zowel duimmuis als van een onderarmspier, n. ulnaris, n. radialis en n. musculocutaneus; alle zenuwen tot en met het punt van Erb) leverde een geleidingsblokkade op bij alle 39 patiënten (100%). Onderzoek van beenzenuwen droeg nauwelijks bij.

Conclusies

Niveau 3

Er zijn enige aanwijzingen dat bij uitbreiding van het geleidingsonderzoek van één n. suralis naar een combinatie van n. medianus én n. peroneus en/of n. suralis, de sensitiviteit toeneemt van 70 naar 80% en de specificiteit toeneemt van 87 naar 93% voor het vaststellen van een diabetische polyneuropathie die zich uit in sensibele symptomen. Onderzoek van de n. radialis draagt niet bij tot een hogere sensitiviteit en specificiteit voor het vaststellen van een diabetische polyneuropathie die zich uit door sensibele symptomen.

B Claus¹⁶

Niveau 3	<p>Er zijn enige aanwijzingen dat onderzoek van de ratio n. suralis-SNAP-amplitude/n. radialis-SNAP-amplitude (SRAR) de hoge specificiteit niet verandert, maar wel tot een hogere sensitiviteit leidt dan onderzoek van alleen de n. suralis-SNAP voor het bevestigen van de klinische diagnose geringe axonale polyneuropathie.</p> <p><i>B Rutkove¹⁷</i></p>
Niveau 3	<p>Er zijn sterke aanwijzingen dat de diagnose axonale polyneuropathie bij de klinisch verdachte individuele patiënt wordt gesteund door zowel een niet-opwekbare n. suralis-SNAP als de aanwezigheid van spontane spiervezel-activiteit in de m. tibialis anterior.</p> <p><i>A2 Vrancken¹⁸</i></p>
Niveau 3	<p>Er zijn enige aanwijzingen dat de combinaties van een afwijkende n. medianus-SNAP met een normale n. suralis-SNAP (AMNS) of een niet-opwekbare n. medianus-SNAP met een opwekbare n. suralis-SNAP (extreme AMNS) sterk pleiten tegen een (axonale) diabetische polyneuropathie en vóór een CIDP.</p> <p><i>B Bromberg¹⁹</i></p>
Niveau 3	<p>Er zijn enige aanwijzingen dat voor de diagnose MMN een zeer uitgebreid geleidingsonderzoek noodzakelijk kan zijn om ten minste in één zenuw segment geleidingsblokkade aan te tonen die voldoet aan de daarvoor gestelde criteria.</p> <p><i>B Van Asseldonk²⁰</i></p>

Overige overwegingen

De werkgroep heeft geen onderzoeken gevonden die specifiek hebben bestudeerd hoe uitgebreid het EMG moet zijn wanneer een patiënt wordt onderzocht voor de verdenking polyneuropathie. De werkgroep is van mening dat om het 'poly'-karakter te kunnen aantonen zenuwen in ten minste drie extremiteiten dienen te worden onderzocht. Het onderzoek moet zowel motorische als sensibele zenuwen omvatten en er moeten zowel proximale als distale zenuwsegmenten worden onderzocht. Met het naaldonderzoek wordt beoogd axonale degeneratie aan te tonen. De werkgroep is van mening dat het standaard-EMG zoals beschreven in de richtlijn van de Nederlandse Vereniging van Klinische Neurofysiologie hieraan voldoet (zie www.nvknf.nl, consensusteksten, polyneuropathie.doc met auteurs G.J. van Dijk en H. Franssen). Additioneel sensibel geleidingsonderzoek van de n. radialis kan zinvol zijn.

Aanbeveling

Indien een EMG met de vraag polyneuropathie wordt verricht, moet dit ten minste geleidingsonderzoek van de volgende zenuwen omvatten: n. tibialis (motorisch), n. suralis en H-reflex m. soleus aan één zijde, en n. peroneus (motorisch, 'F-waves'), n. medianus of n. ulnaris (motorisch, 'F-waves' en sensibel) aan de andere zijde. Het naaldonderzoek dient ten minste te worden verricht in de m. tibialis anterior en m. interosseus dorsalis I (hand) aan één zijde (zie voor uitgebreide omschrijving www.nvknf.nl, consensusstukken, polyneuropathie).

4.3.3 Reproduceerbaarheid van het geleidingsonderzoek

Wetenschappelijke onderbouwing

Kohara et al. (1999, 2000) onderzochten bij 172 patiënten met diabetische polyneuropathie en bij 132 controlepersonen de intra-observer-betrouwbaarheid (interval een tot vier weken) van verschillende parameters van het geleidingsonderzoek.^{21,22} Het onderzoek was prospectief van opzet en werd uitgevoerd in 32 algemene en universitaire klinieken. Voor controlepersonen was de best reproduceerbare parameter de minimale 'F-wave'-latentietijd van de n. tibialis en n. medianus. Voor de patiënten met diabetische polyneuropathie was dit eveneens de minimale 'F-wave'-latentietijd van de n. tibialis en n. medianus, als ook de sensibele geleidingssnelheid van de n. medianus (antidroom, pols naar digitus II).

Claus et al. (1993) onderzochten bij 13 patiënten met een diabetische polyneuropathie zich uitend in sensibele symptomen de intra-observer-betrouwbaarheid (interval één dag) van verschillende parameters van het zenuwgeleidingsonderzoek.¹⁶ Voor de patiënten met diabetische polyneuropathie waren de best reproduceerbare parameters de motorische geleidingssnelheid van de n. peroneus ($r = 0,94$) en de sensibele n. radialis-snelheid (orthodroom, $r = 0,93$). De reproduceerbaarheid van de sensibele geleidingssnelheid van de n. suralis was matig (antidroom, $r = 0,60$).

Conclusie

Niveau 3

Er zijn geringe aanwijzingen dat de minimale 'F-wave'-latentietijden van de n. tibialis en n. medianus, en de motorische geleidingssnelheid van de n. peroneus en de sensibele geleidingssnelheid van de n. radialis goede reproduceerbare parameters uit het geleidingsonderzoek zijn bij patiënten met een diabetische polyneuropathie.

C Claus¹⁶; Kohara^{21,22}

Overige overwegingen

De werkgroep is van mening dat seriële evaluatie van een polyneuropathie door middel van geleidingsonderzoek in de gewone praktijk in het algemeen niet geïndiceerd is.

Aanbeveling

Indien seriële evaluatie van het geleidingsonderzoek bij diabetische polyneuropathie patiënten toch gewenst is, is onderzoek van de n. tibialis- en n. medianus-‘F-waves’, en van de motorische geleidingssnelheid van de n. peroneus en de sensibele geleidingssnelheid van de n. radialis het meest geschikt, op voorwaarde dat het onderzoek door dezelfde onderzoeker wordt verricht.

4.4 Waarde van het EMG voor de differentiaaldiagnose van polyneuropathie, met name demyeliniserende versus axonale polyneuropathie

Wetenschappelijke onderbouwing

Buchta en Behse (1977) onderzochten of de geleidingssnelheid (gemeten in diverse zenuwen) kan differentiëren tussen Charcot-Marie-Tooth-polyneuropathie met demyelinisatie (CMT1) en Charcot-Marie-Tooth-polyneuropathie met axonale degeneratie (CMT2) in het n. suralisbipt.²³ Het onderzoek betrof tien patiënten met CMT1 en 19 patiënten met CMT2. Het onderzoek werd uitgevoerd in een neuromusculair centrum van een universiteitsziekenhuis. Op grond van scatterdiagrammen werden afkapwaarden voor afwijkingen passend bij demyelinisatie geformuleerd: voor geleidingssnelheid onder 60% van het normale gemiddelde, voor DML boven 10/6 (167%) van het normale gemiddelde en voor amplitude onder de ondergrens van normaal. Voor het vaststellen van CMT1 ten opzichte van CMT2 had onderzoek van de sensibele geleidingssnelheid (SCV) in de n. suralis een sensitiviteit van 100% en een specificiteit van 100%, van de SCV in de n. medianus een sensitiviteit van 89% en een specificiteit van 95%, van de motorische geleidingssnelheid (MCV) in de n. peroneus een sensitiviteit van 100% en een specificiteit van 83%, van de DML van de n. medianus een sensitiviteit van 89% en een specificiteit van 83%, van de ‘sensory nerve action potential’ (SNAP)-amplitude van de n. suralis een sensitiviteit van 100% en een specificiteit van 11%, en van de SNAP-amplitude van de n. medianus een sensitiviteit van 100% en een specificiteit van 47%.

Logigian et al. (1994) onderzochten de diagnostische waarde van een niet-gestandaardiseerd EMG (motorische geleiding, sensibele geleiding en naald-EMG) ten opzichte van het n. suralisbipt voor de diagnose polyneuropathie.¹⁰ Het onderzoek betrof 107 opeenvolgende patiënten met een polyneuropathie bij wie EMG en n. suralisbiopsie werden verricht. Het onderzoek was retrospectief en werd uitgevoerd in een neuromusculair centrum van een universiteitsziekenhuis. Voor het EMG werd een stelsel van vier criteria voor demyelinisatie gebruikt:

1. MCV lager dan 75% van de ondergrens van normaal in minstens twee zenuwen;
2. DML groter dan 130% van de bovengrens van normaal in minstens twee zenuwen;

3. geleidingsblokkade, gedefinieerd als een segmentale 'compound muscle action potential' (CMAP)-amplitudereductie van minstens 50%;
4. 'F-wave'-latentie groter dan 130% van de bovengrens van normaal in minstens één zenuw (tabel 13).

De EMG-bevindingen werden ingedeeld in demyeliniserende polyneuropathie (voldoen aan minstens drie criteria van het stelsel), onduidelijk (voldoen aan één of twee criteria van het stelsel) en axonale polyneuropathie (voldoen aan geen criteria van het stelsel).

Voor het vaststellen van een polyneuropathie met demyelinisatie in het n. suralisbipt had een EMG, beoordeeld volgens deze criteria, een sensitiviteit van 55% en een specificiteit van 94%. Voor het vaststellen van een polyneuropathie met axonale degeneratie in het n. suralisbipt had een EMG, beoordeeld volgens deze criteria, een sensitiviteit van 75% en een specificiteit van 76%.

McLeod et al. (1973) onderzochten de diagnostische waarde van de MCV voor het voorspellen van demyelinisatie in het n. suralisbipt.²⁴ Het onderzoek betrof 90 patiënten met verschillende polyneuropathieën. Het onderzoek werd uitgevoerd in een universiteitsziekenhuis. De MCV werd gemeten in de n. medianus, n. ulnaris en n. peroneus. Het EMG werd beschouwd als passend bij demyelinisatie als de MCV in de n. medianus en n. ulnaris lager dan 40 m/s was en de MCV in de n. peroneus lager dan 30 m/s.

Voor het voorspellen van demyelinisatie in het n. suralisbipt had het EMG beoordeeld volgens deze criteria een sensitiviteit van 81% en een specificiteit van 92%.

Wanneer een MCV in de n. medianus onder 60% van het normale gemiddelde werd beschouwd als passend bij demyelinisatie, had onderzoek van de MCV in de n. medianus een sensitiviteit van 66% en een specificiteit van 98%.

Molenaar et al. (2002) onderzochten de diagnostische waarde van vier gepubliceerde EMG-criteriaastelsels voor CIDP (tabel 13).²⁵ Het onderzoek was prospectief en werd uitgevoerd in verschillende neuromusculaire centra van universiteitsziekenhuizen. Het onderzoek betrof 64 opeenvolgende patiënten bij wie CIDP op grond van de anamnese en lichamelijk onderzoek tot de mogelijkheden behoorde. Hierdoor was het mogelijk de 'likelihood ratio' (LR) te berekenen. De uiteindelijke diagnose werd gesteld op grond van anamnese, lichamelijk onderzoek, hulp-onderzoek inclusief enkele EMG-variabelen, beloop en reactie op therapie. Uiteindelijk hadden 23 patiënten CIDP. Het EMG bestond uit motorisch geleidingsonderzoek van de n. medianus, n. ulnaris, n. peroneus en n. tibialis.

Voor het vaststellen van CIDP had:

- het criteriastelsel van de American Academy of Neurology (AAN 1991) een sensitiviteit van 57%, een specificiteit van 98% en een LR van 28,0;²⁶
- het criteriastelsel van Barohn et al. (1989) een sensitiviteit van 61%, een specificiteit van 93% en een LR van 8,71;²⁷
- het criteriastelsel van Albers en Kelly (1989) een sensitiviteit van 61%, een specificiteit van 90% en een LR van 6,1;²⁸
- het gemodificeerde criteriastelsel van Albers en Kelly (1989) een sensitiviteit van 70%, een specificiteit van 85% en een LR van 4,67.²⁸

Molenaar et al. (1998) onderzochten de diagnostische waarde van zeven kenmerken voor CIDP, namelijk remitterend beloop, symmetrische polyneuropathie, areflexie, verhoogd liquoreiwit, geen comorbiditeit, n. suralisbiopt passend bij CIDP én een EMG passend bij demyelinisatie volgens een eenvoudig criteriastelsel (tabel 13).²⁹ Gouden standaard was de uiteindelijke diagnose gebaseerd op beloop en reactie op therapie. Het onderzoek betrof 64 patiënten bij wie CIDP werd overwogen en bij wie een n. suralisbiopt werd verricht. Het onderzoek was retrospectief en werd uitgevoerd in verschillende neuromusculaire centra van universiteitsziekenhuizen. Het EMG had van alle kenmerken de hoogste 'odds ratio' (51,7) en 'likelihood ratio' (5,94) voor het voorspellen van CIDP en hoorde tot de onderzoeken met hoge sensitiviteit (87%) en specificiteit (85%).

Uncini et al. (1999) onderzochten of, met behulp van het criteriastelsel van de AAN²⁶ voor CIDP, onderscheid kan worden gemaakt tussen CIDP bij patiënten met diabetes mellitus en diabetische polyneuropathie (tabel 13).³⁰ Het onderzoek betrof zeven patiënten met CIDP en diabetes mellitus op grond van het klinisch beeld, beloop en verhoogd liquoreiwit en 100 opeenvolgende patiënten met diabetische polyneuropathie. Het onderzoek was retrospectief en werd uitgevoerd in een neuromusculair centrum van een universiteitsziekenhuis. Het EMG was grotendeels gestandaardiseerd (altijd: motorisch geleidingsonderzoek van de n. medianus, n. ulnaris en n. peroneus).

Voor het stellen van de diagnose CIDP bij patiënten met diabetes mellitus versus diabetische polyneuropathie had het EMG:

- een sensitiviteit van 86% en een specificiteit van 100% als een afwijkend EMG moest voldoen aan minstens drie criteria van de AAN;
- een sensitiviteit van 100% en een specificiteit van 96% als een afwijkend EMG moest voldoen aan minstens twee criteria van de AAN;
- een sensitiviteit van 100% en een specificiteit van 94% als een afwijkend EMG moest voldoen aan het criterium voor verlaagde motorische geleidingssnelheid van de AAN.

Bromberg et al. (1993) onderzochten of de combinaties (1) afwijkende n. medianus-SNAP met een normale n. suralis-SNAP (AMNS) en (2) niet-opwekbare n. medianus-SNAP met een opwekbare n. suralis-SNAP (extreme AMNS) konden worden gebruikt voor de differentiatie CIDP versus diabetische polyneuropathie.¹⁹

Het onderzoek was retrospectief en betrof 64 patiënten met CIDP en 29 patiënten met diabetische polyneuropathie. Het onderzoek werd uitgevoerd in een neuromusculair centrum van een universiteitsziekenhuis.

Voor het vaststellen van CIDP ten opzichte van diabetische polyneuropathie had AMNS een sensitiviteit van 28% en een specificiteit van 86% en extreme AMNS een sensitiviteit van 16% en een specificiteit van 100%.

Sharma et al. (2002) onderzochten of CIDP vaker voorkomt bij patiënten met diabetes mellitus dan bij patiënten zonder diabetes mellitus.³¹ Het onderzoek betrof alle patiënten met polyneuropathie en diabetes mellitus, verwezen gedurende een periode van 51 maanden, en alle

patiënten met een neuromusculaire aandoening, verwezen gedurende een periode van 14 maanden. Het onderzoek was prospectief en werd verricht in een afdeling klinische neurofysiologie van een universiteitsziekenhuis. Honderdtwintig patiënten voldeden op grond van het EMG aan het criteriastelsel voor CIDP van de AAN²⁶ met een streng criterium voor geleidingsblokkade (AAEM³² (tabel 13)).²⁶ Zesentwintig van deze patiënten kregen IVIg-therapie en 21 verbeterden. Klinisch werden deze patiënten gekenmerkt door een recente achteruitgang in kracht die soms proximaal meer uitgesproken was dan distaal. De incidentie van CIDP bij diabetes mellitus was ongeveer tien keer hoger dan bij patiënten zonder diabetes mellitus.

Uncini et al. (1993) onderzochten welke van twee criteria voor geleidingsblokkade het best kon onderscheiden tussen CIDP (waarbij geleidingsblokkade waarschijnlijk werd geacht wegens segmentale demyelinisatie) en CMT1 (waarbij geleidingsblokkade onwaarschijnlijk werd geacht wegens uniforme demyelinisatie).³³ Het onderzoek betrof 23 patiënten met CIDP en 28 patiënten met CMT1. Het onderzoek was retrospectief en werd uitgevoerd in een neuromusculair centrum van een universiteitsziekenhuis. Het EMG was niet gestandaardiseerd en bestond uit motorisch geleidingsonderzoek van de n. medianus, n. ulnaris, n. peroneus of n. tibialis. Het strenge criterium bestond uit een segmentale CMAP-amplitude en oppervlaktereductie van meer dan 50%. Het minder strenge criterium bestond uit een segmentale CMAP-amplitude en oppervlaktereductie van meer dan 20% gecombineerd met een segmentale CMAP-duurtoename van minder dan 15%. Per criterium werd het aantal patiënten bepaald met minstens één zenuw die eraan voldeed.

Voor het stellen van de diagnose CIDP ten opzichte van CMT1 had toepassing van het strenge criterium voor geleidingsblokkade een sensitiviteit van 65% en een specificiteit van 100% en het minder strenge criterium voor geleidingsblokkade een sensitiviteit van 65% en een specificiteit van 39%.

Rhee et al. (1990) verrichtten simulaties waarbij CMAP's werden samengesteld uit bifasische 'motorunit'-potentialen van verschillende amplitude gemeten bij 17 ratten.³⁴ De simulaties gaven aan dat uitsluitend toegenomen temporele dispersie een segmentale CMAP-oppervlaktereductie tot 50% en een segmentale CMAP-amplitudereductie tot 80% kan geven. Derhalve wordt de segmentale CMAP-amplitudereductie sterker beïnvloed door toegenomen temporele dispersie dan de segmentale CMAP-oppervlaktereductie. Een segmentale CMAP-oppervlaktereductie van meer dan 50% kan volgens dit fundamentele maar inzichtelijke model niet meer worden verklaard door temporele dispersie en past derhalve bij geleidingsblokkade in ten minste enkele axonen. Dit dierexperimentele onderzoek wordt hier genoemd omdat het van belang wordt geacht voor de gedachtevorming rond en de ontwikkeling van criteria voor geleidingsblokkade.

In 1995 en 1996 organiseerde het Interuniversitaire Steunpunt Neuromusculair Onderzoek (ISNO) twee consensusbesprekingen om diagnostische criteria voor CIDP en MMN te formuleren.³⁴ Het doel van deze besprekingen was om de criteria voor CIDP van de AAN (1991) aan te passen,²⁶ zodat onder andere rekening kon worden gehouden met nieuwe inzichten

in criteria voor geleidingsblokkade en met het inmiddels beschreven ziektebeeld MMN. De EMG-criteria zijn beschreven in *tabel 13*.

Van den Berg-Vos et al. (2000) formuleerden klinische, laboratorium- en EMG-criteria voor multifocale motorische neuropathie (MMN) op grond van beloop en/of reactie op IVIg-therapie (*tabel 13*).³⁶ Het onderzoek betrof 37 patiënten met een aandoening van perifere motorische neuronen en aanwijzingen voor demyelinisatie bij uitgebreid gestandaardiseerd motorisch geleidingsonderzoek. Het onderzoek was prospectief en werd uitgevoerd in een neuromusculair centrum van een universiteitsziekenhuis. Wanneer een patiënt voldeed aan criteria voor definitieve MMN, was de kans op een gunstige reactie op IVIg 81%. Voor waarschijnlijke MMN was deze kans 71% en voor mogelijke MMN was de kans 11%.

Van Asseldonk et al. (2003) onderzochten in welke zenuwen de kans op het vinden van geleidingsblokkade met behulp van motorisch geleidingsonderzoek het grootst was.²⁰ Het onderzoek betrof 39 patiënten met MMN, was retrospectief en werd uitgevoerd in een neuromusculair centrum van een universiteitsziekenhuis. Onderzoek van lange armzenuwen naar verzwakte spieren (n. medianus, n. ulnaris) leverde geleidingsblokkade op bij 34 patiënten en onderzoek van alle armzenuwen (n. medianus, n. ulnaris, n. medianus met afleiding van een onderarmspier, n. radialis, n. musculocutaneus, alle t/m het punt van Erb) leverde geleidingsblokkade op bij alle patiënten. Onderzoek van beenzenuwen droeg nauwelijks bij.

Capasso et al. (2002) onderzochten of polyneuropathie met antilichamen tegen de myeline-componenten 'myelin associated glycoprotein' (MAG) of 'sulfaat glucuronyl paragloboside' (SGPG) (anti-MAG-/SGPG-polyneuropathie) met het EMG van CIDP kon worden onderscheiden.³⁷ Het onderzoek betrof tien patiënten met anti-MAG-/SGPG-polyneuropathie, 22 patiënten met CIDP en 77 controlepersonen. Het onderzoek was retrospectief en werd uitgevoerd in een neuromusculair centrum van een universiteitsziekenhuis. Onderzocht werden n. medianus, n. ulnaris en n. peroneus. Een onderscheidende variabele was een verlaagde Terminal Latency Index (TLI). De grenswaarde voor een verlaagde TLI was voor alle zenuwen gelijk en werd bij controlepersonen bepaald. Onderzoek van de TLI had voor het vaststellen van een anti-MAG-/SGPG-polyneuropathie:

- een sensitiviteit van 90% en een specificiteit van 59% wanneer deze in ten minste één zenuw verlaagd moest zijn;
- een sensitiviteit van 40% en een specificiteit van 86% wanneer deze in ten minste twee zenuwen verlaagd moest zijn.

Cocito et al. (2001) onderzochten of anti-MAG-polyneuropathie van CIDP kon worden onderscheiden op grond van een verlaagde TLI.³⁸ Het onderzoek betrof 11 patiënten met anti-MAG-polyneuropathie, 18 patiënten met CIDP (volgens de criteria van Rotta et al., 2000) en 76 controlepersonen (*tabel 13*).³⁹ Het onderzoek was prospectief en werd uitgevoerd in een universiteitsziekenhuis. Onderzocht werden de n. medianus, n. ulnaris, n. peroneus en n. tibialis; de laatste twee zenuwen werden wegens te lage CMAP's niet verder geanalyseerd.

De grenswaarde voor een verlaagde TLI werd berekend met 'likelihood ratios'.

Onderzoek van de TLI had voor het vaststellen van een anti-MAG-polyneuropathie:

- een sensitiviteit van 91% en een specificiteit van 94% wanneer deze in de n. medianus werd onderzocht;
- een sensitiviteit van 55% en een specificiteit van 94% wanneer deze in de n. ulnaris werd onderzocht;
- een sensitiviteit van 55% en een specificiteit van 94% wanneer deze in de n. medianus en n. ulnaris werd onderzocht.

Conclusies

Niveau 3	<p>Er zijn enige aanwijzingen dat een motorische geleidingssnelheid onder 60% (6/10) van het normale gemiddelde of een DML boven 167% (10/6) van het normale gemiddelde een hoge sensitiviteit (89-100%) en een hoge specificiteit (83-100%) hebben voor het vaststellen van CMT1 ten opzichte van CMT2. Er zijn enige aanwijzingen dat een verlaagde SNAP-amplitude een hoge sensitiviteit (100%) maar een lage tot matige specificiteit (11-47%) heeft voor het vaststellen van CMT1 ten opzichte van CMT2.</p> <p><i>B Buchtal²³</i></p>
Niveau 2	<p>Het is aannemelijk dat een EMG, bestaande uit motorisch geleidingsonderzoek van verschillende zenuwen en dat aan minstens drie criteria van een criteriastelsel voor demyelinisatie voldoet, een matige tot hoge sensitiviteit (55-81%) en een hoge specificiteit (92-94%) heeft voor het vaststellen van een polyneuropathie met demyelinisatie in het n. suralisbiopt (<i>tabel 13</i>).</p> <p><i>B Logigian¹⁰; McLeod²⁴</i></p>
Niveau 3	<p>Er zijn enige aanwijzingen dat een EMG, bestaande uit motorisch geleidingsonderzoek van verschillende zenuwen, en dat afwijkend moet zijn maar aan geen van de criteria van een criteriastelsel voor demyelinisatie mag voldoen, een matige sensitiviteit (75%) en een hoge specificiteit (76%) heeft voor het vaststellen van een polyneuropathie met axonale degeneratie in het n. suralisbiopt (<i>tabel 13</i>).</p> <p><i>B Logigian¹⁰</i></p>

Niveau 3	<p>Er zijn sterke aanwijzingen dat een EMG, bestaande uit motorisch geleidingsonderzoek van de n. medianus, n. ulnaris, n. peroneus en n. tibialis, en dat voor de diagnose CIDP aan een van de criteriastelsels voor demyelinisatie moet voldoen, een matige sensitiviteit (57-70%) en een hoge specificiteit (85-98%) heeft voor het vaststellen van CIDP gediagnosticeerd op grond van grotendeels andere parameters dan het EMG (tabel 13). Het criteriastelsel van de AAN heeft de hoogste specificiteit en de hoogste LR.</p> <p>A2 Molenaar²⁵</p>
Niveau 3	<p>Er zijn enige aanwijzingen dat het EMG, ten opzichte van andere kenmerken, de hoogste 'odds ratio' en 'likelihood ratio' heeft voor het voorspellen van CIDP (tabel 13).</p> <p>B Molenaar²⁹</p>
Niveau 3	<p>Er zijn enige aanwijzingen dat een EMG, bestaande uit motorisch geleidingsonderzoek van de n. medianus, n. ulnaris en n. peroneus, en dat voor de diagnose CIDP aan minstens twee criteria of aan het criterium voor MCV van het gemodificeerde criteriastelsel voor demyelinisatie van de AAN moet voldoen, een hoge sensitiviteit (86-100%) en een hoge specificiteit (94-100%) heeft voor het onderscheiden van CIDP bij diabetes mellitus ten opzichte van diabetische polyneuropathie (tabel 13).</p> <p>B Uncini³⁰</p>
Niveau 3	<p>Er zijn enige aanwijzingen dat onderzoek naar de combinaties (1) afwijkende n. medianus-SNAP met een normale n. suralis-SNAP (AMNS) en (2) niet-opwekbare n. medianus-SNAP met een opwekbare n. suralis-SNAP (extreme AMNS) een lage sensitiviteit (16-28%) en een hoge specificiteit (86-100%) heeft voor het onderscheiden van CIDP bij diabetes mellitus ten opzichte van diabetische polyneuropathie.</p> <p>B Bromberg¹⁹</p>
Niveau 3	<p>Er zijn enige aanwijzingen dat CIDP vaker voorkomt bij diabetes mellitus.</p> <p>B Sharma³¹</p>

<p>Niveau 3</p>	<p>Er zijn enige aanwijzingen dat een streng criterium voor geleidingsblokkade een hogere specificiteit (100%) heeft voor het vaststellen van CIDP ten opzichte van CMT1 dan een minder streng criterium. Zowel het strenge als het minder strenge criterium hebben een matige sensitiviteit (65%).</p> <p><i>B Uncini³³</i></p>
<p>Niveau 3</p>	<p>Er zijn enige aanwijzingen dat een patiënt met een asymmetrische aandoening van perifere motorische neuronen en geleidingsblokkade een grote kans heeft op een gunstige reactie op IVIg-therapie wanneer deze geleidingsblokkade voldoet aan een segmentale CMAP-oppervlaktereductie van 50% of meer.</p> <p><i>C Rhee³⁴; Van den Berg-Vos³⁶</i></p>
<p>Niveau 2</p>	<p>Het is aannemelijk dat een TLI, die in minstens twee zenuwen verlaagd moet zijn voor het stellen van de diagnose anti-MAG-polyneuropathie, een matige sensitiviteit (40-55%) en een hoge specificiteit (86-94%) heeft voor het vaststellen van anti-MAG-polyneuropathie ten opzichte van CIDP.</p> <p><i>B Capasso³⁷; Cocito³⁸</i></p>
<p>Niveau 3</p>	<p>Er zijn enige aanwijzingen dat een TLI, die verlaagd moet zijn voor het stellen van de diagnose anti-MAG-polyneuropathie in de n. medianus, een hoge sensitiviteit (91%) en een hoge specificiteit (94%) heeft en dat een TLI die verlaagd moet zijn in de n. ulnaris geen toegevoegde waarde heeft voor het vaststellen van anti-MAG-polyneuropathie ten opzichte van CIDP.</p> <p><i>B Cocito³⁸</i></p>
<p>Niveau 2</p>	<p>Voor de diagnose demyeliniserende neuropathie is motorisch geleidingsonderzoek van armzenuwen vereist.</p> <p><i>A2 Molenaar²⁵</i> <i>B McLeod²⁴; Uncini³⁰; Capasso³⁷; Cocito³⁸</i> <i>C Van Asseldonk²⁰; Van den Berg-Vos³⁶</i></p>

Niveau 4

Wanneer de distale CMAP lager is dan 1,0 mV (basislijn – negatieve top), kunnen er geen uitspraken worden gedaan over geleidingsblokkade. Wanneer de distale CMAP lager is dan 0,5 mV (basislijn – negatieve top), kunnen er geen uitspraken worden gedaan over geleidingsvertraging passend bij demyelinisatie.

*D Franssen 1998*³⁵

Overige overwegingen

Voor het vaststellen van een demyeliniserende polyneuropathie zijn verschillende criteria-stelsels ontwikkeld die alle een matige sensitiviteit maar een hoge specificiteit hebben. Het criteriastelsel van de AAN²⁶ heeft de hoogste specificiteit en 'likelihood ratio'. Dit criteriastelsel heeft als nadelen dat het ingewikkeld is en dat het criterium voor geleidingsblokkade achterhaald is en nodeloos ingewikkeld is. De criteria voor geleidingsblokkade van de AAEM (1999) bieden geen voordelen boven een simpel criterium.³⁶ Met behoud van sensitiviteit en specificiteit kan ook een simpeler criterium voor geleidingsblokkade worden toegepast.^{10,25} Het criteriastelsel van het Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek (Franssen, 1998)³⁵ bestaat uit een combinatie van criteria gebaseerd op die van de AAN²⁶ en simpele criteria voor geleidingsblokkade.

Aanbeveling

Voor het vaststellen van de diagnose demyeliniserende polyneuropathie is het standaard-EMG volgens de richtlijnen van de Nederlandse Vereniging van Klinische Neurofysiologie onvoldoende. In de regel moet het aantal te onderzoeken zenuwen worden uitgebreid, met name in de armen.

Zenuwen waarvan de distale CMAP te laag is, dient men niet mee te tellen voor de diagnose demyeliniserende polyneuropathie.

De werkgroep beveelt het aangepaste Nederlandse EMG-criteria-stelsel voor chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (cidp) aan dat door het Interuniversitair Steunpunt Neuromusculair Onderzoek is gepubliceerd (*tabel 13, punt 8*).

Algemene aanbevelingen

Bij patiënten met diabetes mellitus, nierinsufficiëntie/-dialyse, chronisch alcoholisme of cytostaticagebruik is het EMG niet noodzakelijk indien het klinisch beeld en het beloop passen bij de onderliggende aandoening.

Bij alle andere patiënten moet wel een EMG worden verricht.

Indien een EMG met de vraag polyneuropathie wordt verricht, moet dit ten minste geleidingsonderzoek van de volgende zenuwen omvatten: n. tibialis (motorisch), n. suralis en H-reflex m. soleus aan één zijde, en n. peroneus (motorisch, 'F-waves'), n. medianus of n. ulnaris (motorisch, 'F-waves' en sensibel) aan de andere zijde. Het naaldonderzoek dient ten minste te worden verricht in de m. tibialis anterior en m. interosseus dorsalis I (hand) aan één zijde (zie voor uitgebreide omschrijving www.nvknf.nl).

Indien er een EMG wordt verricht en de huidtemperatuur bij de pols of de enkel is lager dan 32 °C, moet de patiënt eerst adequaat worden opgewarmd. Mocht niet opgewarmd kunnen worden, dan dienen de ongecorrigeerde variabelen en de huidtemperatuur te worden vermeld.

Voor de diagnose chronische demyeliniserende polyneuropathie is een uitgebreid EMG noodzakelijk.

Voor de diagnose chronische idiopathische demyeliniserende polyneuropathie (CIDP) moet de uitslag van het EMG voldoen aan de aangepaste Nederlandse Consensus Criteria voor CIDP.

Voor de diagnose Guillain-Barré syndroom is een EMG in de eerste week na het begin van de ziekte niet zinvol.

Tabel 12 **Gebruikte afkortingen**

AAEM	American Academy of Electrodiagnostic Medicine
AAN	American Academy of Neurology
AMNS	abnormal median normal sural – afwijkende n. medianus-SNAP gecombineerd met een normale n. suralis-SNAP
anti-MAG-/SGPG-polyneuropathie	polyneuropathie met antilichamen tegen myelin associated glycoprotein/sulfaat glycuronyl paragloboside
CB	conduction block
CIDP	chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie
CMAP	compound muscle action potential
CMT1	Charcot-Marie-Tooth-polyneuropathie type I, d.w.z. demyeliniserend
CMT2	Charcot-Marie-Tooth-polyneuropathie type II, d.w.z. axonaal
DML	distale motorische latentie
EMG	elektromyografie
GBS	Guillain-Barré syndroom
IVIg	intraveneuze immunoglobuline
LR	likelihood ratio
MCV	motor conduction velocity – motorische geleidingssnelheid
MMN	multifocale motorische neuropathie
naald-EMG	naald-elektromyografie, i.h.a. met concentrische naaldelektrode
SCV	sensory conduction velocity – sensibele geleidingssnelheid
segmentale CMAP-amplitudereductie	afname van de CMAP-amplitude na proximale t.o.v. distale stimulatie van een zenuwsegment
segmentale CMAP-duurtoename	toename van de CMAP-duur na proximale t.o.v. distale stimulatie van een zenuwsegment
segmentale CMAP-oppervlaktereductie	afname van de CMAP-oppervlakte na proximale t.o.v. distale stimulatie van een zenuwsegment
sensitiviteit/specifiteit:	
• laag	0-35%
• matig	36-75%
• hoog	76-100%
SNAP	sensory nerve action potential
SRAR	suralis/radialis-SNAP-amplituderatio
TLI	Terminal Latency Index, uit te rekenen als: afstand tussen distale stimulatiepunt en spier/MCV/DML

Tabel 13 EMG-criteria'stelsels voor demyelinisatie

1. AAEM-criteria³⁹

Zenuw	Segmentale CMAP-duurtoename < 30%				Segmentale CMAP-duurtoename tussen 31% en 60%	
	Zekere partiële motorische CB		Waarschijnlijke partiële motorische CB		Waarschijnlijke partiële motorische CB	
	Segm. CMAP-amplitude-reductie	Segm. CMAP-'area'-reductie	Segm. CMAP-amplitude-reductie	Segm. CMAP-'area'-reductie	Segm. CMAP-amplitude-reductie	Segm. CMAP-'area'-reductie
N. medianus						
Pols-elleboog	> 50%	> 40%	40-49%	30-39%	> 50%	> 40%
Elleboog-oxsel	> 50%	> 40%	40-49%	30-39%	> 50%	> 40%
Oxsel-Erb	-	-	> 40%	> 30%	> 50%	> 40%
N. ulnaris						
Pols-o.elleboog	> 50%	> 40%	40-49%	30-39%	> 50%	> 40%
Over elleboog	> 50%	> 40%	40-49%	30-39%	> 50%	> 40%
B.elleboog-oxsel	> 50%	> 40%	40-49%	30-39%	> 50%	> 40%
Oxsel-Erb	-	-	> 40%	> 30%	> 50%	> 40%
N. radialis						
Distaal onderarm-elleboog	-	-	> 50%	> 40%	> 60%	> 50%
Elleboog-oxsel	-	-	> 50%	> 40%	> 60%	> 50%
Oxsel-Erb	-	-	> 50%	> 40%	> 60%	> 50%
N. peroneus						
Enkel-o.fibulakop	> 60%	> 50%	50-59%	40-49%	> 60%	> 50%
Over fibulakop	> 50%	> 40%	40-49%	30-39%	> 50%	> 40%
B.fibulakop-ischiadicus	-	-	> 50%	> 40%	> 60%	> 50%
N. tibialis						
Enkel-knie	> 60%	> 50%	50-59%	40-49%	> 60%	> 50%
Knie-ischiadicus	-	-	> 50%	> 40%	> 60%	> 50%

Segm. = segmentaal; CB = geleidingsblokkade; o. = onder; b. = boven.

Tabel 13 Vervolg EMG-criteriastelsels voor demyelinisatie**2. AAN-criteria²⁶**

Aan minstens drie van de volgende criteria moet worden voldaan:

1. Verlaagde motorische geleidingsnelheid (MCV) in twee of meer zenuwen:
 - a. < 80% van de ondergrens van normaal (LLN) als de CMAP-amplitude > 80% van de LLN is.
 - b. < 70% van de LLN als de CMAP-amplitude < 80% van de LLN is.
2. Partiële motorische geleidingsblokkade (CB) of toegenomen temporele dispersie in één of meer zenuwen.
 - a. Criterium voor partiële motorische CB: een segmentale CMAP-duurtoename < 15% en een segmentale CMAP-amplitude- of CMAP-'area'-reductie van > 20%.
 - b. Criterium voor toegenomen temporele dispersie en mogelijke partiële motorische CB: segmentale CMAP-duurtoename > 15% en een segmentale CMAP-amplitude- of CMAP-'area'-reductie van > 20%.
3. Verlengde DML in twee of meer zenuwen:
 - a. > 125% van de bovengrens van normaal (ULN) als de CMAP-amplitude > 80% van de LLN is.
 - b. > 150% van de ULN als de CMAP-amplitude < 80% van de LLN is.
4. Niet-opwekbare 'F-waves' of verlengde minimale 'F-wave'-latentie in twee of meer zenuwen:
 - a. > 120% van de ULN als de CMAP-amplitude > 80% van de LLN is.
 - b. > 150% van de ULN als de CMAP-amplitude < 80% van de LLN is.

3. AAN-criteria gemodificeerd³⁰

Aan minstens drie van de volgende criteria moet worden voldaan:

1. Verlaagde MCV in twee of meer zenuwen:
 - a. < 80% van de LLN als de CMAP-amplitude > 80% van de LLN is.
 - b. < 70% van de LLN als de CMAP-amplitude < 80% van de LLN is.
2. Partiële motorische CB of toegenomen temporele dispersie in één of meer zenuwen buiten gebruikelijke compressieplaatsen:
 - a. Criterium voor partiële motorische CB: een segmentale CMAP-duurtoename < 15% en een segmentale CMAP-amplitude- of CMAP-'area'-reductie van > 20%.
 - b. Criterium voor toegenomen temporele dispersie en mogelijke motorische CB: een segmentale CMAP-duurtoename > 15% en een segmentale CMAP-amplitude- of CMAP-'area'-reductie van > 20%.
3. Verlengde DML in twee of meer zenuwen:
 - a. > 125% van de ULN als de CMAP-amplitude > 80% van de LLN is.
 - b. > 150% van de ULN als de CMAP-amplitude < 80% van de LLN is.
4. Niet-opwekbare 'F-waves' of verlengde minimale 'F-wave'-latentie in twee of meer zenuwen:
 - a. > 120% van de ULN als de CMAP-amplitude > 80% van de LLN is.
 - b. > 150% van de ULN als de CMAP-amplitude < 80% van de LLN is.

4. Albers en Kelly²⁸

Aan minstens drie van de volgende criteria moet worden voldaan:

1. MCV in twee of meer zenuwen < 75% van de LLN.
2. Verlengde DML in twee of meer zenuwen > 130% van de ULN.
3. Partiële motorische CB of toegenomen temporele dispersie in één of meer motorische zenuwen waarbij de segmentale CMAP-amplitudereductie > 30% is.
4. Verlengde minimale 'F-wave'-latentie in één of meer zenuwen van > 130% van de ULN.

5. Albers en Kelly gemodificeerd⁴⁰

Aan minstens drie van de volgende criteria moet worden voldaan:

1. MCV in één of meer zenuwen < 75% van de LLN.
2. Verlengde DML in twee of meer zenuwen > 130% van de ULN.
3. Partiële motorische CB of toegenomen temporele dispersie in één of meer motorische zenuwen waarbij de segmentale CMAP-amplitude > 30% is.
4. Verlengde minimale 'F-wave'-latentie in één of meer zenuwen van > 130% van de ULN.

Tabel 13 Vervolg EMG-criteriastelsels voor demyelinisatie**6. Barohn²⁷**

Afname van de MCV in twee of meer zenuwen < 70% van de LLN.

7. Capasso³⁷

Onderzochte kenmerken voor demyelinisatie:

1. CB: Segmentale CMAP-amplitude- en 'area'-reductie van > 50% in ten minste één motorische zenuw. De segmentale CMAP-duurtoename is hierbij niet van belang.
2. Terminal Latency Index, gecorrigeerd voor een standaardafstand van 70 mm (TLI_c) volgens de formule:

$$DML_c = DML - ((d - 70)/MCV)$$

$$TLI_c = 70/MCV/DML_c$$
3. Minimale 'F-wave'-latentie na 16 maal stimuleren, afgeleid van n. medianus en n. ulnaris.
4. Proximale geleidingstijd (PCT) tussen ruggenmerg en elleboog, berekend volgens de formule:

$$PCT = (F + DML - 2PML - 1)2$$
 F = 'F-wave'-latentie in ms
 PML = proximale motorische latentietijd van elleboog naar spier
 1 ms = arbitraire tijd, geschat om retrograad motor neuronen te exciteren

8. Franssen³⁵*EMG-criteria CIDP*

Onderzocht wordt de motorische geleiding in vier zenuwen (n. ulnaris, n. medianus, n. peroneus, n. tibialis) aan één lichaamszijde. Onderzocht wordt de sensibele geleiding in de n. medianus, n. ulnaris en n. suralis aan dezelfde lichaamszijde als de motorische geleiding.

Aan minstens drie van de volgende criteria moet worden voldaan, waarvan ten minste één in een bovenste extremiteit:

1. MCV < 75% van de LLN in ten minste twee zenuwen. De CMAP-amplitude moet bij distale stimulatie > 0,5 mV zijn.
2. Zekere of waarschijnlijk partiële motorische CB in ten minste één zenuwsegment. De CMAP-amplitude moet bij distale stimulatie > 1 mV zijn.
3. DML > 130% van de ULN in ten minste twee zenuwen. De CMAP-amplitude moet bij distale stimulatie > 0,5 mV zijn.
4. Niet-opwekbare 'F-wave' of minimale 'F-wave'-latentie > 130% van de ULN in ten minste één zenuw na 16-20 stimuli. Dit criterium mag uitsluitend worden gebruikt indien de MCV en DML in dezelfde zenuw geen waarden hebben passend bij demyelinisatie. De CMAP-amplitude moet bij distale stimulatie > 0,5 mV zijn.

Zekere partiële motorische CB: segmentale CMAP-'area'-reductie van > 50% onafhankelijk van de lengte van het onderzochte zenuwsegment of een segmentale CMAP-amplitude en 'area'-reductie van > 30% over een kort zenuwsegment, vastgesteld door 'inching'.

Mogelijk partiële motorische CB: segmentale CMAP-amplitudereductie van > 30% voor armzenuwen en > 40% voor beenzenuwen.

Zenuwanastomosen moeten worden uitgesloten als mogelijke oorzaak voor een segmentale CMAP-'area'- of amplitudereductie.

Waarden voor MCV of DML passend bij demyelinisatie of partiële motorische geleidingsblokkade bij gebruikelijke zenuwcompressieplaatsen (n. medianus bij de carpal tunnel, n. ulnaris bij de elleboog, n. peroneus bij het fibulakopje) moeten worden toegeschreven aan zenuwcompressie, tenzij de SCV op deze plaatsen normaal is.

EMG-criteria MMN

Onderzocht wordt de motorische geleiding in de n. medianus, n. ulnaris en n. peroneus beiderzijds. Wanneer geen partiële motorische CB kan worden aangetoond, moeten extra zenuwen worden onderzocht, met name zenuwen naar niet-atrofische, zwakke onder- en bovenarmspijnen. Deze zenuwen betreffen de n. musculocutaneus, n. medianus, naar de m. flexor carpi radialis en n. axillaris, alsmede de n. tibialis.

Onderzocht wordt de sensibele geleiding in de n. medianus, n. ulnaris en n. suralis aan één lichaamszijde en in zenuwsegmenten waar partiële motorische CB wordt gevonden.

Tabel 13 Vervolg EMG-criteriastelsels voor demyelinisatie

Als criteria gelden:

1. Partiële motorische CB is aanwezig, volgens criteria als bij CIDP.
2. MCV passend bij multifocale asymmetrische demyelinisatie is aanwezig. Criteria voor MCV als bij CIDP.
3. SCV is normaal, ook in segmenten met partiële motorische CB.
4. Bij concentrisch naaldonderzoek is er spontane spiervezelactiviteit en polyfasie of reuze-'motorunit'-potentialen in een asymmetrische verdeling.

9. Logigian¹⁰

Aan minstens drie van de volgende criteria moet worden voldaan:

1. MCV in twee of meer zenuwen < 75% van de LLN.
2. Verlengde DML in twee of meer zenuwen > 130% van de ULN.
3. Partiële motorische CB in één of meer motorische zenuwen waarbij de segmentale CMAP-amplitudereductie > 50% is.
4. Verlengde minimale 'F-wave'-latentie van > 130% van de ULN of niet-opwekbare 'F-wave' bij een normale CMAP-amplitude in één of meer zenuwen.

10. McLeod²⁴

Onderzocht wordt de motorische geleiding in één n. ulnaris, één n. medianus, één n. peroneus.

Aan de volgende criteria moet worden voldaan:

1. MCV in n. ulnaris en n. medianus < 40 m/s.
2. MCV in n. peroneus < 30 m/s

11. Rotta³⁹

De volgende elementen A t/m C worden gedefinieerd. Er is een demyeliniserende polyneuropathie indien ten minste wordt voldaan aan de elementen A+B of B+C.

A. In ten minste één motorische zenuw zijn twee van de volgende criteria zijn aanwezig:

1. Verlaagde MCV:
 - a. < 80% van de LLN als de CMAP-amplitude > 80% van de LLN is.
 - b. < 70% van de LLN als de CMAP-amplitude < 80% van de LLN is.
2. Partiële motorische CB, gedefinieerd als een segmentale CMAP-amplitudereductie van > 50 %. Gebruikelijke plaatsen van zenuwcompressie zijn uitgesloten.
3. Verlengde distale latentie (DML):
 - a. > 125% van de ULN als de CMAP-amplitude > 80% van de LLN is.
 - b. > 150% van de ULN als de CMAP-amplitude < 80% van de LLN is.

B. Niet-opwekbare 'F-waves' of verlengde minimale 'F-wave'-latentie in drie of meer zenuwen:

1. > 120% van de ULN als de CMAP-amplitude > 80% van de LLN is.
2. > 150% van de ULN als de CMAP-amplitude < 80% van de LLN is.

C. In ten minste twee sensibele zenuwen is de SCV gereduceerd:

1. < 80% van de LLN als de SNAP-amplitude > 80% van de LLN is.
2. < 70% van de LLN als de SNAP-amplitude < 80% van de LLN is.

Tabel 13 Vervolg EMG-criteriastelsels voor demyelinisatie**12. Uncini³³**

Onderzocht wordt de motorische geleiding in één n. medianus, één n. ulnaris, één n. peroneus en één n. tibialis. Twee criteria voor motorische CB worden gehanteerd:

1. Segmentale CMAP-amplitude- en 'area'-reductie van > 20% en segmentale CMAP-duurtoename van maximaal 15% in ten minste één motorische zenuw.
2. Segmentale CMAP-amplitude- en 'area'-reductie van > 50% in ten minste één motorische zenuw. De segmentale CMAP-duurtoename is hierbij niet van belang.

13. Van den Berg-Vos³⁶

Elementen EMG-criteria MMN:

- A. Zekere partiële motorische CB:
Segmentale CMAP-'area'-reductie van > 50% over een lang segment (tussen punt van Erb en axilla, bovenarm, onderarm, onderbeen) of een segmentale CMAP-amplitudereductie van > 30% over een kort segment (2,5 cm), vastgesteld door 'inching'. De CMAP-amplitude moet bij distale stimulatie > 1 mV zijn.
- B. Mogelijke partiële motorische CB:
Segmentale CMAP-amplitudereductie > 30% over een lang segment van een armzenuw. De CMAP-amplitude moet bij distale stimulatie > 1 mV zijn.
- C. Verlaagde MCV passend bij demyelinisatie:
MCV < 75% van de LLN. DML of minimale 'F-wave'-latentie > 130% van de ULN of niet-opwekbare 'F-waves' na 16-20 stimuli. De CMAP-amplitude moet bij distale stimulatie > 0,5 mV zijn.
- D. Normale SNC in armsegmenten met motorische CB. Normale SNAP-amplitude bij distale stimulatie.
Naast klinische en laboratoriacriteria zijn nodig voor een zeker diagnose MMN de elementen A en D, voor een waarschijnlijke diagnose MMN de elementen B en D, en voor een mogelijke diagnose MMN de elementen C en D.

Literatuur

1. Gentile S, Turco S, Corigliano G, Marmo R. Simplified diagnostic criteria for diabetic distal polyneuropathy. Preliminary data of a multicentre study in the Campania region. S.I.M.S.D.N. Group. *Acta Diabetologica* 1995;32:7-12.
2. Leijten FSS, Poortvliet DCJ, Weerd AW de. The neurological examination in the assessment of polyneuropathy in mechanically ventilated patients. *Eur J Neurol* 1997;4:124-9.
3. Hilz MJ, Zimmermann P, Rösl G, Scheidler W, Braun J, Stemper B, et al. Vibrometer testing facilitates the diagnosis of uremic and alcoholic polyneuropathy. *Acta Neurol Scand* 1995;92:486-90.
4. Ammendola A, Gemini D, Iannaccone S, Argenzio F, Ciccone G, Ammendola E, et al. Gender and peripheral neuropathy in chronic alcoholism: A clinical-electroneurographic study. *Alcohol Alcoholism* 2000;35:368-71.
5. Meulstee J, Meche FG van der. Electrodiagnostic criteria for polyneuropathy and demyelination: application in 135 patients with Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré Study Group. *J Neurol Neurosurg Psych* 1995;59:482-6.
6. Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1990;27:S21-4.
7. Gordon PH, Wilbourn AJ. Early electrodiagnostic findings in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 2001;58:913-7.
8. Cornblath DR, Mellits ED, Griffin JW, McKhann GM, Albers JW, Miller RG, et al. Motor conduction studies in Guillain-Barré syndrome: Description and prognostic value. *Ann Neurol* 1988;23:354-9.
9. Rosenberg NR, Portegies P, Visser M de, Vermeulen M. Diagnostic investigation of patients with chronic polyneuropathy: evaluation of a clinical guideline. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:205-9.
10. Logigian EL, Kelly JJ, Adelman LS. Nerve conduction and biopsy correlation in over 100 consecutive patients with suspected polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1994;17:1010-20.

11. Geerlings AHC, Mechelse K. Temperature and nerve conduction velocity. Some practical problems. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1985;25:253-60.
12. Franssen H, Wieneke GH. Nerve conduction and temperature: Necessary warming time. *Muscle Nerve* 1994;17:336-44.
13. Notermans NC, Franssen H, Wieneke GH, Wokke JHJ. Temperature dependence of nerve conduction and EMG in neuropathy associated with gammopathy. *Muscle Nerve* 1994;17:516-22.
14. Franssen H, Notermans NC, Wieneke GH. The influence of temperature on nerve conduction in patients with chronic axonal polyneuropathy. *Clin Neurophysiol* 1999;110:933-40.
15. Franssen H, Wieneke GH, Wokke JHJ. The influence of temperature on conduction block. *Muscle Nerve* 1999;22:166-73.
16. Claus D, Mustafa C, Vogel W, Herz M, Neundorfer B. Assessment of diabetic neuropathy: Definition of norm and discrimination of abnormal nerve function. *Muscle Nerve* 1993;16:757-68.
17. Rutkove SB, Kothari MJ, Raynor EM, Levy ML, Fadic R, Nardin RA. Sural/radial amplitude ratio in the diagnosis of mild axonal polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1997;20:1236-41.
18. Vrancken AF, Franssen H, Wokke JH, Teunissen LL, Notermans NC. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy and successful aging of the peripheral nervous system in elderly people. *Arch Neurol* 2002;59:533-40.
19. Bromberg MB, Albers JW. Patterns of sensory nerve conduction abnormalities in demyelinating and axonal peripheral nerve disorders. *Muscle Nerve* 1993;16:262-6.
20. Asseldonk JTH van, Berg LH van den, Berg-Vos RM van den, Wieneke GH, Wokke JHJ, Franssen H. Demyelination and axonal loss in multifocal motor neuropathy: distribution and relation to weakness. *Brain* 2003;126:186-98.
21. Kohara N, Kimura J, Kaji R, Goto Y, Ishii J, Takiguchi M, et al. Nerve conduction study in diabetic polyneuropathy: multicenter analysis on intertribal variability. *Clinical Neurophysiology: From receptors to perception (EEG suppl. 50)*. In: Comi G, Lücking CH, Kimura J, Rossini PM (eds). 1999:534-40.
22. Kohara N, Kumura J, Kaji R, Goto Y, Ishii J, Takiguchi M, et al. F-wave latency serves as the most reproducible measure in nerve conduction studies of diabetic polyneuropathy: multicentre analysis in healthy subjects and patients with diabetic polyneuropathy. *Diabetologia* 2000;43:915-21.
23. Buchthal F, Behse F. Peroneal muscular atrophy (PMA) and related disorders. I. Clinical manifestations as related to biopsy findings, nerve conduction and electromyography. *Brain* 1977;100:41-66.
24. McLeod JG, Prineas JW, Walsh JC. The relationship of conduction velocity to pathology in peripheral nerves. A study of the sural nerve in 90 patients. *New developments in electromyography and clinical neurophysiology*. Desmedt JE (ed) 1999;2:248-58.
25. Molenaar DSM, Vermeulen M, Haan RJ de. Comparison of electrodiagnostic criteria for demyelination in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *J Neurol* 2002;249:400-3.
26. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology* 1991;41:617-8.
27. Barohn RJ, Kissel JT, Warmolts JR, Mendell JR. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Clinical characteristics, course, and recommendations for diagnostic criteria. *Arch Neurol* 1989;46:878-84.
28. Albers JW, Kelly JJ. Acquired inflammatory demyelinating polyneuropathies: clinical and electrodiagnostic features. *Muscle Nerve* 1989;12:435-51.
29. Molenaar DSM, Vermeulen M, Haan R de. Diagnostic value of sural nerve biopsy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:84-9.
30. Uncini A, Angelis MV de, Muzio A di, Callegarini C, Ciucci G, Antonini G, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in diabetics: motor conduction is important in the differential diagnosis with diabetic polyneuropathy. *Clin Neurophysiol* 1999;110:705-11.

31. Sharma KR, Cross J, Farronay O, Ayyar DR, Shebert RT, Bradley WG. Demyelinating neuropathy in diabetes mellitus. *Arch Neurol* 2002;59:758-65.
32. Olney RK. Consensus criteria for the diagnosis of partial conduction block. *Muscle Nerve* 1999;22:S225-9.
33. Uncini A, Muzio A di, Sabatelli M, Magi S, Tonali P, Gambi D. Sensitivity and specificity of diagnostic criteria for conduction block in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Electroencephalography Clin Neurophysiol* 1993;89:161-9.
34. Rhee EK, England JD, Sumner AJ. A computer simulation of conduction block: Effects produced by actual block versus interphase cancellation. *Ann Neurol* 1990;28:146-56.
35. Franssen H, Jennekens FGI, Vermeulen M. Chronic inflammatory neuropathies. In: Emery AEH (ed). *Diagnostic criteria for neuromuscular disorders*. 2nd edition. 1998.
36. Berg-Vos RM van den, Franssen H, Wokke JHJ, Es HW van, Berg LH van den. Multifocal motor neuropathy: diagnostic criteria that predict the response to immunoglobulin treatment. *Ann Neurol* 2000;48:919-26.
37. Capasso M, Torrieri F, Muzio A di, Angelis MV de, Lugaresi A, Uncini A. Can electrophysiology differentiate polyneuropathy with anti-MAG/SGPG antibodies from chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy? *Clin Neurophysiol* 2002;113:346-53.
38. Cocito D, Isoardo G, Ciaramitaro P, Migliaretti G, Pipieri A, Barbero P, et al. Terminal latency index in polyneuropathy with IgM paraproteinemia and anti-MAG antibody. *Muscle Nerve* 2001;24:1278-82.
39. Rotta FT, Sussman AT, Bradley WG, Ayyar DR, Sharma KR, Shebert RT. The spectrum of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Sci* 2000;173:129-39.
40. Bromberg MB. Comparison of electrodiagnostic criteria for primary demyelination in chronic polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1991;14:968-76.

Polyneuropathieën bij chronische aandoeningen: wanneer is aanvullende diagnostiek en verwijzing geïndiceerd?

5.1 Inleiding

Polyneuropathie kan een te verwachten complicatie zijn in het beloop van enkele chronische aandoeningen (zie *hoofdstuk 2*). Patiënten met deze oorzaken van polyneuropathie kunnen wellicht als een aparte groep worden beschouwd waarbij niet veel extra diagnostiek noodzakelijk is, mits de presentatie en het beloop van de polyneuropathie niet afwijken van hetgeen te verwachten is (zie stroomdiagram in *hoofdstuk 8*). In dit hoofdstuk wordt getracht de vraag te beantwoorden bij welke patiënten met deze aandoeningen aanvullende diagnostiek en verwijzing naar de neuroloog is geïndiceerd. Daartoe wordt ingegaan op de klinische presentatie en het natuurlijk beloop van de polyneuropathie bij de in *hoofdstuk 2* beschreven grootste groepen van oorzaken: diabetes mellitus, chronisch alcoholmisbruik en behandeling met cytostatica. Tevens wordt ingegaan op presentatie en beloop van polyneuropathie bij chronisch nierfalen ('uremische polyneuropathie'), hoewel de prevalentie daarvan niet bekend is.

Het merendeel van de patiënten met bovengenoemde chronische aandoeningen zal niet bekend zijn bij een neuroloog, maar bij hun huisarts of de internist. De onderliggende (metabole of toxische) oorzaak is meestal niet te genezen, en optimale behandeling ervan is niet aan de neuroloog maar aan de huisarts of internist. Zij stellen de waarschijnlijkheidsdiagnose aan de hand van anamnese en lichamelijk onderzoek, maar hebben niet de beschikking over, noch voldoende kennis van neurofysiologische onderzoeksmethoden voor polyneuropathie. Het klinisch beeld, eventueel uitgebreid met eenvoudig laboratoriumonderzoek, zal daarom doorslaggevend zijn bij de diagnostiek. Indien dergelijke patiënten zich bij hun behandelaars presenteren, al dan niet voor de eerste keer, met een kenmerkend verlopende polyneuropathie (dat wil zeggen een polyneuropathie die qua symptomatologie, verschijnselen en natuurlijk beloop past bij de onderliggende oorzaak), én na anamnese en onderzoek aan één van de vier genoemde onderliggende aandoeningen blijken te lijden, dan is verdere verwijzing waarschijnlijk niet noodzakelijk. Verwijzing naar een neuroloog voor aanvullend onderzoek is wel geïndiceerd als er twijfel is over de diagnose polyneuropathie, als er behoefte is aan therapieadviezen, of als de polyneuropathie qua symptomatologie of beloop níet past bij de onderliggende aandoening. In dat geval kan er sprake zijn van 'alarmsymptomen' (zie stroomdiagram in *hoofdstuk 8*).

5.1.1 Zoekstrategie

Literatuuronderzoek is verricht met als doel een ‘evidence-based’ beschrijving te geven van de normale presentatie en het natuurlijk beloop van de polyneuropathie bij bovengenoemde vier onderliggende aandoeningen. De alarmsymptomen zullen apart worden benoemd. Uitgangspunt voor het literatuuronderzoek waren (bij voorkeur prospectieve) langetermijnonderzoeken naar klinische presentatie en natuurlijk beloop van de polyneuropathieën. Deze keuze werd aangevuld met suggesties door de specifieke deskundigen uit de werkgroep. Onderzoeken met uitsluitend neurofysiologische criteria werden uitgesloten, omdat deze in de praktijk niet bijdragen tot het verwijzingsbeleid. De databases die werden geraadpleegd, staan vermeld in de algemene inleiding (*hoofdstuk 1*). Onderzoeken konden worden geïncludeerd indien deze waren gepubliceerd na 1970. De belangrijkste trefwoorden waarop is gezocht, zijn: ‘neuropathy’ in combinatie met de volgende termen en hun afgeleiden: ‘diabetes’, ‘kidney failure’, ‘alcohol’ en ‘chemotherapy’, en verder ‘human’, ‘prospective’, ‘cohort’, ‘follow-up’ en ‘longitudinal’.

5.1.2 Beoordeling

De beschrijvende onderzoeken die door de selectie kwamen, zijn moeilijk kwantitatief te classificeren op basis van bestaande criteria, die vooral voor onderzoeken naar diagnostiek en interventie zijn ontworpen. De kwalificaties ‘goed’, ‘redelijk’ en ‘matig’ zijn door de werkgroep toegevoegd naar de mate waarin de artikelen positief scoorden op de volgende criteria: groepsgrootte, volledigheid van neurologische anamnese en onderzoek, aantal momenten van klinisch onderzoek, duur van de follow-up, expliciete uitsluiting van patiënten met andere mogelijke oorzaken van polyneuropathie, en representativiteit van de bronpopulatie. De kwalificatie ‘goed’ werd voorbehouden aan artikelen die 5 of 6 punten behaalden, ‘redelijk’ aan artikelen die 3 of 4 punten haalden, en ‘matig’ aan artikelen die 1-2 punten behaalden. Soms was een eenduidig oordeel niet goed mogelijk door onvoldoende informatie uit het artikel. Voor een overzicht van de gebruikte criteria en de semi-kwantitatieve beoordeling, zie *tabel 14*.

Tabel 14 Beoordeling van de onderzoeken

criterium	0 punten	1 punt
Groepsgrootte	< 20 patiënten	≥ 20 patiënten
Anamnese en neurologisch onderzoek	Niet compleet of onduidelijk	Compleet
Aantal momenten van onderzoek	1	≥ 2
Follow-upduur	< 1 jaar	≥ 1 jaar
Exclusie van patiënten met mogelijk andere oorzaken van polyneuropathie	Nee of onduidelijk	Ja
Bronpopulatie representatief voor vraag	Nee of onduidelijk	Ja

1-2 punten = matig; 3-4 punten = redelijk; 5-6 punten = goed.

5.2 Diabetes mellitus

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn zes onderzoeken gevonden met relatief kleine populaties die prospectief het verloop van diabetische polyneuropathie beschrijven. Insulineafhankelijke diabetes wordt aangeduid als type 1, niet-insulineafhankelijke diabetes als type 2.

1. Partanen et al. (1995) vonden in een prospectief onderzoek bij 86 patiënten met recentelijk ontdekte type 2-diabetes een oplopende prevalentie van klinische verschijnselen van polyneuropathie met de duur van de diabetes (zie ook *hoofdstuk 2*).¹ Het ging daarbij om pijnklachten, paresthesieën en het verdwijnen van de achillespeesreflex en de vibratiezin. Het optreden van diabetische polyneuropathie was gerelateerd aan een hoge bloedglucose-spiegel en aan een lage insulineproductie.
2. Young et al. (1988) deden een prospectief onderzoek naar het verloop van recentelijk ontstane pijnlijke diabetische polyneuropathie bij 29 patiënten op een diabetespoli (16 type 1-diabetes, 13 type 2-diabetes), gedurende 12 tot 18 maanden.² Zestien patiënten werden pijnvrij, van de 13 patiënten met persisterende pijn hadden er vier aan het einde van de follow-up nog pijnstillers nodig. Er waren geen verschillen in de prevalentie of aard van de symptomen tussen de mensen die wel of niet pijnvrij werden. Indien de pijn was ontstaan na abrupte metabole veranderingen, een korte duur van de diabetes, of veel gewichtsverlies in korte tijd, was er meer kans op herstel.
3. Boulton et al. (1983) onderzochten op een diabetespoli het klinisch beloop gedurende gemiddeld 4,7 jaar van een minstens 12 maanden bestaande pijnlijke sensomotorische diabetische polyneuropathie (pijn in de benen, paresthesieën, brandende pijn met name 's nachts, hyperesthesie) bij 36 patiënten (zowel type 1- als type 2-diabetes).³ Bij 11 patiënten verbeterden de klachten; de rest ondervond geen verbetering, of zelfs verergering. Er werd geen relatie met de bloedsuikerregulatie gevonden. Op basis van dit onderzoek kunnen geen alarmsymptomen worden gedefinieerd.
4. Archer et al. (1983) onderzochten negen mannen (vijf met type 1- en vier met type 2-diabetes) die moesten worden opgenomen vanwege acute, zeer pijnlijke distale polyneuropathie die was ontstaan na fors gewichtsverlies (12-35% in de voorafgaande maanden) bij onregelde bloedglucosewaarden.⁴ De klachten bestonden vooral aan de benen: continu brandende pijn met opgezwollen gevoel aan de voeten, of intermitterende scherpe schietende pijnen en schokken. Verder was er sprake van een hypersensitieve huid met allodynie. Krachtsverlies werd niet gevonden. Objectief werd sensibiliteitsverlies vastgesteld. Zes tot tien maanden na verbetering van de diabetesregulatie en toename van het lichaamsgewicht waren de meesten weer hersteld. Er was geen relatie van de pijnklachten met andere langetermijncomplicaties van diabetes.
5. Said et al. (1998) zagen een multifocale of distale symmetrische polyneuropathie met soms spierzwakte bij vijf patiënten met nieuw-gediagnosticeerde type 1-diabetes.⁵ Het klinisch beloop was wisselend: de polyneuropathie kon zich stabiliseren of verbeteren.

6. Lozeron et al. (2002) onderzochten 100 diabetespatiënten die met symptomatische neuropathie voor nadere diagnostiek waren verwezen naar een tertiair verwijzingscentrum (26 type 1, 74 type 2).⁶ Van deze patiënten had 47% pijn, 25% had paresthesieën, 98% had sensibele symptomen en afwijkingen aan minstens één been, 41% had loopstoornissen, 24% spierzwakte, 17% had een autonome neuropathie. Bij 47% waren de klachten asymmetrisch begonnen. Bij 75% van de patiënten werd de neuropathie aan de diabetes gerelateerd, bij twee derde paste deze bij distale sensibele polyneuropathie. Pijn was hierbij een frequent optredend verschijnsel. Autonome neuropathie trad vooral op bij de patiënten die ook distale polyneuropathie hadden. Circa een derde had proximale of multifocale klachten. Een lange ziekteduur voorspelde vooral de distale polyneuropathie; motorische stoornissen of asymmetrie werden hierbij minder gevonden. De auteurs concluderen dan ook dat de meest voorkomende presentaties van diabetische polyneuropathie zijn: pijn, paresthesieën en loopstoornissen. Een (sub)acuut begin, spierzwakte en trofische stoornissen waren ongewoon.

Conclusie

Uit het literatuuronderzoek is niet duidelijk geworden wat precies het normale klinische beloop is van diabetische polyneuropathie, met welk tijdsverloop en welke symptomatologie deze gepaard gaat, en wat alarmsymptomen zijn die nader onderzoek rechtvaardigen. Pijn is echter niet ongebruikelijk. Acute metabole veranderingen (dat wil zeggen snelle wisselingen in de glucosespiegel) kunnen een aparte (vaak zeer pijnlijke) vorm van diabetische polyneuropathie uitlokken, die meestal goed reageert op herstel van de glucoseregulatie.

Goed: Partanen¹

Redelijk: Young²; Boulton³; Archer⁴; Said⁵

Matig: Lozeron⁶

Overige overwegingen

De meeste in standaardwerken (Dyck, Mendell, Schaumburg) geciteerde onderzoeken hebben kwantificeerbare parameters uit de elektrofysiologie gebruikt, soms in combinatie met klinische gegevens.⁷⁻⁹ Volgens deze onderzoeken worden de normale presentatie en het beloop van diabetische polyneuropathie gekarakteriseerd door een langzaam progressieve, symmetrische, distale, sensibele of sensomotorische zenuwuitval, die soms pijnlijk is. Onderzoeken die primair zijn gebaseerd op klinisch onderzoek, zijn echter schaars. Hierdoor is bovenstaande bewering in de klinische context moeilijk wetenschappelijk te onderbouwen op grond van de literatuur van 1970 tot 2002. De werkgroep acht de stelling echter wel aannemelijk. Uit de onderzochte literatuur werd duidelijk dat een (sub)acuut begin, asymmetrie, en meer motorische dan sensibele stoornissen (spierzwakte) ongewonere presentaties van diabetische polyneuropathie zijn. Soms wordt bij deze presentaties een andere oorzaak van de polyneuropathie dan

diabetes vastgesteld. De aanwezigheid van andere langetermijncomplicaties van de diabetes vergroot de kans op de aanwezigheid van diabetische polyneuropathie. Omgekeerd moet men wantrouwend zijn wanneer alleen een polyneuropathie, en geen enkele andere systemische complicatie, aanwezig is bij een patiënt met diabetes; mogelijk is er dan een andere oorzaak van de polyneuropathie. Zo zal een patiënt met recentelijk ontdekte type 1-diabetes met polyneuropathie wél dienen te worden verwezen (in het algemeen te korte ziekteduur voor een dergelijke complicatie), maar een patiënt met recentelijk ontdekte type 2-diabetes en polyneuropathie níet (de glucosespiegels zijn namelijk gemiddeld al zo'n vijf jaar verhoogd voordat de diagnose wordt gesteld), tenzij deze laatste veel neurologische uitval heeft zonder andere tekenen van langetermijncomplicaties.

Aanbeveling

Bij patiënten met diabetes mellitus dient nader onderzoek plaats te vinden naar een mogelijk andere oorzaak voor de polyneuropathie als er sprake is van de volgende alarmsymptomen: een acuut begin, asymmetrie, veel pijn, een voornamelijk proximale aandoening, overwegend motorische klachten, of snelle progressie van motorische klachten.

5.3 Chronisch alcoholisme

Wetenschappelijke onderbouwing

Over de klinische presentatie en het natuurlijk beloop van polyneuropathie bij chronisch alcoholisme zijn geen prospectieve langetermijnonderzoeken gevonden.

Conclusie

Er is geen 'evidence-based' beschrijving te geven van de klinische presentatie en het natuurlijk beloop van alcoholische polyneuropathie.

Overige overwegingen

Langdurige en excessieve alcoholconsumptie (meer dan acht eenheden per dag) kan mogelijk een polyneuropathie veroorzaken en cognitieve functies schaden (leren, geheugen, aandacht). Volgens recente standaardwerken (Dyck, Mendell, Schauburg) zou bij 10-15% van de chronisch alcoholisten een perifere neuropathie ontstaan, die waarschijnlijk wordt veroorzaakt door een combinatie van thiaminedeficiëntie en een direct effect van ethanol of acetaldehyde op de zenuwen.⁷⁻⁹ Deze polyneuropathie zou worden gekenmerkt door een symmetrisch, vooral distaal optredend doof gevoel, tintelingen en paresthesiën. De pijn en het dove gevoel zijn meestal gering tot matig van ernst. Bij persisterend alcoholmisbruik kunnen ook de handen aangedaan raken, en kan spierzwakte optreden.

Aanbeveling

Indien een patiënt met polyneuropathie bij overmatig alcoholgebruik andere klachten heeft dan distale, symmetrische, sensibele polyneuropathie, dient verwijzing naar een neuroloog plaats te vinden voor nadere diagnostiek.

5.4 Cytostatica

Wetenschappelijke onderbouwing

De cytostatica die het meest worden beschreven als oorzaak van polyneuropathie, zijn vincristine, paclitaxel (Taxol®) en cisplatinum.

5.4.1 Vincristine

1. DeAngelis et al. (1991) beschrijven de verschijnselen van 27 patiënten met non-Hodgkin-lymfoom (NHL) tijdens en na 12 weken therapie met intraveneus vincristine à twee weken, in combinatie met andere cytostatica en dexamethason.¹⁰ Na acht weken hadden alle patiënten symmetrische klachten van een doof gevoel en paresthesieën in handen en voeten. Ook trad bij allen krachtsverlies op van hand- en voetextensoren, en areflexie. In week 16 was de situatie nog niet veranderd.
2. Postma et al. (1993) onderzochten retrospectief de langetermijneffecten van vincristine bij 40 patiënten die vier maanden tot zeven jaar tevoren hiermee waren behandeld vanwege NHL.¹¹ Achteraf herinnerden 27 patiënten zich klachten te hebben gehad (pijn, doof gevoel, paresthesieën, zwakte). Een deel van de 13 asymptomatische personen bleek bij lichamelijk onderzoek toch afwijkingen te hebben; een deel van de patiënten met (nog steeds) klachten had geen objectieve afwijkingen. De conclusie uit het onderzoek was dat de prognose na stoppen van de medicatie op lange termijn goed is.

5.4.2 Paclitaxel (Taxol®)

1. Chaudhry et al. (1994) volgden prospectief de neurologische bijwerkingen van gecombineerde intraveneuze behandeling à drie weken met paclitaxel en cisplatinum, bij 21 patiënten met diverse soorten solide tumoren.¹² Drie mensen hadden preëxistente polyneuropathie. Na een hoge dosis kregen 16 van de 21 patiënten reeds na de eerste of tweede kuur klachten, bij een lage dosis na de derde kuur of later. Polyneuropathieklachten bestonden uit paresthesieën en een doof gevoel aan handen en/of voeten; de symptomen waren verlaagde reflexen en een verminderde vibratiezin en sensibiliteit, aan de benen meer dan aan de armen. De klachten waren progressief; de ernst was dosisafhankelijk. Bij 18 van de 21 patiënten trad ook motorische zwakte (teenextensoren) op.

2. Cavaletti et al. (1995) gaven elke drie weken intraveneus paclitaxel in twee doseringen aan 22 vrouwen met recidief ovariumcarcinoom, die minstens een jaar tevoren eerder waren behandeld met één tot drie cisplatinumkuren (9/22 hadden daardoor reeds polyneuropathie).¹³ Hoe meer chemokuren en hoe hoger de dosis, des te meer klachten de vrouwen kregen (doof gevoel, paresthesieën, moeite bij het hanteren van kleine voorwerpen). Het betrof een puur sensibele polyneuropathie met verminderde reflexen, meer aan de benen dan aan de armen, zonder pijn, spierzwakte of autonome stoornissen.
3. Postma et al. (1995) gaven paclitaxel in drie verschillende doseringen, elke drie weken als infuus, aan 27 vrouwen met ovarium- of borstkanker.¹⁴ Zestien patiënten werden eerder ook met cisplatinum behandeld en hadden reeds een lichte polyneuropathie. Bijna alle patiënten kregen snel na het begin van de kuren een dosisafhankelijke (en soms dosisbeperkende) polyneuropathie van vooral sensibele aard (gevoelsverlies, paresthesieën, pijn); ook trad bij sommige patiënten krachtsverlies van teenextensoren en handspieren op. De polyneuropathie bleek na stoppen van de paclitaxel gedeeltelijk reversibel te zijn.
4. Postma et al. (1999) onderzochten 22 vrouwen met ovariumcarcinoom die elke twee weken intraveneus paclitaxel kregen (plus epirubicine en cisplatinum).¹⁵ Negen vrouwen hadden al eerder cisplatinum gehad, en bij zes van hen was reeds polyneuropathie aanwezig. Alle patiënten kregen verschijnselen van polyneuropathie, slechts vier hadden geen klachten. De meest voorkomende klachten waren distale paresthesieën, doof gevoel in handen en/of voeten, problemen met de fijne handmotoriek, loopstoornissen, geringe pijn. De objectieve afwijkingen bestonden uit verdwijnen van de reflexen en verminderde vibratiezin. De polyneuropathie was dosisafhankelijk en noodzaakte soms tot dosisbeperking van de paclitaxel.

5.4.3 Cisplatinum

1. Siegal et al. (1990) deden retrospectief onderzoek bij 45 patiënten die voor diverse soorten tumoren waren behandeld met cisplatinum.¹⁶ Alle patiënten bleken bij neurologisch onderzoek symptomen van polyneuropathie te hebben, hoewel 14 patiënten geen klachten hadden. De ernst van de symptomen was gerelateerd aan de cumulatieve dosis van het cytostaticum. Bij 31% van de patiënten verergerden de klachten van een polyneuropathie ook nog nadat de laatste kuur was beëindigd. Naast de gebruikelijke verschijnselen van polyneuropathie werden door 31% van de patiënten spierkrampen en bij eveneens 31% 'elektrische schoksensaties' genoemd. Deze bijzondere klachten verdwenen spontaan na zes weken tot zes maanden, onafhankelijk van de andere verschijnselen van de polyneuropathie. Er werden geen parameters gevonden die konden voorspellen wie wel en wie niet zou verslechteren.
2. LoMonaco et al. (1992) beschrijven 16 vrouwen met ovariumcarcinoom die drie kuren cisplatinum kregen (plus diverse andere cytostatica) om de drie tot vier weken.¹⁷ Zij waren niet eerder met cytostatica behandeld. De follow-up bedroeg tot 12 maanden na de chemotherapie. Na twee doses werden de eerste polyneuropathieklachten gemeld (paresthesieën, gezwollen gevoel aan handen en voeten). Later namen de vibratiezin en de reflexen af.

Drie maanden na de laatste kuur hadden alle vrouwen een symptomatische en progressieve polyneuropathie. Ook na 12 maanden trad nog geen verbetering op, daarna bij enkele patiënten die langer werden gevolgd wel. De polyneuropathie was matig tot ernstig van aard.

Conclusie

Bij behandeling met de cytostatica vincristine, paclitaxel en cisplatinum ontwikkelt een groot deel van de patiënten een polyneuropathie van vooral sensibele aard, soms (bij vincristine en paclitaxel) met distale spierzwakte. De polyneuropathie ontstaat vroeg na het starten van de chemokuren, is dosisafhankelijk en progressief. Bij cisplatinum kunnen de afwijkingen ook na het staken van de kuren progressief zijn. De polyneuropathie na cytostatica is in het algemeen (gedeeltelijk) reversibel, waarbij het herstel vele maanden op zich kan laten wachten.

Goed: DeAngelis¹⁰

Redelijk: Chaudhry¹²; Cavaletti¹³; Postma^{11,14,15}; Siegal¹⁶; Lo Monaco¹⁷

Overige overwegingen

Uiteraard is bestrijding van de primaire tumor het voornaamste doel; naarmate de overlevingsduur toeneemt, wordt het belang van de bijwerkingen van de behandelingen meer relevant.

Aanbeveling

Bij ernstige polyneuropathie tijdens cytostaticabehandeling dient overleg met de behandelend oncoloog te geschieden over dosis- of medicatieaanpassing.

Indien niet-reversibele spierzwakte optreedt bij een patiënt die met cytostatica is behandeld, dient verwijzing naar een neuroloog plaats te vinden.

5.5 Chronisch nierfalen

Wetenschappelijke onderbouwing

Slechts twee oude artikelen leveren informatie over de klinische aspecten van polyneuropathie bij patiënten met hemodialyse of na niertransplantatie in verband met nierfalen.

1. Nielsen (1974) onderzocht 21 patiënten, waarvan 11 met polyneuropathie, na een geslaagde niertransplantatie (1 tot 31 maanden follow-up, gemiddeld 12 maanden).¹⁸ Er werd binnen enkele dagen tot weken een bifasisch herstel van de polyneuropathie gezien. Vroeg en snel na het herstel van de nierfunctie kwam de vibratiezin terug, later en langzamer herstelde de sensomotoriek. Distal bleven de klachten het langst bestaan. Als laatste verdwenen de areflexie, atrofie en spierzwakte. Na zes maanden trad geen extra verbetering meer op.

Opmerkelijk was dat sommige patiënten nieuwe verschijnselen kregen in de vorm van dysesthesieën. Indien de bestaande polyneuropathie ernstig was, met reeds functieverlies, was de kans op herstel kleiner.

2. Thomas (1978) vervolgde 139 patiënten die vanwege chronisch nierfalen met hemodialyse werden behandeld.¹⁹ Aan het begin van de behandeling had 15% een – meestal sensibele – polyneuropathie (paresthesieën, ‘restless legs’, doof gevoel). Verder trad spierzwakte op. In de tien jaar follow-up kreeg 25% van de patiënten op enig moment last van neuropathie, meestal in de vorm van paresthesieën en ‘restless legs’.

Conclusie

Er is weinig recente informatie over de klinische presentatie en het beloop van polyneuropathie bij chronisch nierfalen.

‘Restless legs’ en distale, vooral sensibele klachten blijken bij het merendeel van de patiënten met (pre)terminaal nierfalen en/of langdurige nierdialyse voor te komen.

Redelijk: Thomas¹⁹

Matig: Nielsen¹⁸

Overige overwegingen

De werkgroep vermoedt dat ‘uremische polyneuropathie’ de laatste decennia naar de achtergrond verdwenen is door eerdere en betere behandelingen voor chronisch nierfalen. Recente standaardwerken (Dyck, Mendell, Schaumburg) suggereren dat de polyneuropathie bij nierfunctiestoornissen pas in een laat stadium ontstaat, wanneer de diagnose ‘chronisch nierfalen’ reeds bekend is.⁷⁻⁹ Bij het merendeel van de patiënten kan klinisch of elektrofysiologisch polyneuropathie worden vastgesteld; deze zou worden gekarakteriseerd door een overwegend sensibele, voornamelijk distale polyneuropathie, vooral aan de benen (tintelingen, paresthesieën, gezwollen gevoel). ‘Restless legs’ zouden frequent voorkomen. Bij persisterend nierfalen ontstaan ook motorische afwijkingen zoals spierzwakte en verlies van diepe peesreflexen. Uremische polyneuropathie ontwikkelt zich volgens genoemde standaardwerken pas bij een creatinine-spiegel hoger dan 400-500 $\mu\text{mol/l}$ ofwel een creatinineklaring lager dan 10-12 ml/min. Wat de precieze toxische stof is die de polyneuropathie veroorzaakt, is niet bekend. Volgens de leerboeken zouden door dialyse de klachten kunnen verminderen, zonder compleet herstel. Deze stelling is voorgelegd aan vijf ervaren Nederlandse nefrologen. Allen waren van mening dat het grootste deel van de dialysepatiënten uiteindelijk een symptomatische polyneuropathie ontwikkelt. Na niertransplantatie is herstel mogelijk; dit begint na enkele maanden en de verbetering kan zich nog minstens een jaar voortzetten. De oorzaak van het verschil tussen nierdialyse en niertransplantatie is niet bekend.

Aanbeveling

Indien een patiënt zich presenteert met ‘restless legs’ of distale symmetrische sensorische polyneuropathie bij een bekende chronische nierinsufficiëntie, is nadere diagnostiek of verwijzing naar een neuroloog niet noodzakelijk.

Algemene aanbevelingen

1. De werkgroep meent dat het geoorloofd is om bij patiënten met een langzaam progressieve, symmetrische, distale, sensorische neuropathie een terughoudend verwijsbeleid te voeren als deze polyneuropathie optreedt bij een patiënt met diabetes mellitus, bij langdurig alcoholmisbruik, na het gebruik van bepaalde cytostatica (onder andere vincristine, cisplatine, paclitaxel), of ernstige nierinsufficiëntie, én indien alarmsymptomen ontbreken. Verwijzing naar een neuroloog heeft in die gevallen veelal geen toegevoegde waarde, ten eerste omdat de diagnose op klinische gronden voldoende duidelijk is en ten tweede omdat bij deze vorm van polyneuropathie de onderliggende aandoening dient te worden behandeld (diabetes, nierfalen) dan wel het toedienen van het toxisch agens indien mogelijk dient te worden gestaakt (alcohol, cytostatica).
2. Bij twijfel of de onderliggende aandoening voldoende verklaring is voor het optreden van de polyneuropathie, of bij klachten die buiten het hierboven beschreven beeld vallen, of bij een ongebruikelijk beloop in de tijd, dient verwijzing naar een neuroloog plaats te vinden. In deze gevallen is er dan wel een indicatie om door middel van aanvullend onderzoek (laboratorium en EMG) nadere diagnostiek te verrichten.
3. Als mogelijke alarmsymptomen dienen te worden aangemerkt:: ernstige pijn, asymmetrie, meer motorische dan sensibele uitval, snelle progressie, meer proximale dan distale klachten.
4. Pijn in het kader van een diabetische polyneuropathie is niet ongevoel en vormt een uitzondering op de voorgaande regel. Alleen indien de pijn zeer ernstig is, dan wel proximaal, snel progressief of resistent is tegen de gebruikelijke eerstelijns middelen, is verwijzing naar een neuroloog geïndiceerd.

Literatuur

1. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:89-94.
2. Young RJ, Ewing DJ, Clarke BF. Chronic and remitting painful diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care* 1988;11:34-40.
3. Boulton AJM, Scarpello JHB, Armstron WD, Ward JD. The natural history of painful diabetic neuropathy – a 4-year study. *Postgrad Med J* 1983;59:556-9.
4. Archer AG, Watkins PJ, Thomas PK, Sharma AK, Payan J. The natural history of acute painful neuropathy in diabetes mellitus. *J Neurol Neurosurg Psych* 1983;46:491-9.
5. Said G, Bigo A, Améri A, Gayno J-P, Elgrably F, Chanson P, et al. Uncommon early-onset neuropathy in diabetic patients. *J Neurol* 1998;245:61-8.

6. Lozeron P, Nahum L, Lacroix C, Ropert A, Guglielmi J-M, Said G. Symptomatic diabetic and non-diabetic neuropathies in a series of 100 diabetic patients. *J Neurol* 2002;249:569-75.
7. Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF. *Peripheral Neuropathy*. Philadelphia: WB Saunders company, 1993.
8. Mendell JR, Kissel JT, Cornblath DR (eds). *Diagnosis and management of peripheral nerve disorders*. Oxford University Press, 2001, H.16, H.19, H.29.
9. Schaumburg HH, Berger AR, Thomas PK. *Disorders of peripheral nerves*. Philadelphia: FA Davis Company, 1992.
10. DeAngelis LM, Gnecco C, Taylor L, Warrell Jr RP. Evolution of neuropathy and myopathy during intensive vincristine/corticosteroid chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1991;67:2241-6.
11. Postma TJ, Benard BA, Huijgens PC, Ossenkoppele GJ, Heimans JJ. Long term effects of vincristine on the peripheral nervous system. *J Neuro-Oncol* 1993;15:23-7.
12. Chaudhry V, Rowinsky EK, Sartorius SE, Donehower RC, Cornblath DR. Peripheral neuropathy from taxol and cisplatin combination chemotherapy: clinical and electrophysiological studies. *Ann Neurol* 1994;35:304-11.
13. Cavaletti G, Bogliun G, Marzorati L, Zincone A, Marzola M, Colombo N, et al. Peripheral neurotoxicity of taxol in patients previously treated with cisplatin. *Cancer* 1995;75:1141-50.
14. Postma TJ, Vermorken JB, Liefiting AJM, Pinedo HM, Heimans JJ. Paclitaxel-induced neuropathy. *Ann Oncol* 1995;6:489-94.
15. Postma TJ, Hoekman K, Riel JMGH van, Heimans JJ, Vermorken JB. Peripheral neuropathy due to biweekly paclitaxel, epirubicin and cisplatin in patients with advanced ovarian cancer. *J Neuro-Oncol* 1999;45:241-6.
16. Siegal T, Haim N. Cisplatin-induced peripheral neuropathy. *Cancer* 1990;66:1117-23.
17. LoMonaco M, Milone M, Batocchi AP, Padua L, Restuccia D, Tonali P. Cisplatin neuropathy: clinical course and neurophysiological findings. *J Neurol* 1992;239:199-204.
18. Nielsen VK. The peripheral nerve function in chronic renal failure. *Acta Med Scand* 1974;195:163-70.
19. Thomas PK. Screening for peripheral neuropathy in patients treated by chronic hemodialysis. *Muscle Nerve* 1978;1:396-9.

Dunnevezelneuropathie

6.1 Inleiding

Geïsoleerde dunnevezelneuropathie is een aandoening waarbij selectief de dunne zenuwvezels (ongemyeliniseerde (C) en dun gemyeliniseerde (A δ)) zijn aangedaan. De aandoening wordt de laatste jaren steeds beter herkend. Aangezien voor de diagnostiek speciale onderzoeken noodzakelijk zijn, wordt deze vorm van neuropathie apart beschreven.

Dunnevezelneuropathie wordt gedefinieerd als een sensibele neuropathie en uit zich met (meestal pijnlijke) paresthesieën en/of vegetatieve klachten. Bij neurologisch onderzoek worden doorgaans geen afwijkingen gevonden, doordat onderzoek van spierkracht en reflexen gericht zijn op functies van de dikke zenuwvezels. Vaak is ook het sensibel onderzoek normaal omdat de sensibele modaliteiten die bij het neurologisch onderzoek worden onderzocht (zoals vibratiezin, en positie- en bewegingszin), ook grotendeels door de dikke gemyeliniseerde afferenten worden verzorgd. Pijn- of temperatuurzin wordt veelal niet routinematig onderzocht. Aanvullend onderzoek bestaat uit specifiek elektrofysiologisch onderzoek (temperatuur-drempelonderzoek of autonoom functieonderzoek) of pathologisch onderzoek (een verminderd aantal dunne zenuwvezels in het huidbiopt).¹ Om de diagnose dunnevezelneuropathie te stellen mogen er geen duidelijke tekenen zijn van disfunctie van dikke vezels, zoals verminderde proprioceptie, verlies van vibratiezin boven het niveau van de enkel (een verminderde vibratiezin aan de grote teen is wel toegestaan), distale atrofie of spierzwakte, gegeneraliseerde areflexie of afwijkingen bij het zenuwgeleidingsonderzoek.

6.1.1 Symptomen

De verschijnselen kunnen worden onderscheiden in positieve en negatieve symptomen. Tot de positieve symptomen worden gerekend tintelingen, brandend gevoel, prikkelingen en schietende of stekende pijn. Deze klachten zijn vaak 's nachts maximaal. Ook kan allodynie voorkomen of een intolerantie voor dekens op de benen. De negatieve symptomen, zoals een doofheid of een koud gevoel, zijn vaak distaal en lengteafhankelijk, hoewel deze ook diffuus of juist met een vlekkelig verdelingspatroon op kunnen treden. Een subklinische dunnevezelneuropathie kan zich soms uiten door een 'restless legs'-syndroom.²

Ten slotte treden ook vaak autonome verschijnselen op, zoals een veranderd transpiratiepatroon, 'facial flushing', droge ogen of droge mond, erectiestoornissen, orthostatische hypotensie en gastro-intestinale verschijnselen.

6.1.2 Oorzaken

In *tabel 15* worden de oorzaken die zijn beschreven in de literatuur weergegeven. Van de meeste oorzaken zijn slechts ‘case-reports’ bekend, dus de frequentie van voorkomen van de verschillende oorzaken is niet bekend. Bij ouderen wordt vaak geen oorzaak gevonden. Tot 93% zou bij deze groep idiopathisch zijn.³ Het is echter niet uitgesloten dat bij een systematische analyse wel vaker een oorzaak wordt gevonden. Diabetes mellitus is een bekende oorzaak van dunnevezelneuropathie. Ook een gestoorde glucosetolerantie zou kunnen leiden tot dunnevezelneuropathie. Amyloïdose kan zich presenteren met een dunnevezelneuropathie, waarbij met name de autonome verschijnselen op de voorgrond staan. Wanneer een patiënt zich presenteert met een dunnevezelneuropathie, en vervolgens een dikkevezelneuropathie en autonome disfunctie ontwikkelt, moet zorgvuldig, zo nodig bij herhaling, worden gezocht naar amyloïdose.

Tabel 15 Oorzaken van dunnevezelneuropathie

Idiopathisch ³
Diabetes mellitus ^{4,7}
Amyloïdose (systemisch of familiair) ⁸⁻¹⁰
Alcohol ¹¹
HIV/aids ^{12,13}
Sarcoïdose ^{14,15}
Vasculitis (m. Wegener, SLE) ¹⁶⁻¹⁸
Guillain-Barré syndroom ^{19,20}
Sjögren ²¹
Postinfectieus (o.a. EBV, influenza) ²²⁻²⁴
Monoklonale gammopathie ^{3,8,25}
Hyperlipidemie ²⁶
Ziekte van Fabry ^{1,16,27,28}
Ziekte van Tangier ¹
Intoxicaties en geneesmiddelen ^{1,29,30}
Familiair ‘burning feet’-syndroom ¹
Hereditary sensory and autonomic neuropathy ³¹⁻³³
Paraneoplastisch ¹
Antisulfatide antilichamen ^{3,34}
Coeliakie ¹
Friedreichse ataxie ^{3,34}

6.1.3 Differentiaaldiagnose

Differentiaaldiagnostische overwegingen bij klachten die kunnen passen bij een geïsoleerde dunnevezelneuropathie, zijn erytromelalgie, acroparesthesiën, complex regionaal pijnsyndroom, ischemie van onderbenen of voeten, medicatiegeïnduceerde paresthesiën en hyperventilatie.³⁵⁻³⁸

6.1.4 Diagnostiek

Voor de diagnostiek kan gebruik worden gemaakt van elektrofysiologisch onderzoek en van pathologisch onderzoek. Bij het elektrofysiologisch onderzoek zijn verschillende onderzoeksmethoden mogelijk, waarbij voor de meeste speciale apparatuur noodzakelijk is.

6.2 Zenuwgeleidingsonderzoek

Wetenschappelijke onderbouwing

Oh et al. vonden bij 65 van de 100 patiënten met een klinische verdenking op een sensibele neuropathie en een normaal zenuwgeleidingsonderzoek (normale sensibele potentiaal van de n. suralis) aanwijzingen voor verlies van axonen in de n. plantaris, hetgeen past bij enig verlies van dikke zenuwvezels.³⁹ Bezwaar tegen het onderzoek is dat bij 45 van de 100 patiënten er eveneens stoornissen waren in de proprioceptie, hetgeen pleit voor uitgebreidere betrokkenheid van dikke zenuwvezels dan wordt verwacht bij een geïsoleerde dunnevezelneuropathie.

Novak et al. onderzochten 126 patiënten met verdenking op een pijnlijke neuropathie door onbekende oorzaak.⁴⁰ Als gouden standaard voor het hebben van een dunnevezelneuropathie werd een vooraf gedefinieerd klinisch beeld gebruikt. Bij 92 patiënten werd zenuwgeleidingsonderzoek verricht. Patiënten werden op grond van het zenuwgeleidingsonderzoek ingedeeld in twee groepen: groep 1 met een verlaagde of afwezige suralis-SNAP (n = 45) en groep 2 met een normaal zenuwgeleidingsonderzoek (n = 47). Bij groep 1 werden bij 22 van de 23 patiënten (96%) afwijkingen gevonden bij telling van het aantal intra-epidermale zenuwvezels, bij groep 2 was dat bij 24 van de 43 patiënten (56%) het geval.

Conclusies

Niveau 3	<p>Er zijn sterke aanwijzingen dat zenuwgeleidingsonderzoek niet geschikt is voor het opsporen van een dunnevezelneuropathie.</p> <p>A2 Novak⁴⁰ C Oh³⁹</p>
Niveau 3	<p>Er zijn sterke aanwijzingen dat bij patiënten die klinische verschijnselen van dunnevezelneuropathie hebben in combinatie met normaal zenuwgeleidingsonderzoek, de diagnose dunnevezelneuropathie moet worden overwogen.</p> <p>A2 Novak⁴⁰ C Oh³⁹</p>

Overige overwegingen

Aangezien zenuwgeleidingsonderzoek vooral de functie onderzoekt van de dikke zenuwvezels, levert dit bij dunnevezelneuropathie doorgaans geen afwijkingen op. Bij oudere patiënten met een afwezige suralis-SNAP kan nog steeds een dunnevezelneuropathie worden gediagnosticeerd. Een dunnevezelneuropathie kan ook voorkomen in het kader van een meer uitgebreide polyneuropathie, bijvoorbeeld bij diabetes mellitus.

Aanbeveling

Voor de diagnose geïsoleerde dunnevezelneuropathie heeft zenuwgeleidingsonderzoek geen toegevoegde waarde. Wel is zenuwgeleidingsonderzoek van belang om betrokkenheid van dikke (gemyeliniseerde) zenuwvezels uit te sluiten.

6.3 Sympathische huidreflex

Wetenschappelijke onderbouwing

De sympathische huidreflex is een al langer bestaand onderzoek, dat de autonome dunne vezelfunctie onderzoekt. Het is een verandering in de huidpotentiaal, die gerelateerd is aan veranderingen in de zweetsecretie. Dit wordt beïnvloed door onverwachte 'adrenerge' stimuli, zoals een elektrische stimulus bij een zenuw. De reflexboog omvat de centrale autonome verbindingen. De sympathische huidreflex kan alleen als afwijkend worden beschouwd wanneer deze afwezig is.

Hoitsma et al. onderzochten bij 74 sarcoïdosepatiënten met een klinische verdenking op dunnevezelneuropathie de sympathische huidreflex en temperatuurdrempels.¹⁵ Gouden standaard was een tevoren gedefinieerd klinisch beeld, zonder aanwijzingen voor betrokkenheid van de dikke vezels bij neurologisch onderzoek. Bij 51 van deze patiënten werd een afwijkend temperatuurdrempelonderzoek gerapporteerd. Hiervan hadden 4 patiënten een niet-opwekbare sympathische huidreflex. Van de 23 patiënten met een normaal temperatuurdrempelonderzoek hadden 3 patiënten een afwezige sympathische huidreflex. In totaal waren er dus 7 van de 74 patiënten met een afwezige sympathische huidreflex (sensitiviteit 9%).

Conclusie

Niveau 3

Er zijn geringe aanwijzingen dat de sympathische huidreflex niet geschikt is als screeningsmethode voor dunnevezelneuropathie. De specificiteit is waarschijnlijk eveneens laag.

C Hoitsma¹⁵

Overige overwegingen

De sympathische huidreflex is eenvoudig te verrichten, en kan worden uitgevoerd met behulp van standaard neurofysiologische (EMG) apparatuur, hetgeen de test overal beschikbaar maakt. De matige sensitiviteit maakt de test onbruikbaar als screeningsmethode.

Aanbeveling

Bij verdenking op een dunnevezelneuropathie heeft de sympathische huidreflex geen toegevoegde waarde.

6.4 Quantitative Sensory Testing (QST)

Wetenschappelijke onderbouwing

QST is een instrument voor het onderzoeken van de dunnezenuwvezelfunctie, waarbij temperatuurdrempels voor warmte en koude, almede een hittepijngrens worden bepaald. Daarnaast kan voor de dikke zenuwvezels ook een vibratiedrempel worden bepaald.

Verschillende auteurs onderzochten QST of temperatuurdrempelonderzoek bij patiënten met de verdenking op een dunnevezelneuropathie (voor een samenvatting van de resultaten zie *tabel 16*). Gouden standaard was een tevoren gedefinieerd klinisch beeld, zonder aanwijzingen voor betrokkenheid van de dikke vezels bij neurologisch onderzoek.

Periquet et al. onderzochten bij 32 patiënten met verdenking op een dunnevezelneuropathie Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test (QSART), QST en aantal intra-epidermale zenuwvezels.³ Novak et al. onderzochten 126 patiënten met verdenking op een pijnlijke neuropathie door onbekende oorzaak.⁴⁰ Holland et al. onderzochten bij 32 patiënten een huidbiopt voor telling van het aantal intra-epidermale zenuwvezels.⁴¹ Bij 27 van deze patiënten werd een QST verricht. Tobin et al. onderzochten bij 15 patiënten met verdenking op een dunnevezelneuropathie QST en QSART.⁴² Bij 12 patiënten werden eveneens autonome functietesten verricht. Stewart et al. verrichtten bij 40 patiënten met een klinische verdenking op een dunnevezelneuropathie QSART, QST en autonoom functieonderzoek.⁴³ Jamal et al. onderzochten temperatuurdrempels bij 25 patiënten met klachten en symptomen van een dunnevezelneuropathie en een normaal zenuwgeleidingsonderzoek.⁴⁴ Hoitsma et al. onderzochten 74 patiënten met sarcoïdose en een klinische verdenking op een dunnevezelneuropathie.¹⁵ Bij 51 patiënten werden afwijkende temperatuurdrempels gevonden, waarbij warmtesensatie vaker was gestoord dan koudegevoel (resp. 59% en 31%). Zie *tabel 16* voor een vergelijking van de sensitiviteit tussen de verschillende onderzoeken.

Conclusie

Niveau I	Het is aangetoond dat QST of temperatuurdrempelonderzoek een matige tot goede sensitiviteit en specificiteit heeft en een bijdrage kan leveren aan de analyse van een patiënt met een klinische verdenking op een dunnevezel neuropathie
A2	<i>Periquet</i> ³ ; <i>Novak</i> ⁴⁰ ; <i>Holland</i> ⁴¹
C	<i>Hoitsma</i> ¹⁵ ; <i>Tobin</i> ⁴² ; <i>Jamal</i> ⁴⁴

Tabel 16 Vergelijking van diagnostische sensitiviteit van verschillende diagnostische methoden bij patiënten met dunnevezelneuropathie[#]

	Afwijkend pijn- of koudegevoel bij neurologisch onderzoek (%)	Afwijkende QSART (%)	Afwijkende QST (koude of hittepijn) (%)	Afwijkende cardiovasculaire testen (%)
Periquet ³	~45	59	72*	-
Holland ⁴¹	90	-	60	-
Tobin ⁴²	80	80	67	75
Stewart ⁴³	78	80	-	28
Novak ⁴⁰	-	68	85*	57
Hoitsma ¹⁵	19	-	76	3
Jamal ⁴⁴	88	-	100	-

[#] gouden standaard: klinisch beeld.

QSART = *Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test*; QST = *Quantitative Sensory Test*; * koude of vibratie.

Overige overwegingen

Voor het onderzoek is speciale, relatief kostbare apparatuur noodzakelijk, die niet eenvoudig toepasbaar is. Er zijn verschillende testmethoden. Nadeel van het onderzoek is dat het een psychofysische test is, waarvoor coöperatie van de patiënt vereist is. Het is mogelijk dat de combinatie van warmte-, koude- en hittepijn een hogere sensitiviteit oplevert. De test moet gestandaardiseerd en gevalideerd zijn, en referentiewaarden moeten beschikbaar zijn. Wanneer aan deze voorwaarden wordt voldaan, heeft de test, hoewel subjectief, een matige tot hoge sensitiviteit en is betrouwbaar.

Aanbeveling

QST of temperatuurdrempelonderzoek kan een bijdrage leveren aan de diagnostiek van dunnevezelneuropathie.

6.5 Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test (QSART)

Wetenschappelijke onderbouwing

QSART is een test om de zweetproductie te bepalen, en geeft als zodanig informatie over de autonome functie. In verschillende onderzoeken is QSART bestudeerd bij patiënten met dunnevezelneuropathie. Als gouden standaard gold hierbij het klinisch beeld (*tabel 16*).

Periquet et al. onderzochten bij 32 patiënten met verdenking op een dunnevezelneuropathie QSART, QST en aantal intra-epidermale zenuwvezels.³ Novak et al. onderzochten 126 patiënten met verdenking op een pijnlijke neuropathie door onbekende oorzaak.⁴⁰ Tobin et al. onderzochten bij 15 patiënten met verdenking op een dunnevezelneuropathie QST en QSART.⁴² Bij 12 patiënten werden eveneens autonome functietesten verricht. Stewart et al. verrichtten bij 40 patiënten met een klinische verdenking op een dunnevezelneuropathie QSART, QST en autonoom functieonderzoek.⁴³ Zie *tabel 16* voor een vergelijking van de sensitiviteit tussen de verschillende onderzoeken.

Conclusie

Niveau I	Het is aangetoond dat QSART een matige tot hoge sensitiviteit heeft en kan worden gebruikt bij de diagnostiek naar dunnevezelneuropathie.
	A2 <i>Periquet¹; Novak⁴⁰</i>
	C <i>Tobin⁴²; Stewart⁴³</i>

Overige overwegingen

QSART kan worden beïnvloed door medicatie met een effect op de transpiratie, zoals tricyclische antidepressiva. Nadelen zijn de kostprijs en de beperkte beschikbaarheid van de apparatuur.

Aanbeveling

QSART kan een bijdrage leveren aan de diagnostiek van dunnevezelneuropathie.

6.6 Cardiovagale en adrenerge autonome testen

Wetenschappelijke onderbouwing

Bij dit onderzoek wordt het sympathische systeem onderzocht met behulp van de Valsalva-manoeuvre, en door de bloeddrukveranderingen bij staan en liggen. Het parasympathisch systeem wordt onderzocht door de hartfrequentie te bepalen tijdens diep ademen en gedurende de Valsalva-manoeuvre. De sensitiviteit van autonome functietesten is in een aantal onderzoeken naar dunnevezelneuropathie bestudeerd (*tabel 16*) en is matig tot redelijk.

Novak et al. onderzochten 126 patiënten met verdenking op een pijnlijke neuropathie door onbekende oorzaak.⁴⁰

Tobin et al. onderzochten bij 15 patiënten met verdenking op een dunnevezelneuropathie QST en QSART.⁴² Bij 12 patiënten werden eveneens autonome functietesten verricht. Stewart et al. verrichtten bij 40 patiënten met een klinische verdenking op een dunnevezelneuropathie QSART, QST en autonoom functieonderzoek.⁴³ Hoitsma et al. verrichtten bij 31 van de 71 patiënten met sarcoïdose en klinische verdenking op een dunnevezelneuropathie autonome functietesten en vonden slechts bij één patiënt afwijkingen.¹⁵ Zie *tabel 16* voor een vergelijking van de sensitiviteit tussen de verschillende onderzoeken.

Conclusie

Niveau 2

Er zijn sterke aanwijzingen dat de sensitiviteit van autonome testen bij dunnevezelneuropathie matig tot laag is.

A2 *Novak*⁴⁰

C *Hoitsma*¹⁵; *Tobin*⁴²; *Stewart*⁴³

Overige overwegingen

Cardiovagale en adrenerge autonome testen kosten relatief veel tijd en kunnen niet in elk laboratorium worden verricht.

Aanbeveling

De waarde van cardiovagale en autonome functietesten bij de screening naar dunnevezelneuropathie is door de matige sensitiviteit beperkt. Bij een aangetoonde dunnevezelneuropathie kan de test een waarde hebben in het aantonen van autonome disfunctie.

6.7 Pathologie

Wetenschappelijke onderbouwing

Bij dunnevezelneuropathie kan een afname van het aantal intra-epidermale zenuwvezels worden gezien. Rosenberg et al. verrichtten een systematische review en meta-analyse naar de diagnostische waarde van het huidbiopt bij patiënten met een dunnevezelneuropathie.⁴⁵ Als gouden standaard voor het hebben van een dunnevezelneuropathie werd een vooraf gedefinieerd klinisch beeld gebruikt waarbij er bij neurologisch onderzoek geen aanwijzingen mochten zijn voor betrokkenheid van de dikke vezels. Onderzoeken die voldeden aan de volgende inclusiecriteria, werden in de review en meta-analyse geïnccludeerd: (1) het huidbiopt werd onderzocht in een voldoende grote populatie volwassen patiënten die verdacht werden van

een dunnevezelneuropathie of bij controles; (2) huidbiopt werd verricht in het onderbeen; (3) de PA-techniek, kleuring en manier van vezelkwantificering stonden duidelijk beschreven. In totaal werden acht onderzoeken gevonden die voldeden aan de criteria (zie tabel 17, 18 en 19 voor referenties).

Hierin werden twee verschillende groepen patiënten onderzocht: patiënten (n = 155) met symptomen passend bij een dunnevezelneuropathie én een normaal zenuwgeleidingsonderzoek en patiënten (n = 56) met symptomen passend bij een dunnevezelneuropathie maar met een zenuwgeleidingsonderzoek passend bij een (sensibele) polyneuropathie. Voorts werd een controlegroep (n = 116) zonder symptomen of EMG-afwijkingen onderzocht.

Tabel 17 Geïsoleerde dunnevezelneuropathie (symptomen en normaal zenuwgeleidingsonderzoek)

Onderzoek	Afwijkend huidbiopt	Normaal huidbiopt	Totaal
Periquet ³	44	13	57
Holland ⁴⁶	2	2	4
Herrmann ⁴⁷	3	5	8
Novak ⁴⁰	29	16	45
Smith ⁴⁸	9	0	9
Holland ⁴¹	26	6	32
Totaal	113	42	155

Tabel 18 Dunnevezelneuropathie in het kader van een polyneuropathie (symptomen en afwijkend zenuwgeleidingsonderzoek)

Onderzoek	Afwijkend huidbiopt	Normaal huidbiopt	Totaal
Holland ⁴⁶	7	1	8
Herrmann ⁴⁷	6	3	9
Novak ⁴⁰	22	1	23
Smith ⁴⁸	5	0	5
McCarthy ⁴⁹	10	1	11
Totaal	50	6	56

Tabel 19 Controles (geen symptomen, normaal EMG)

Onderzoek	Afwijkend huidbiopt	Normaal huidbiopt	Totaal
Herrmann ⁴⁷	1	0	1
Smith ⁴⁸	0	5	5
McCarthy ⁴⁹	4	8	12
McArthur ⁵⁰	10	88	98
Totaal	15	101	116

Indien de geïsoleerde dunnevezelneuropathie-patiënten werden vergeleken met de controles, had het afwijkend huidbiopt een sensitiviteit van 73% en een specificiteit van 87%. Werden patiënten met een dunnevezelneuropathie in het kader van een reeds elektrofysiologisch aangetoonde polyneuropathie vergeleken met de controles, dan was de sensitiviteit van het huidbiopt 89% en de specificiteit 87%. Aangezien in die tweede groep patiënten met dunnevezelneuropathie-polyneuropathie de pretestkans op het hebben van een dunnevezelneuropathie zeer hoog is, heeft het huidbiopt als diagnostische test, ondanks de zeer goede sensitiviteit en specificiteit, weinig toegevoegde waarde. Dit laatste geldt niet voor de patiënten met de geïsoleerde dunnevezelneuropathie, waarbij in een groot pretestkansbereik (20-60%) een positief huidbiopt zeer veel toevoegt, zodat posttestkansen op het hebben van een dunnevezelneuropathie toenemen tot 60-90%.

Bij patiënten met klachten van (pijnlijke) paresthesieën, brandend gevoel, schietende of stekende pijn, allodynie, doof gevoel en/of autonome verschijnselen *en* een normaal zenuwgeleidingsonderzoek, moet de diagnose geïsoleerde dunnevezelneuropathie worden overwogen.

Conclusies

Niveau I	<p>Het is aangetoond dat het huidbiopt een hoge sensitiviteit (89%) en hoge specificiteit (87%) heeft voor het aantonen van een dunnevezelneuropathie bij patiënten die een reeds elektrofysiologisch bewezen polyneuropathie hebben en die klachten en symptomen hebben die bij een dunnevezelneuropathie passen.</p> <p>A1 <i>Rosenberg</i>⁴⁵ A2 <i>Periquet</i>³; <i>Novak</i>⁴⁰; <i>Holland</i>⁴¹; <i>McArthur</i>⁵⁰ B <i>Holland</i>⁴⁶; <i>Herrmann</i>⁴⁷; <i>Smith</i>⁴⁸; <i>McCarthy</i>⁴⁹</p>
----------	--

Overige overwegingen

Ondanks de hoge specificiteit en sensitiviteit is de positief voorspellende waarde erg laag bij de patiënten met een dunnevezelneuropathie in het kader van een reeds bewezen polyneuropathie. Bij verdenking op een geïsoleerde dunnevezelneuropathie kan de test wel veel bijdragen. Technisch is het een problematische test, waarbij ieder laboratorium eigen normaalwaarden dient op te bouwen. De test is in Nederland alleen nog beschikbaar in Maastricht voor research-doeleinden. De verwachting is dat de test ook op andere plaatsen (onder andere AMC, Amsterdam) beschikbaar komt.

Aanbeveling

Bij verdenking op een geïsoleerde dunnevezelneuropathie is bepaling van het aantal intra-epidermale zenuwvezels in een huidbiopt een zinvolle test die bijdraagt tot de diagnose. De test is echter in Nederland nog niet routinematig beschikbaar.

Bij patiënten met klachten van (pijnlijke) paresthesieën, brandend gevoel, schietende of stekende pijn, allodynie, doof gevoel en/of autonome verschijnselen *én* een normaal zenuwgeleidingsonderzoek, moet de diagnose geïsoleerde dunnevezelneuropathie worden overwogen.

Literatuur

1. Lacomis D. Small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 2002;26:173-88.
2. Polydefkis M, Allen RP, Hauer P, Earley CJ, Griffin JW, McArthur JC. Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome. *Neurology* 2000;55:1115-21.
3. Periquet MI, Novak V, Collins MP, Nagaraja HN, Erdem S, Nash SM, et al. Painful sensory neuropathy: prospective evaluation using skin biopsy. *Neurology* 1999;53:1641-7.
4. Brown MJ, Martin JR, Asbury AK. Painful diabetic neuropathy. A morphometric study. *Arch Neurol* 1976;33:164-71.
5. Navarro X, Kennedy WR, Fries TJ. Small nerve fiber dysfunction in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1989;12:498-507.
6. Said G, Slama G, Selva J. Progressive centripetal degeneration of axons in small fibre diabetic polyneuropathy. *Brain* 1983;106:791-807.
7. Sosenko JM, Kato M, Soto RA, Gadia MT, Ayyar DR. Specific assessments of warm and cool sensitivities in adult diabetic patients. *Diabetes Care* 1988;11:481-3.
8. Kissel JT, Mendell JR. Neuropathies associated with monoclonal gammopathies. *Neuromuscul Disord* 1996;6:3-18.
9. Plante-Bordeneuve V, Lalu T, Misrahi M, Reilly MM, Adams D, Lacroix C, et al. Genotypic-phenotypic variations in a series of 65 patients with familial amyloid polyneuropathy. *Neurology* 1998;51:708-14.
10. Vergheze JP, Bradley WG, Nemni R, McAdam KP. Amyloid neuropathy in multiple myeloma and other plasma cell dyscrasias. A hypothesis of the pathogenesis of amyloid neuropathies. *J Neurol Sci* 1983;59:237-46.
11. Koike H, Mori K, Misu K, Hattori N, Ito H, Hirayama M, et al. Painful alcoholic polyneuropathy with predominant small-fiber loss and normal thiamine status. *Neurology* 2001;56:1727-32.
12. Cornblath DR, McArthur JC. Predominantly sensory neuropathy in patients with AIDS and AIDS-related complex. *Neurology* 1988;38:794-6.
13. Polydefkis M, Yiannoutsos CT, Cohen BA, Hollander H, Schifitto G, Clifford DB, et al. Reduced intraepidermal nerve fiber density in HIV-associated sensory neuropathy. *Neurology* 2002;58:115-9.
14. Hoitsma E, Marziniak M, Faber CG, Reulen JP, Sommer C, Baets M de, et al. Small fibre neuropathy in sarcoidosis. *Lancet* 2002;359:2085-6.
15. Hoitsma E, Drent M, Verstraete E, Faber CG, Troost J, Spaans F, et al. Abnormal warm and cold sensation thresholds suggestive of small-fiber neuropathy in sarcoidosis. *Clin Neurophysiol* 2003;114:2326-33.
16. Lacomis D, Giuliani MJ, Steen V, Powell HC. Small fiber neuropathy and vasculitis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1173-7.
17. Omdal R, Bekkelund SI, Mellgren SI, Husby G. C-fibre function in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1996;5:613-7.
18. Omdal R, Mellgren SI, Goransson L, Skjesol A, Lindal S, Koldingsnes W, et al. Small nerve fiber involvement in systemic lupus erythematosus: a controlled study. *Arthritis Rheum* 2002;46:1228-32.
19. Pan CL, Tseng TJ, Lin YH, Chiang MC, Lin WM, Hsieh ST. Cutaneous innervation in Guillain-Barré syndrome: pathology and clinical correlations. *Brain* 2003;126:386-97.
20. Seneviratne U, Gunasekera S. Acute small fibre sensory neuropathy: another variant of Guillain-Barré syndrome? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:540-2.

21. Mellgren SI, Conn DL, Stevens JC, Dyck PJ. Peripheral neuropathy in primary Sjogren's syndrome. *Neurology* 1989;39:390-4.
22. Bennett JL, Mahalingam R, Wellish MC, Gilden DH. Epstein-Barr virus-associated acute autonomic neuropathy. *Ann Neurol* 1996;40:453-5.
23. Kaida K, Kamakura K, Masaki T, Okano M, Nagata N, Inoue K. Painful small-fibre multifocal mononeuropathy and local myositis following influenza B infection. *J Neurol Sci* 1997;151:103-6.
24. Suarez GA, Fealey RD, Camilleri M, Low PA. Idiopathic autonomic neuropathy: clinical, neurophysiologic, and follow-up studies on 27 patients. *Neurology* 1994;44:1675-82.
25. Barbieri S, Sandroni P, Nobile-Orazio E, Cappellari A, Cavestro C, Baldini L, et al. Small fibre involvement in neuropathy associated with IgG, IgA and IgM monoclonal gammopathy. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1995;35:39-44.
26. McManis PG, Windebank AJ, Kiziltan M. Neuropathy associated with hyperlipidemia. *Neurology* 1994;44:2185-6.
27. Cable WJ, Dvorak AM, Osage JE, Kolodny EH. Fabry disease: significance of ultrastructural localization of lipid inclusions in dermal nerves. *Neurology* 1982;32:347-53.
28. Scott LJ, Griffin JW, Luciano C, Barton NW, Banerjee T, Crawford T, et al. Quantitative analysis of epidermal innervation in Fabry disease. *Neurology* 1999;52:1249-54.
29. Galasso PJ, Stanton MS, Vogel H. Propafenone-induced peripheral neuropathy. *Mayo Clin Proc* 1995;70:469-72.
30. Lo YL, Leoh TH, Loh LM, Tan CE. Statin therapy and small fibre neuropathy: a serial electrophysiological study. *J Neurol Sci* 2003;208:105-8.
31. Donaghy M, Hakin RN, Bamford JM, Garner A, Kirkby GR, Noble BA, et al. Hereditary sensory neuropathy with neurotrophic keratitis. Description of an autosomal recessive disorder with a selective reduction of small myelinated nerve fibres and a discussion of the classification of the hereditary sensory neuropathies. *Brain* 1987;110:563-83.
32. Dyck PJ, Mellinger JF, Reagan TJ, Horowitz SJ, McDonald JW, Litchy WJ, et al. Not 'indifference to pain' but varieties of hereditary sensory and autonomic neuropathy. *Brain* 1983;106:373-90.
33. Goebel HH, Veit S, Dyck PJ. Confirmation of virtual unmyelinated fiber absence in hereditary sensory neuropathy type IV. *J Neuropathol Exp Neurol* 1980;39:670-5.
34. Dabby R, Weimer LH, Hays AP, Olarte M, Latov N. Antisulfatide antibodies in neuropathy: clinical and electrophysiologic correlates. *Neurology* 2000;54:1448-52.
35. Glerup H, Eriksen EF. Acroparaesthesia-a typical finding in vitamin D deficiency. *Rheumatology* 1999;38:482.
36. Layzer RB. Hot feet: erythromelalgia and related disorders. *J Child Neurol* 2001;16:199-202.
37. McKnight JT, Adcock BB. Paresthesias: a practical diagnostic approach. *Am Fam Physician* 1997;56:2253-60.
38. Mork C, Kvernebo K. Erythromelalgia – a mysterious condition? *Arch Dermatol* 2000;136:406-9.
39. Oh SJ, Melo AC, Lee DK, Cichy SW, Kim DS, Demerci M, et al. Large-fiber neuropathy in distal sensory neuropathy with normal routine nerve conduction. *Neurology* 2001;56:1570-2.
40. Novak V, Freimer ML, Kissel JT, Sahenk Z, Periquet IM, Nash SM, et al. Autonomic impairment in painful neuropathy. *Neurology* 2001;56:861-8.
41. Holland NR, Crawford TO, Hauer P, Cornblath DR, Griffin JW, McArthur JC. Small-fiber sensory neuropathies: clinical course and neuropathology of idiopathic cases. *Ann Neurol* 1998;44:47-59.
42. Tobin K, Giuliani MJ, Lacomis D. Comparison of different modalities for detection of small fiber neuropathy. *Clin Neurophysiol* 1999;110:1909-12.
43. Stewart JD, Low PA, Fealey RD. Distal small fiber neuropathy: results of tests of sweating and autonomic cardiovascular reflexes. *Muscle Nerve* 1992;15:661-5.

44. Jamal GA, Hansen S, Weir AI, Ballantyne JP. The neurophysiologic investigation of small fiber neuropathies. *Muscle Nerve* 1987;10:537-45.
45. Rosenberg NR, McArthur JC, Vermeulen M, Schaik IN van. The diagnostic value of skin biopsies in patients with possible small fibre neuropathy: a systematic review. Submitted.
46. Holland NR, Stocks A, Hauer P, Cornblath DR, Griffin JW, McArthur JC. Intraepidermal nerve fiber density in patients with painful sensory neuropathy. *Neurology* 1997;48:708-11.
47. Herrmann DN, Griffin JW, Hauer P, Cornblath DR, McArthur JC. Epidermal nerve fiber density and sural nerve morphometry in peripheral neuropathies. *Neurology* 1999;53:1634-40.
48. Smith AG, Ramachandran P, Tripp S, Singleton JR. Epidermal nerve innervation in impaired glucose tolerance and diabetes-associated neuropathy. *Neurology* 2001;57:1701-4.
49. McCarthy BG, Hsieh ST, Stocks A, Hauer P, Macko C, Cornblath DR, et al. Cutaneous innervation in sensory neuropathies: evaluation by skin biopsy. *Neurology* 1995;45:1848-55.
50. McArthur JC, Stocks EA, Hauer P, Cornblath DR, Griffin JW. Epidermal nerve fiber density: normative reference range and diagnostic efficiency. *Arch Neurol* 1998;55:1513-20.

Hoofdstuk 7

Behandeling van pijnlijke neuropathieën

7.1 Inleiding

Dit hoofdstuk van de richtlijn beslaat de behandeling van pijnlijke neuropathieën. Dit is, het moet met nadruk gezegd zijn, niet synoniem aan de behandeling van neuropathische pijn, hetgeen een veel ruimer begrip is. In de zoekstrategie is dan ook alleen gezocht naar ‘evidence’ die betrekking heeft op de medicamenteuze en niet-medicamenteuze symptomatische behandeling van positieve symptomen (pijn, pijnlijke paresthesieën, dysesthesie, hyperpathie en dergelijke) die ontstaan in het kader van een (poly)neuropathie. Uiteraard dient de oorzaak van de polyneuropathie te worden opgespoord en indien mogelijk adequaat te worden behandeld.

7.1.1 Literatuur en wetenschappelijke onderbouwing

De literatuur over de behandeling van pijnlijke polyneuropathieën valt grofweg in drie groepen uiteen: diabetische polyneuropathieën, HIV-gerelateerde polyneuropathieën en overige polyneuropathieën. Bij de eerste groep is verreweg het meeste onderzoek gedaan, bij de laatste het minste. Er is slechts één onderzoek bij alcoholische polyneuropathie en er zijn drie onderzoeken bij andere polyneuropathieën gevonden. Tevens lijkt er voor de meeste onderzochte therapieën een duidelijk verschil tussen de HIV-gerelateerde polyneuropathieën en de diabetische en overige polyneuropathieën te bestaan. Voor de behandeling van pijnlijke symptomen in het kader van een HIV-gerelateerde neuropathie zijn de meeste middelen die bewezen effectief zijn in diabetische of overige polyneuropathieën, bewezen *ineffectief*. De uitkomstmaten gebruikt in de gevonden onderzoeken zijn zeer divers, maar waar mogelijk is gekozen om dichotome data te extraheren die betrekking hebben op $\geq 50\%$ pijnreductie. In de meeste onderzoeken is het effect bepaald binnen acht weken na het starten van de therapie en derhalve zijn de langetermijneffecten van de meeste middelen niet goed onderzocht. De gevonden uitkomsten zijn waar mogelijk omgerekend naar ‘number needed to treat’ (NNT) en ‘number needed to harm’ (NNH). Deze getallen zijn de inverse van de absolute risicoverschillen tussen de behandelde en placebogroep. Een NNT van 3 betekent dat er drie patiënten moeten worden behandeld om bij een patiënt een gunstige uitkomst te krijgen of een ongunstige uitkomst te voorkomen. Een NNH van 10 betekent dat er van iedere tien behandelde patiënten er één de betreffende bijwerking zal krijgen. Er is vaak sprake van ‘minor harm’ en ‘major harm’. Voor de vergelijkbaarheid zijn alle bijwerkingen die het staken van de therapie noodzakelijk maakten beschouwd als ‘major’; alle andere als ‘minor’. Het omrekenen naar NNT en NNH maakt dat de uitkomsten van de verschillende onderzoeken gemakkelijker onderling te vergelijken zijn.

Er is gezocht naar systematische reviews of ‘randomised controlled trials’ (RTC’s) die de behandeling van positieve symptomen in het kader van een polyneuropathie onderzochten en er is gezocht naar bewijs, van welke klasse dan ook, die in Nederland toegepaste therapieën konden steunen. Een lijst met bestaande in Nederland gebruikte therapieën werd na te zijn opgesteld, door de werkgroepleden getoetst aan de eigen praktijkvoering. Voorwaarde voor een medicamenteuze therapie om opgenomen te worden in de richtlijn is het voorkomen van het betreffende middel in het Farmacotherapeutisch Kompas (<http://www.fk.cvz.nl>). Een uitzondering hierop is het alfa-liponzuur dat zonder recept verkrijgbaar is, maar gezien de beschikbare ‘evidence’ niet onvermeld kon blijven.

Er is ‘evidence’ voorhanden om over de volgende behandelingen een uitspraak te doen: acupunctuur, aldosereductaseremmers, alfa-liponzuur, anticonvulsiva (fenytoïne, carbamazepine, natriumvalproaat, gabapentine, lamotrigine, clonazepam), antidepressiva (amitriptyline, imipramine, desipramine, maprotiline, nortriptyline, fluoxetine, paroxetine), flufenazine, benfothiamine (thiaminepreparaat), capsaiïne, clonidine, twee ‘low-affinity’-NMDA-kanaalblokkers (dextromethorfan, memantine), levodopa, oxycodon, pentoxyfylline, de serotonineagonist buspiron, transcutane elektrische zenuwstimulatie (TENS), tramadol en intensieve diabetesbehandeling. Aangezien er op basis van de gevonden gegevens geen grote verschillen lijken te bestaan tussen de diabetische polyneuropathieën en de overige polyneuropathieën met betrekking tot therapie-effecten, is de werkgroep van mening dat de gegevens uit de diabetische polyneuropathie-onderzoeken geëxtrapoleerd mogen worden naar alle andere polyneuropathieën, met uitzondering van de HIV-gerelateerde polyneuropathieën. De conclusies en aanbevelingen zijn dan ook gesplitst in twee groepen. De eerste groep betreft de behandeling van diabetische en de overige polyneuropathieën en de tweede groep betreft HIV-gerelateerde polyneuropathie. Steeds zijn per medicament/behandelmodaliteit een korte wetenschappelijke onderbouwing, een conclusie, de mate van bewijs, eventuele overige overwegingen en een aanbeveling gegeven. Deze aanbevelingen zijn steeds gebaseerd op de bovenstaande besproken onderzoeken. Geheel aan het eind is op basis van alle beschikbare ‘evidence’ en alle overige overwegingen een geïntegreerde aanbeveling gedaan met betrekking tot de volgorde waarin de mogelijke behandelingen uitgetoetst kunnen worden.

7.2 Diabetische polyneuropathie en overige polyneuropathieën

7.2.1 Aldosereductaseremmers

Wetenschappelijk bewijs

Zes gerandomiseerde, placebogecontroleerde onderzoeken hebben een aldosereductaseremmer bestudeerd bij patiënten met een pijnlijke diabetische polyneuropathie. In de eerste werden vier doseringen tolrestat vergeleken met placebo bij 550 patiënten gedurende 52 weken.¹ Alleen met de 200 mg-dosering tolrestat 1 dd werd er enig effect gezien op een 5-puntsschaal voor paresthesieën, maar niet voor pijn. De NNH voor geringe bijwerkingen is 12,6.

In het tweede onderzoek werd één dosering (200 mg) tolrestat vergeleken met placebo bij 190 patiënten gedurende 24 weken.² Pijn en paresthesieën verbeterden meer in de placebogroep dan in de tolrestatgroep. De NNH voor geringe bijwerkingen is 25,3; ernstige bijwerkingen werden niet gemeld.

Drie onderzoeken bestudeerden ponalrestat 300 of 600 mg/dag bij respectievelijk 60, 50 en 54 patiënten gedurende 12, 12 en 6 maanden.^{3,5} In geen van de drie onderzoeken werd een statistisch significant effect van ponalrestat op de symptomen van een pijnlijke diabetische polyneuropathie gevonden. Er werden geen bijwerkingen in deze onderzoeken gezien die konden worden toegeschreven aan ponalrestat.

In het laatste onderzoek werd fidarestat 1 mg per dag gedurende 52 weken bestudeerd bij 279 patiënten met een (pijnlijke) diabetische polyneuropathie.⁶ De primaire uitkomstmaten waren alle elektrofysiologisch van aard. Er werd echter ook op een 4-puntsschaal naar ernst en uitgebreidheid van pijnklachten gevraagd. In totaal 43 patiënten, 23 in de fidarestatgroep en 20 in de placebogroep, hadden pijnklachten in de armen. Deze pijnklachten verbeterden significant in de met fidarestat behandelde groep ten opzichte van de placebobehandelde patiënten. Pijnklachten in de benen verbeterden niet significant, paresthesieën in de voetzolen wel. Er werden geen ernstige bijwerkingen gemeld. De NNH voor geringe bijwerkingen is 153. Het probleem met dit onderzoek is dat er een 'per-protocol-analyse' is uitgevoerd. Van de 279 geïncludeerde patiënten worden er uiteindelijk 102 in de placebogroep geanalyseerd en 90 in de fidarestatgroep. Er is niet duidelijk omschreven wat de reden van uitval is bij de 87 niet-geanalyseerde patiënten

Conclusies

<p>Niveau 1</p>	<p>Het is aangetoond dat de aldosereductaseremmers tolrestat en ponalrestat geen vermindering geven van pijn, paresthesieën en doof gevoel bij patiënten met een pijnlijke diabetische polyneuropathie.</p> <p>A2 Boulton¹; Macleod²; Ziegler³ A2-B Krentz⁴ B Flowkowski⁵</p>
<p>Niveau 3</p>	<p>Er zijn enige aanwijzingen dat de aldosereductaseremmer fidarestat pijnklachten in de armen van patiënten met een pijnlijke diabetische polyneuropathie kan verminderen.</p> <p>B Hotta⁶</p>

Overige overwegingen

Voordat de waarde van fidarestat goed kan worden ingeschat, zal er meer informatie uit onderzoeken waarin ook primair naar symptomen is gekeken, nodig zijn.

Aanbeveling

Het is aangetoond dat het gebruik van de aldosereductaseremmers tolrestat en ponalrestat bij de behandeling van diabetische neuropathie geen effect heeft op pijn, paresthesieën en doof gevoel; aldosereductaseremmers dienen derhalve niet te worden toegepast voor deze indicatie.

De waarde van fidarestat zal beter moeten worden onderzocht voordat daarover een aanbeveling gedaan kan worden.

7.2.2 Alfa-liponzuur

Wetenschappelijk bewijs

Er zijn vier gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken gedaan naar het effect van de anti-oxidant alfa-liponzuur bij symptomatische diabetische polyneuropathiepatiënten met type 2-diabetes: ALADIN I, II, en III, en het SYDNEY-onderzoek. In het ALADIN I-onderzoek werden 326 patiënten gedurende drie weken vijf dagen per week behandeld met 1200 (n = 86), 600 (n = 77) of 100 (n = 81) mg alfa-liponzuur intraveneus dan wel met een placebo (n = 82).⁷ Vijftien patiënten vielen uit: 8 (resp. 5, 1, 1 en 1 in de bovenstaande groepen) door bijwerkingen en 7 vanwege allerlei andere redenen. Er werden 51 patiënten niet geïncludeerd in de uiteindelijke analyse (resp. 13, 13, 11, en 14) omdat ze achteraf niet bleken te voldoen aan de in- en exclusiecriteria. Uiteindelijk werden 260 patiënten geanalyseerd. Uitkomstmaten waren de Total Symptom Score (TSS), waarin scores voor pijn, branderigheid, paresthesieën en doof gevoel zijn opgeteld, het aantal patiënten met ten minste 30% verbetering van de TSS in de voeten, en de Hamburg Pain Adjective List (HPAL). De 100 mg-dosis was niet beter dan placebo voor iedere uitkomstmaat. De 600 mg- en 1200 mg-doses waren beide even effectief en gaven een significante reductie in de TSS ten opzichte van placebo. Ook opgesplitst werd voor ieder onderdeel van de TSS een significante verbetering gevonden. De NNT om ten minste 30% reductie te bereiken van de TSS was voor 600 mg 4; voor de andere doseringen bereikte deze uitkomstmaat geen significantie. Op de HPAL werd een significante verbetering bereikt met de 1200 mg- en 600 mg-doseringen. De bijwerkingen waren niet significant verschillend tussen de groepen met een NNH voor 1200 mg van 9 en voor 600 mg van 39. Hiervoor werd naar alle 326 patiënten gekeken.

In ALADIN II werden patiënten met diabetes type 1 en 2 behandeld met 2 dd 600 mg of 1 dd 600 mg alfa-liponzuur oraal dan wel met een placebo gedurende twee jaar.⁸ Van de 299 gerekruteerde patiënten werden er uiteindelijk maar 65 geïncludeerd in de uiteindelijke analyse. Op basis van dit weinig robuuste onderzoek, waarin ook geen voor deze richtlijn relevante uitkomstmaten werden gemeten, is het niet mogelijk een effect in te schatten van alfa-liponzuur op de pijn bij diabetische polyneuropathie.

In ALADIN III werden 509 diabetespatiënten behandeld gedurende drie weken (vijf dagen per week) met 600 mg alfa-liponzuur intraveneus gevolgd door 3 dd 600 mg per os gedurende

zes maanden (n = 167) of gedurende drie weken met 600 mg alfa-liponzuur gevolgd door zes maanden placebo (n = 174) of gedurende drie weken placebo i.v. gevolgd door zes maanden placebo per os (n = 168).⁹ Van zes patiënten waren geen 'efficacy-data' voorhanden; de 'intention-to-treat'-analyse is derhalve uiteindelijk gedaan op 503 patiënten. Een kwart van de patiënten viel uit tijdens het onderzoek om allerlei redenen; deze waren min of meer gelijk verdeeld over de behandelarmen en het is niet waarschijnlijk dat dat de resultaten in een bepaalde richting heeft beïnvloed. De uitkomstmaten waren de TSS en de Neuropathy Impairment Score (NIS). Op geen van beide schalen werd een statistisch significant verschil tussen de verschillende behandelarmen gevonden. Bijwerkingen komen relatief weinig voor, NNH 21 voor de orale periode en 30 voor de intraveneuze periode.

In het SYDNEY-onderzoek werden 120 diabetespatiënten i.v. met 600 mg/dag alfa-liponzuur behandeld gedurende vijf dagen per week, in totaal drie weken.¹⁰ Op de TSS werd een significante verbetering gevonden na 14 behandelingen tussen de alfa-liponzuurgroep en de placebogroep. De bijwerkingen waren gering met een NNH van 30.

Conclusies

Niveau 2	<p>Het is aannemelijk dat intraveneus toegediend alfa-liponzuur een vermindering geeft van pijn, branderigheid, paresthesieën en doof gevoel bij patiënten met een pijnlijke diabetische polyneuropathie.</p> <p><i>B Ziegler⁷; Ametov¹⁰</i></p>
Niveau 3	<p>Het is aannemelijk dat alfa-liponzuur per os geen effect heeft op pijn, branderigheid, paresthesieën en doof gevoel bij patiënten met een pijnlijke diabetische polyneuropathie</p> <p><i>B Ziegler⁹</i></p>

Overige overwegingen

Alfa-liponzuur is niet opgenomen in het Farmacotherapeutisch Kompas (<http://www.fk.cvz.nl>), maar is in de orale toedieningsvorm vrij verkrijgbaar als voedingssupplement. Intraveneus alfa-liponzuur is in Nederland niet geregistreerd als geneesmiddel. Aangezien de huidige onderzoeken geen effect laten zien van oraal ingenomen alfa-liponzuur op de neuropathie-symptomen bij patiënten met diabetische polyneuropathie, valt het gebruik niet aan te raden.

Aanbeveling

Het is aannemelijk dat het gebruik van alfa-liponzuur per os geen effect heeft op pijn, branderigheid, paresthesieën en doof gevoel bij patiënten met een pijnlijke diabetische polyneuropathie; dit middel dient derhalve niet te worden toegepast.

7.2.3 Anticonvulsiva (fenytoïne, carbamazepine, natriumvalproaat, gabapentine, lamotrigine, clonazepam)

Wetenschappelijk bewijs

Er is één systematische Cochrane-review die anticonvulsiva bij acute en chronische pijn heeft onderzocht.¹¹ Twintig onderzoeken met vier anticonvulsiva waren geschikt; echter 17 hiervan zijn niet relevant voor deze richtlijn omdat ze pijn in het kader van een andere aandoening (zoals migraine, reumatoïde artritis, trigeminusneuralgie, enzovoort) onderzochten. De overige drie betroffen placebogecontroleerde RCT's bij diabetische PNP: één met carbamazepine (200-600 mg/dag)¹² en twee met fenytoïne (300 mg/dag). Van slechts één fenytoïneonderzoek zijn dichotome data beschikbaar. Deze gegevens zijn driemaal in een net iets andere vorm gepubliceerd.^{11,13,14} Een reductie van $\geq 50\%$ in pijnbeleving werd gebruikt als standaarduitkomstmaat. De 'overall' NNT voor de drie onderzoeken samen was 3 met een NNH voor geringe bijwerkingen van 2,5 en voor ernstige bijwerkingen van 20. De NNT en NNH van het carbamazepineonderzoek en het fenytoïneonderzoek zijn vergelijkbaar (zie tabel 20). In een andere systematische review over medicamenteuze behandeling van neuropathische pijn worden dezelfde onderzoeken gebruikt als in de Cochrane-review met ook dezelfde conclusies.¹⁵

Eén dubbelblind, placebogecontroleerd gerandomiseerd, 'cross-over' onderzoek heeft het effect van intraveneus fenytoïne (15 mg/kg) bestudeerd.¹⁶ In totaal werden 20 patiënten geïncludeerd met neuropathische pijn, waarvan drie een diabetische polyneuropathie hadden. Fenytoïne-infusie verminderde brandende en stekende pijn, huidovergevoeligheid voor aanraking, doof gevoel en 'overall' pijnscore significant ten opzichte van placebo gemeten met een visueel analoge schaal (VAS). Dit effect hield slechts één dag aan. Er waren meer bijwerkingen in de fenytoïnegroep (NNH 3,3).

Carbamazepine (300 mg/dag) werd in een dubbelblind, dubbelplacebogecontroleerd, 'cross over' design, 'head-to-head comparison', vergeleken met nortriptyline plus flufenazine (30 mg + 1,5 mg/dag).¹⁷ Zestien patiënten met een pijnlijke diabetische polyneuropathie, waarvan er twee uitvielen, rapporteerden op de VAS een significante afname van pijn en tintelingen zowel na behandeling met nortriptyline plus flufenazine als met carbamazepine. Carbamazepine heeft een gunstiger bijwerkingenprofiel.

Natriumvalproaat is onderzocht in een gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek bij 60 patiënten met pijnlijke diabetische polyneuropathie.¹⁸ Acht patiënten vielen uit en werden niet geanalyseerd. De reden voor uitval wordt niet gegeven. Patiënten werden behandeld met 3 dd 200 mg gedurende een week gevolgd door drie weken 3 dd 400 mg. Primaire uitkomstmaat was pijn gemeten met de McGill-pijnvragenlijst en het aantal patiënten met pijnverlichting. Na natriumvalproaatbehandeling was er een statistisch significante verbetering van de McGill-pijnscore. Ook het aantal patiënten dat een complete of aanzienlijke verlichting van de pijn had, was na behandeling met natriumvalproaat hoger met een NNT van 2,5. Er werd slechts één bijwerking geregistreerd in de natriumvalproaatgroep: een patiënt kreeg verhoogde transaminasen, waarna de onderzoeksmedicatie werd gestaakt. De NNH is 30.

Twee gerandomiseerde dubbelblinde onderzoeken hebben het effect bestudeerd van gabapentine bij pijnlijke diabetische polyneuropathie. In het eerste onderzoek werden 165 patiënten geïncludeerd en werd er vergeleken met een placebo.¹⁹ De startdosis gabapentine bedroeg 900 mg/dag en werd opgehoogd tot maximaal 3.600 mg. Na acht weken behandeling werd er een statistisch significante verbetering van de gemiddelde pijnscore, gemiddelde slaap-interferentiescore, totale pijnscore en VAS gevonden in de met gabapentine behandelde groep (NNT 3,8; NNH 5,3/46,3). In het tweede onderzoek werd in een 'cross over' design gabapentine (900 tot 1.800 mg/dag) vergeleken met placebo of met amitriptyline (25 tot 75 mg/dag).²⁰ Achtentwintig patiënten met een pijnlijke diabetische neuropathie werden twee keer drie weken behandeld met een week 'wash-out'. Er was geen statistisch significant verschil tussen beide middelen op de pijnverminderingsschaal, de GPS of de globale pijnscore, steeds gemeten aan het eind van de drieweekse behandeling.

In een gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek werd het effect van lamotrigine onderzocht bij 59 patiënten met een pijnlijke diabetische polyneuropathie.²¹ Zes patiënten werden niet geïncludeerd in de uiteindelijke analyse vanwege tekortschietende therapietrouw. De startdosering was 25 mg/dag en werd geleidelijk verhoogd tot maximaal 400 mg/dag. De therapie werd zes weken gegeven. Er was een significante verbetering op een 11-punts pijnschaal in de behandelde groep ten opzichte van de placebogroep. Tevens was het aantal patiënten dat een 50% reductie in pijn bereikte, significant hoger dan in de placebogroep. De NNT voor dit eindpunt is 4. De NNH voor geringe bijwerkingen is 6, voor ernstige bijwerkingen die het staken van de therapie noodzakelijk maakten 351.

Monotherapie van clonazepam bij pijnlijke polyneuropathieën is niet onderzocht. In één onderzoek werden verschillende tricyclische antidepressiva bij 80 diabetische (poly)neuropathie patiënten bestudeerd.²² In een open design kon hieraan 0,5-3 mg clonazepam worden toegevoegd. Dit had bij twee van de vijf patiënten bij wie dit gebeurde, een gunstig resultaat.

Conclusies

<p>Niveau 1</p>	<p>Het is aangetoond dat de anticonvulsiva fenytoïne, carbamazepine en gabapentine een vermindering geven van pijn bij patiënten met een pijnlijke diabetische neuropathie.</p> <p>A1 <i>Wiffen¹¹; McQuay¹³; Collins¹⁴</i> A2 <i>Sindrup¹⁵; Backonja¹⁹</i> B <i>Gomez-Perez¹⁷; Morello²⁰</i> C <i>McCleane¹⁶</i> D <i>Young²²</i></p>
<p>Niveau 2</p>	<p>Het is aannemelijk dat fenytoïne effectief is in het verminderen van pijn bij patiënten met een pijnlijke diabetische neuropathie.</p> <p>A1 <i>Wiffen¹¹; McQuay¹³; Collins¹⁴ (slechts twee oorspronkelijke trials)</i> A2 <i>Sindrup¹⁵ (slechts twee oorspronkelijke trials)</i></p>

Niveau 3	Er zijn geringe aanwijzingen dat fenytoïne intraveneus een zeer kortdurend effect heeft bij patiënten met een pijnlijke diabetische polyneuropathie. <i>C McCleane¹⁶</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat carbamazepine effectief is in het verminderen van pijn bij patiënten met een pijnlijke diabetische neuropathie. <i>B Rull¹²</i> <i>B Gomez-Perez¹⁷</i>
Niveau 1	Het is aangetoond dat fenytoïne en carbamazepine even effectief zijn in het verminderen van pijn bij patiënten met een pijnlijke diabetische neuropathie. <i>A1 Wiffen¹¹; McQuay¹³; Collins¹⁴</i>
Niveau 3	Er zijn sterke aanwijzingen dat natriumvalproaat effectief is in het verminderen van pijn bij patiënten met een pijnlijke diabetische neuropathie. <i>A2 Kochar¹⁸</i>
Niveau 2	Het is aannemelijk dat gabapentine een effect heeft in het verminderen van pijn en het verbeteren van het slaappatroon bij patiënten met een pijnlijke diabetische polyneuropathie. <i>A2 Backonja¹⁹</i> <i>B Morello²⁰</i>
Niveau 3	Er zijn enige aanwijzingen dat gabapentine vrijwel even effectief is als amitriptyline in het verminderen van pijn bij patiënten met een pijnlijke diabetische polyneuropathie. <i>B Morello²⁰</i>
Niveau 3	Er zijn sterke aanwijzingen dat lamotrigine een effect heeft in het verminderen van pijn bij patiënten met een pijnlijke diabetische polyneuropathie. <i>A2 Eisenberg²¹</i>

Niveau 4

Er zijn zeer geringe aanwijzingen dat clonazepam enig effect heeft als adjuvante behandeling bij een tricyclisch antidepressivum bij patiënten met een pijnlijke diabetische polyneuropathie.

C/D Young²²

Overige overwegingen

Carbamazepine en fenytoïne zijn vrijwel even effectief, maar het bijwerkingenprofiel en de farmacokinetiek van carbamazepine zijn duidelijk gunstiger. Hoewel gabapentine als alternatief kan worden gebruikt voor amitriptyline, fenytoïne en carbamazepine, heeft het veelal geen duidelijke voordelen boven deze middelen, maar het is wel aanmerkelijk duurder. De NNT voor gabapentine en lamotrigine zijn even groot. Lamotrigine is nog duurder dan gabapentine en heeft als nadeel dat het zeer langzaam moet worden ingeslopen. Een therapeutisch effect laat dan ook zes weken op zich wachten (gemiddeld pas vanaf een dagdosis van 200 mg). Er zijn geen significante verschillen in de aantallen gemelde bijwerkingen tussen de verschillende anti-epileptica. Dit geldt ook voor de anti-epileptica als groep vergeleken met de antidepressiva. Hoewel de effectiviteit van clonazepam eigenlijk niet onderzocht is, wordt het wel vaak gebruikt in de praktijk. Indien dit middel wordt geprobeerd bij een patiënt, lijkt het raadzaam van tevoren een goede uitkomstmaat te definiëren waarmee het effect bij de individuele patiënt kan worden beoordeeld.

Aanbeveling

Anticonvulsiva zijn effectief in het verminderen van pijnklachten bij patiënten met een pijnlijke diabetische neuropathie en hebben derhalve een plaats bij de behandeling van deze patiënten.

Op grond van de huidige literatuur en de overige overwegingen bestaat er een voorkeur voor carbamazepine indien er wordt gekozen voor een anticonvulsivum voor de behandeling van pijn bij patiënten met een diabetische neuropathie.

Op grond van de huidige literatuur en de overige overwegingen heeft het gebruik van gabapentine een plaats bij de behandeling van patiënten met pijnlijke diabetische polyneuropathie indien fenytoïne of carbamazepine niet effectief blijken te zijn.

Op grond van de huidige literatuur en de overige overwegingen heeft het gebruik van natriumvalproaat een plaats bij de behandeling van patiënten met pijnlijke diabetische polyneuropathie indien fenytoïne of carbamazepine niet effectief blijken te zijn.

Op grond van de huidige literatuur en de overige overwegingen heeft het gebruik van lamotrigine een plaats bij de behandeling van patiënten met pijnlijke diabetische polyneuropathie indien fenytoïne, carbamazepine of gabapentine niet effectief blijken te zijn.

Op grond van de huidige literatuur heeft amitriptyline bij de behandeling van patiënten met een pijnlijke diabetische neuropathie de voorkeur boven gabapentine. Naar de mening van de werkgroep kan clonazepam als adjuvante therapie bij een tricyclisch antidepressivum (TCA) worden overwogen bij patiënten met pijnlijke diabetische polyneuropathie.

7.2.4 Antidepressiva (amitriptyline, imipramine, desipramine, maprotiline, nortriptyline, fluoxetine, paroxetine en flufenazine)

Wetenschappelijk bewijs

Versus placebo

Er zijn twee kwalitatief goede systematische reviews die dezelfde RCT's hebben beoordeeld op het effect van antidepressiva bij neuropathische pijn.^{14,23} Dertien placebogecontroleerde RCT's onderzochten enig antidepressivum bij diabetische neuropathie en acht RCT's vergeleken antidepressiva met elkaar of een ander medicament bij diabetische neuropathie. Een reductie van $\geq 50\%$ in pijnbeleving werd gebruikt als standaarduitkomstmaat. Antidepressiva hadden statistisch significant meer effect dan placebo bij diabetische neuropathie; selectieve serotonineheropnameremmers waren minder effectief dan tricyclische antidepressiva (TCA), maar hadden mogelijk wel minder bijwerkingen dan TCA; er waren geen significante verschillen tussen de verschillende TCA; TCA waren significant beter dan benzodiazepinen; paroxetine en mianserine waren minder effectief dan imipramine. De NNH voor geringe bijwerkingen was 2,8 en voor ernstige bijwerkingen 19.

Samengevat: Van iedere 100 behandelde patiënten zal 33% > 50% pijnreductie hebben, zal 33% bijwerkingen hebben en zullen er vier moeten stoppen vanwege de bijwerkingen. Deze resultaten liggen erg dicht in de buurt van de anticonvulsiva.

'Head-to-head comparisons'

Voorts is amitriptyline in dubbelblind gerandomiseerde onderzoeken vergeleken met maprotiline, capsaiëcinecrème, transcutane elektrische zenuwstimulatie en gabapentine.

Het 'cross-over' RCT waarin amitriptyline (75 mg/dag) werd vergeleken met maprotiline (75 mg/dag) of placebo includeerde 37 patiënten met een pijnlijke polyneuropathie: 19 diabetes, 9 idiopathisch, 2 hereditair, 1 GBS, 1 alcohol, 5 divers.²⁴ Er werd gedurende tweemaal vier weken behandeld, met een 'wash-out'-periode van een week. De uitkomstmaten waren een 10-punts verbale pijnintensiteitschaal, globale schatting van effect op pijnverminderingsschaal, depressie op CPRS-schaal. De gemiddelde pijnreductie was in de amitriptyline- en maprotilinegroep significant beter dan in de placebogroep; er was een net significant verschil tussen amitriptyline en maprotiline ten gunste van amitriptyline; het bijwerkingenprofiel was min of meer hetzelfde. In één RCT werd amitriptyline (25 tot maximaal 125 mg/dag) vergeleken met capsaiëcinecrème 4 dd bij 235 patiënten met een pijnlijke diabetische neuropathie.²⁵ Capsaiëcine en amitriptyline waren na acht weken behandelen even effectief in de reductie van pijn op een VAS en op

‘physician global evaluation’-schaal; interferentie met ADL door pijn verbeterde significant in beide groepen. Behoudens de branderigheid bij applicatie werden er van capsäicinerème geen bijwerkingen gemeld, terwijl alle amitriptylinepatiënten op zijn minst geringe bijwerkingen hadden.

Een enkelblind, placebogecontroleerd onderzoek bestudeerde bij 26 patiënten met pijnlijke diabetische polyneuropathie of amitriptyline met transcutane elektrische zenuwstimulatie (TENS) beter was dan amitriptyline met placebobehandeling.²⁶ Amitriptyline 50 mg/dag gedurende een vier weken durende inlooperperiode gaf bij 60% een significante verbetering van de symptomen en klachten op een 5-punts pijnschaal. In de met TENS behandelde groep verbeterden patiënten verder en werden significant vaker pijnvrij dan in de placebobehandelde groep. Bijwerkingen met betrekking tot de amitriptylinebehandeling zijn niet vermeld; TENS of placebobehandeling had geen bijwerkingen.

Amitriptyline (25 tot 75 mg/dag) werd eveneens in een ‘cross-over’ design vergeleken met placebo of met gabapentine (900 tot 1.800 mg/dag).²⁰ Achtentwintig patiënten met een pijnlijke diabetische neuropathie werden twee keer drie weken behandeld met één week ‘wash-out’. Er was geen statistisch significant verschil tussen beide middelen op de pijnverminderschaal, de GPS of de globale pijnscore, steeds gemeten aan het eind van de drieweekse behandeling.

De combinatie van nortriptyline met het antipsychoticum flufenazine werd in twee onderzoeken bestudeerd: één ten opzichte van placebo en één ten opzichte van carbamazepine. De eerste dubbelblinde ‘cross-over’ RCT includeerde 24 patiënten met een pijnlijke diabetische polyneuropathie waarvan er zes uitvielen.²⁷ De onderzoeksduur was twee keer 30 dagen zonder ‘wash-out’-periode. Nortriptyline met flufenazine 60 mg/3 mg per dag gaf een statistisch significante afname ten opzichte van placebo van pijn en tintelingen gemeten met een VAS. Daarnaast was er ten minste 50% pijnreductie bij 16 patiënten en ten minste 50% reductie van paresthesieën bij 15 patiënten. Bijwerkingen bestonden uit slaperigheid, droge mond en duizeligheid en kwamen bij 14 van de 18 uiteindelijk behandelde patiënten voor.

Het andere onderzoek dat de combinatie van nortriptyline plus flufenazine (60 mg/3 mg per dag) vergeleek met carbamazepine (300 mg/dag), was een dubbelblind, dubbelplacebogecontroleerd, ‘cross-over’-design, ‘head-to-head comparison’, bij 16 patiënten met een pijnlijke diabetische polyneuropathie.¹⁷ Er was een statistisch significante afname in pijn en tintelingen gemeten met een VAS na behandeling met de combinatie nortriptyline plus flufenazine en met carbamazepine. Er was geen statistisch significant verschil tussen de beide behandelingen. Het bijwerkingenprofiel van carbamazepine is gunstiger dan van de combinatie nortriptyline met flufenazine.

Conclusies

Niveau I	Het is aangetoond dat antidepressiva effectief zijn in het verminderen van pijn bij patiënten met een pijnlijke diabetische neuropathie.
	A1 <i>Collins</i> ¹⁴ ; <i>McQuay</i> ²³
	A2 <i>Vrethem</i> ²⁴ ; <i>Biesbroeck</i> ²⁵ ; <i>Kumar</i> ²⁶
B <i>Gomez-Perez</i> ^{17,27} ; <i>Morello</i> ²⁰	

Niveau I	<p>Het is aangetoond dat tricyclische antidepressiva (TCA) effectief zijn in het verminderen van pijn bij patiënten met een pijnlijke diabetische neuropathie.</p> <p>A1 <i>Collins</i>¹⁴; <i>McQuay</i>²³ A2 <i>Vrethem</i>²⁴; <i>Biesbroeck</i>²⁵; <i>Kumar</i>²⁶ B <i>Gomez-Perez</i>^{17,27}; <i>Morello</i>²⁰</p>
Niveau 3	<p>Er zijn sterke aanwijzingen dat tricyclische antidepressiva eenzelfde effect hebben bij patiënten met een overige polyneuropathie (niet HIV-gerelateerd).</p> <p>A2 <i>Vrethem</i>²⁴</p>
Niveau I	<p>Het is aangetoond dat specifieke serotonineheropnameremmers (SSRI's) effectief zijn in het verminderen van pijnklachten bij patiënten met een pijnlijke diabetische neuropathie.</p> <p>A1 <i>Collins</i>¹⁴; <i>McQuay</i>²³</p>
Niveau I	<p>Het is aangetoond dat TCA effectiever zijn dan SSRI's in het verminderen van pijn bij patiënten met een pijnlijke diabetische neuropathie.</p> <p>A1 <i>Collins</i>¹⁴; <i>McQuay</i>²³</p>
Niveau I	<p>Het is aangetoond dat SSRI's minder bijwerkingen hebben dan TCA bij de behandeling van patiënten met een pijnlijke diabetische neuropathie.</p> <p>A1 <i>Collins</i>¹⁴; <i>McQuay</i>²³</p>
Niveau 3	<p>Er zijn sterke aanwijzingen dat amitriptyline effectiever is dan maprotiline bij de behandeling van patiënten met een pijnlijke diabetische neuropathie en bij patiënten met een overige polyneuropathie (niet-HIV-gerelateerd).</p> <p>A2 <i>Vrethem</i>²⁴</p>
Niveau 3	<p>Er zijn sterke aanwijzingen dat capsaiëcinecrème even effectief is als amitriptyline bij het behandelen van pijn bij patiënten met een pijnlijke diabetische neuropathie bij een behandelingsduur van acht weken.</p> <p>Het gebruik van capsaiëcinecrème gaat met minder bijwerkingen gepaard dan het gebruik van amitriptyline.</p> <p>A2 <i>Biesbroeck</i>²⁵</p>

Niveau 3	Er zijn sterke aanwijzingen dat adjuvante TENS-behandeling bij amitriptyline een effect heeft op pijn bij patiënten met pijnlijke diabetische polyneuropathie. <i>A2 Kumar²⁶</i>
Niveau 3	Er zijn enige aanwijzingen dat gabapentine vrijwel even effectief is als amitriptyline in het verminderen van pijn bij patiënten met pijnlijke diabetische polyneuropathie. <i>B Morello²⁰</i>
Niveau 3	Er zijn enige aanwijzingen dat de combinatie van nortriptyline en flufenazine een effect heeft op pijn bij patiënten met pijnlijke diabetische polyneuropathie. <i>B Gomez-Perez²⁷</i>
Niveau 3	Er zijn enige aanwijzingen dat de combinatie van nortriptyline en flufenazine even effectief is als carbamazepine alleen in het verminderen van pijn bij patiënten met pijnlijke diabetische polyneuropathie. <i>B Gomez-Perez¹⁷</i>

Overige overwegingen

Hoewel gabapentine als alternatief kan worden gebruikt voor amitriptyline, heeft het veelal geen duidelijke voordelen boven amitriptyline, maar het is wel aanmerkelijk duurder. Er zijn geen significante verschillen in de bijwerkingen.

Indien de NNT en NNH van antidepressiva in het algemeen worden vergeleken met die van anticonvulsiva, zijn er geen duidelijke verschillen. Derhalve zullen andere factoren een rol spelen bij de keuze. Gezien de anticholinerge werking van de tricyclische antidepressiva en amitriptyline in het bijzonder, is het beter dit middel niet te gebruiken bij hoogbejaarden en patiënten met bijvoorbeeld de ziekte van Alzheimer. Indien bij een bejaarde patiënt toch wordt gekozen voor amitriptyline, is het verstandig de startdosering te verlagen naar 10 mg a.n. Capsaïcinecrème moet viermaal per dag worden aangebracht op de huidgebieden die pijnlijk zijn. Dit maakt het middel gebruiksvriendelijk.

Aanbeveling

Antidepressiva zijn effectief in het verminderen van pijn bij patiënten met een pijnlijke (diabetische) neuropathie en hebben derhalve een plaats bij de behandeling van deze patiënten.

Op grond van de huidige literatuur heeft bij de behandeling van patiënten met een pijnlijke (diabetische) neuropathie een TCA de voorkeur boven een SSRI.

Op grond van de huidige literatuur heeft amitriptyline de voorkeur boven een ander TCA.

Op grond van de huidige literatuur kan worden overwogen flufenazine toe te voegen aan nortriptyline bij de behandeling van patiënten met pijnlijke diabetische polyneuropathie.

Op grond van de huidige literatuur kan capsaicinecrème worden overwogen als alternatief voor amitriptyline bij patiënten met een pijnlijke diabetische neuropathie.

Op grond van de huidige literatuur kan adjuvante TENS-behandeling bij amitriptyline worden overwogen bij de behandeling van patiënten met pijnlijke diabetische polyneuropathie.

Op grond van de huidige literatuur heeft amitriptyline bij de behandeling van patiënten met een pijnlijke diabetische neuropathie de voorkeur boven gabapentine.

7.2.5 Benfothiamine (thiaminepreparaat)

Wetenschappelijk bewijs

Er is een gerandomiseerd open onderzoek verricht waarin drie doseringen benfothiamine (320 mg, 150 mg en 120 mg/dag) werden vergeleken bij 36 patiënten met een pijnlijke diabetische polyneuropathie.²⁸ De uitkomstmaten waren: ‘modified’ VAS-pijnsensatie, vibratieperceptie, ‘current perception’-drempel over de peroneus. In alledrie armen werd een significante vermindering van pijn op een ‘modified’ VAS-pijnschaal, zonder onderlinge verschillen gevonden. Er traden geen bijwerkingen op. Gezien het open karakter en het ontbreken van een placebo-groep is het niet mogelijk definitieve uitspraken te doen. Het zou derhalve kunnen zijn dat een vitamine B-preparaat een positief effect heeft op pijnlijke diabetische neuropathieën, maar goed bewijs hiervoor ontbreekt.

In een tweede gerandomiseerd dubbelblind onderzoek bij patiënten met een pijnlijke alcoholische polyneuropathie werd benfothiamine vergeleken met benfothiamine plus andere B-vitaminen en met een placebo.²⁹ De dosering benfothiamine was 320 mg/dag gedurende de eerste vier weken en 120 mg/dag gedurende de laatste vier weken. In totaal werden er 104 patiënten geïnccludeerd: 34 in de benfothiamine-arm, 35 in de benfothiamine-plus-arm en 35 in de placebo-arm. Twintig patiënten werden niet geanalyseerd omdat ze achteraf niet aan de inclusiecriteria voldeden (n = 12) of om andere niet nader gespecificeerde redenen (n = 8). In de benfothiamine-groep werd 77% pijnvrij, in de benfothiamine-plusgroep 54% en in de placebogroep eveneens 54%, gemeten met de McGill-pijnvragenlijst. Dit is statistisch niet significant verschillend. Bijwerkingen werden niet gezien.

Conclusies

Niveau 3

Er zijn geringe aanwijzingen dat een vitamine B₁-preparaat een positief effect heeft op pijn bij patiënten met een pijnlijke diabetische polyneuropathie.

C Winkler²⁸

Niveau 3

Er zijn enige aanwijzingen dat een vitamine B₁-preparaat geen effect heeft op de pijn bij een alcoholische neuropathie.

B *Woelk*²⁹

Overige overwegingen

Bij een normaal evenwichtig eetpatroon is de inname van vitamine B₁ voldoende. Het slikken van een supplement heeft dan geen additioneel effect. Het lijkt zinniger een evenwichtig voedingspatroon te adviseren dan een supplement voor te schrijven.

Aanbeveling

Op grond van de huidige literatuur en de overige overwegingen heeft een vitamine B₁-preparaat bij de behandeling van pijn bij patiënten met een pijnlijke diabetische neuropathie mogelijk enig effect; of dit echter iets toevoegt aan een gezond evenwichtig eetpatroon waarbij voldoende vitamine B₁ wordt ingenomen, is niet duidelijk. Een vitamine B₁-preparaat heeft op grond van de huidige literatuur geen plaats bij de behandeling van pijn in het kader van een alcoholische polyneuropathie.

7.2.6 Capsaïcine

Wetenschappelijk bewijs

Er is één systematische review naar het effect van lokaal 4 dd geapliceerde capsaicinecrème bij onder andere diabetische neuropathie.³⁰ In vier RCT's werden totaal 309 patiënten geïncludeerd met een pijnlijke diabetische polyneuropathie: in twee onderzoeken was capsaicinecrème effectief en in twee niet, gemeten met de 'physician global evaluation'-schaal. De onderzoeksduur varieerde van vier tot acht weken. Na pooling was er een statistisch significant effect van capsaicine ten opzichte van placebo (OR 2,74 95% 1,73-4,32); 'absolute risk benefit' (ARB) 0,24 met een NNT van 4. Bijwerkingen werden niet gemeld.

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde trial werd viermaal per dag capsaicinecrème op pijnlijke huidgebieden vergeleken met placebocrème bij 277 patiënten met diabetische neuropathie gedurende acht weken.³¹ Er was een statistisch significant effect op de 'physician global evaluation', VAS-pijn, VAS-'relief' na acht weken in de capsaicine-behandelde groep. Er waren veel geringe bijwerkingen die op zich goed werden getolereerd. Er was een groot placebo-effect in dit onderzoek: tussen 30 en 50% van de placebocrème-behandelde patiënten verbeterde afhankelijk van welke uitkomstmaat werd beschouwd.

In één RCT werd amitriptyline vergeleken met capsaicinecrème bij 235 patiënten met een pijnlijke diabetische neuropathie.²⁵ Dit onderzoek wordt besproken in *paragraaf 7.2.4*. Capsaicine en amitriptyline waren na acht weken behandelen even effectief in de reductie van pijn.

Conclusies

<p>Niveau 1</p>	<p>Het is aangetoond dat capsaiëcinecrème effectief is in het verminderen van pijn bij patiënten met een pijnlijke diabetische neuropathie gedurende in ieder geval acht weken.</p> <p>A1 Zhang³⁰ A2 Biesbroeck²⁵; Anonymous³¹</p>
<p>Niveau 3</p>	<p>Er zijn sterke aanwijzingen dat capsaiëcinecrème even effectief is als amitriptyline in het verminderen van pijn bij patiënten met een pijnlijke diabetische neuropathie gedurende in ieder geval acht weken.</p> <p>Het gebruik van capsaiëcinecrème gaat met minder bijwerkingen gepaard dan het gebruik van amitriptyline.</p> <p>A2 Biesbroeck²⁵</p>

Overige overwegingen

De werkingsduur van capsaiëcinecrème is relatief kort, althans het is in de meeste onderzoeken relatief kort bestudeerd (maximaal acht weken). De applicatiewijze is onhandig voor de patiënt; de pijnlijke huidgebieden moeten meerdere malen per dag worden ingesmeerd. Dit maakt dat gezien de alternatieven die voorhanden zijn capsaiëcinecrème niet de eerste keus zal zijn.

Aanbeveling

Capsaiëcinecrème is effectief in het verminderen van pijn bij patiënten met een pijnlijke diabetische neuropathie en heeft derhalve een plaats bij de behandeling van deze patiënten. Op grond van de huidige literatuur kan capsaiëcinecrème worden overwogen als alternatief voor amitriptyline bij patiënten met een pijnlijke diabetische neuropathie.

7.2.7 Clonidine

Wetenschappelijk bewijs

In een dubbelblind, placebogecontroleerd, 'cross-over' onderzoek zijn transdermale clonidinepleisters 0,3 mg/dag vergeleken met placebo gedurende tweemaal zes weken met twee weken 'wash-out'. Er werden 24 patiënten met een pijnlijke diabetische polyneuropathie geïncludeerd. Er werd geen statistisch significante verbetering op de Gracely-pijnschaal of in de 'global rating of relief' na zes weken in de met clonidine behandelde groep gevonden ten opzichte van de placebogroep. Daarna werd het onderzoek open voortgezet met negen responders uit

het eerste gedeelte; deze personen werden een aantal malen opnieuw behandeld. Bij zeven van de negen hadden de clonidinepleisters een persisterend goed effect, suggererend dat er een subset van patiënten zou zijn die goed reageert op clonidine. Bijwerkingen zijn gering, maar treden relatief vaak op. Er zijn geen aan bijwerkingen gerelateerde uitvallers.³²

Conclusie

Niveau 3

Er zijn enige aanwijzingen dat transdermale clonidinepleisters geen vermindering geven van pijn bij patiënten met een pijnlijke diabetische neuropathie.

Er zijn enige aanwijzingen dat transdermale clonidinepleisters in een subgroep van patiënten met een pijnlijke diabetische neuropathie een vermindering geven van pijn, ook na herhaalde toediening.

B Zeigler³²

Overige overwegingen

Hoewel transdermale clonidinepleisters wellicht interessant zijn voor een subgroep van patiënten, is het niet goed mogelijk die groep van tevoren te definiëren.

Aanbeveling

Op grond van de huidige literatuur wordt het gebruik van transdermale clonidinepleisters niet aanbevolen bij de behandeling van patiënten met een pijnlijke diabetische neuropathie.

7.2.8 Levodopa

Wetenschappelijk bewijs

In een dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek werden 25 patiënten met een pijnlijke diabetische polyneuropathie behandeld met levodopa/benserazide 100/25 mg 3 dd of placebo gedurende 28 dagen.³³ Het is onduidelijk of er randomisatie heeft plaatsgevonden. Levodopa-behandeling gaf een significante afname van pijn gemeten met de VAS-pijn vanaf twee weken tot aan het eind van het onderzoek. Er werden geen bijwerkingen gezien tijdens de onderzoeksduur.

Conclusie

Niveau 3

Er zijn enige aanwijzingen dat levodopa een effect heeft op het verminderen van pijn bij patiënten met pijnlijke diabetische polyneuropathie.

B Ertas³³

Overige overwegingen

Levodopatherapie is voor deze indicatie slechts kort (vier weken) onderzocht. Van levodopa is een heel scala van kortetermijnbijwerkingen bekend. De bijwerkingen die bij voortgezette behandeling kunnen ontstaan, zoals dyskinesieën, treden alleen op bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Hiernaast hebben dopaminepreparaten een opwekkend effect en bestaat er de neiging tot verslaving. Het is niet duidelijk of de winst bij deze indicatie opweegt tegen potentiële problemen op termijn van dit middel.

Aanbeveling

Op grond van de huidige literatuur kan indien de standaardbehandeling niet volstaat, levodopa worden overwogen bij de behandeling van patiënten met pijnlijke diabetische polyneuropathie. De bijwerkingen op korte en lange termijn van levodopatherapie dienen wel gewogen te worden tegen de te verwachten winst.

7.2.9 ‘Low-affinity’-NMDA-kanaalblokker (dextromethorfan, memantine)

Wetenschappelijk bewijs

Dextromethorfan (‘low-affinity’-NMDA-kanaalblokker) is onderzocht in twee dubbelblinde, placebogecontroleerde ‘cross-over’ onderzoeken. In het eerste onderzoek werd een dosering van 120 tot 960 mg/dag onderzocht gedurende tweemaal zes weken met een week ‘wash-out’ bij 14 patiënten met een diabetische neuropathie.³⁴ Er was een significante verbetering van ‘global pain relief’ en reductie van pijn op GPS in de dextromethorfangroep: 7/13 verbeterden tegenover geen in de placebogroep. Het ontbreken van een placeborespons in dit onderzoek is erg ongebruikelijk en doet vermoeden dat er gezien de zeer frequent optredende bijwerkingen van dextromethorfan ‘unblinding’ heeft plaatsgevonden.

In het tweede onderzoek werden 23 patiënten met een diabetische polyneuropathie geïncludeerd.³⁵ Vier uitvallers werden niet geanalyseerd. Patiënten werden behandeld met (gemiddeld) 400 mg/dag dextromethorfan of met memantine (gemiddeld) 55 mg/dag of met een actieve placebo die (gemiddeld) 1,8 mg lorazepam bevatte. Het design was ‘cross over’ met steeds zeven weken insluiperperiode, twee weken onderhoud, en een twee weken durende ‘wash-out’-periode. Er werden geen significante verbeteringen van de gemiddelde pijnscores op de Gracely-pijnschaal (primaire uitkomstmaat) gevonden bij de patiënten die werden behandeld met dextromethorfan dan wel met memantine ten opzichte van placebo. De NNH voor alle bijwerkingen was 4. Er werden geen ernstige bijwerkingen gemeld.

Conclusie

Niveau 3

Het is aannemelijk dat dextromethorfan ('low-affinity'-NMDA-kanaalblokker) geen effect heeft op pijn bij patiënten met een pijnlijke diabetische neuropathie. Er zijn enige aanwijzingen dat memantine ('low-affinity'-NMDA-kanaalblokker) geen vermindering geeft van pijn bij patiënten met een pijnlijke diabetische neuropathie.

B Nelson³⁴; Sang³⁵

Overige overwegingen

Hoewel er in één onderzoek een effect van dextromethorfan wordt gevonden, wordt dit niet bevestigd in een tweede onderzoek. Aangezien in het eerste onderzoek een placebo-effect ontbreekt, moet er worden getwijfeld aan de kwaliteit van dat onderzoek. Derhalve prevaleren de resultaten uit het tweede onderzoek, dat overigens ook maar klein is en matig is opgezet.

Aanbeveling

Op grond van de huidige literatuur is het gebruik van een 'low-affinity'-NMDA-kanaalblokker zoals dextromethorfan of memantine niet aan te bevelen bij de behandeling van patiënten met een pijnlijke diabetische neuropathie.

7.2.10 Oxycodon

Wetenschappelijk bewijs

In een gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerde onderzoek is oxycodon CR gedurende zes weken vergeleken met placebo bij 159 patiënten met een pijnlijke diabetische polyneuropathie.³⁶ Vierenveertig patiënten vielen uit, maar werden wel geanalyseerd ('intention-to-treat'). De startdosering oxycodon was 10 mg; dit werd geleidelijk opgehoogd tot maximaal 2 dd 60 mg. In een 'intention-to-treat'-analyse werd er een significante verbetering van de pijnklachten gemeten op een 11-punts pijnschaal gevonden in de met oxycodon behandelde groep ten opzichte van de placebogroep. Er waren significant meer bijwerkingen in de oxycodongroep met een NNH van 2 voor alle bijwerkingen en een NNH van 5 voor de ernstigere bijwerkingen die een dosisaanpassing of het staken van de medicatie nodig maakten. De meest gerapporteerde bijwerkingen waren constipatie, slaperigheid, misselijkheid en duizeligheid.

Conclusie

Niveau 3

Er zijn sterke aanwijzingen dat oxycodon CR een vermindering geeft van pijn bij patiënten met pijnlijke diabetische polyneuropathie.

A2 Gimbel³⁶

Overige overwegingen

Ondanks het adagium dat opioïden geen effect hebben op neuropathische pijn, is daar recentelijk steeds meer twijfel over ontstaan. In een ander onderzoek waarin onder andere patiënten met postherpetische pijn werden onderzocht, werd eveneens een verbetering na opioïdtherapie gevonden. Ondanks de verbeterde farmacologische eigenschappen van oxycodon ten opzichte van oudere opiaatpreparaten (namelijk selectieve β -agonistische werking, wat theoretisch tot minder bijwerkingen zou moeten leiden), ondervinden vrijwel alle behandelde patiënten wel een of andere bijwerking. Een balans tussen voor- en nadelen zal bij de individuele patiënt goed moeten worden afgewogen.

Aanbeveling

Op grond van de huidige literatuur kan oxycodon CR worden gebruikt bij de behandeling van patiënten met pijnlijke diabetische polyneuropathie. De bijwerkingen dienen wel te worden afgewogen tegen de te verwachten winst.

7.2.II Pentoxyfylline

Wetenschappelijk bewijs

Het bloedviscositeitsverlagende middel pentoxyfylline 800 mg/dag is in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 40 patiënten met een pijnlijke diabetische polyneuropathie vergeleken met placebo.³⁷ Bij met pentoxyfylline behandelde patiënten veranderden de uitkomstmaten VAS-pijn, VAS-'relief', 'NCV-studies' en lichamelijk onderzoek na zes maanden niet significant ten opzichte van placebobehandelde patiënten (overigens was er een redelijk groot placebo-effect in dit onderzoek). Bijwerkingen worden niet besproken.

Conclusie

Niveau 3

Er zijn sterke aanwijzingen dat pentoxyfylline geen vermindering geeft van pijn bij patiënten met een pijnlijke diabetische polyneuropathie.

A2 Cohen³⁷

Aanbeveling

Op grond van de huidige literatuur heeft pentoxyfylline geen plaats bij de behandeling van patiënten met een pijnlijke diabetische polyneuropathie.

7.2.12 Serotonineagonist buspiron

Wetenschappelijk bewijs

In een placebogecontroleerd, dubbelblind 'cross-over' onderzoek werd het anxiolyticum buspiron (20 mg/dag) vergeleken met mCPP (40 mg/dag, andere serotonineagonist) of met placebo bij 20 patiënten: 11 met posttherpetische pijn, 6 met een diabetische polyneuropathie en 3 met een polyneuropathie e.c.i.³⁸ Er werden geen statistisch significante verschillen op de VAS-'relief'-schaal gevonden tussen de drie behandelgroepen. In alledrie groepen was er slechts een minimale pijnvermindering ten opzichte van 'baseline'. Wel waren er tamelijk veel bijwerkingen, hetgeen een reden was om het onderzoek vroegtijdig af te breken.

Conclusie

Niveau 3

Er zijn enige aanwijzingen dat de serotonineagonist buspiron geen klinisch relevant effect heeft op pijn bij patiënten met een (diabetische) polyneuropathie. Er werden daarentegen wel veel bijwerkingen beschreven.

B Kishore-Kumar³⁸

Aanbeveling

Op grond van de huidige literatuur heeft de serotonineagonist buspiron geen plaats bij de behandeling van patiënten met een (diabetische) polyneuropathie.

7.2.13 Transcutane elektrische zenuwstimulatie (TENS)

Wetenschappelijk bewijs

In een enkelblind gerandomiseerd onderzoek werd bij 31 patiënten met een pijnlijke diabetische polyneuropathie TENS vergeleken met placebobehandeling gedurende vier weken.³⁹ De uitkomstmaten waren: symptoom en descriptie van pijnscoreingsschaal, VAS. In de placebo-behandelde groep verbeterde 38% op een 6-punts pijnschaal, terwijl dit in de TENS-behandelde groep 83% was. TENS of placebobehandeling had geen bijwerkingen.

Een enkelblind, placebogecontroleerd onderzoek bestudeerde bij 26 patiënten met pijnlijke diabetische polyneuropathie of amitriptyline met TENS beter was dan amitriptyline met placebo-behandeling.²⁶ Dit onderzoek wordt ook besproken in *paragraaf* 7.2.4. Amitriptyline gedurende een vier weken durend insluipschema gaf bij 60% een significante verbetering van de symptomen en klachten. In de met TENS behandelde groep verbeterde 85% van de patiënten verder en zij werden significant vaker pijnvrij dan in de placebobehandelde groep (56%). Bijwerkingen met betrekking tot de amitriptylinebehandeling zijn niet vermeld; TENS of placebobehandeling had geen bijwerkingen.

Conclusies

Niveau 3

Er zijn enige aanwijzingen dat TENS-behandeling een verbetering geeft van pijn bij patiënten met een pijnlijke diabetische polyneuropathie.

*B Kumar*³⁹

Niveau 3

Er zijn sterke aanwijzingen dat adjuvante TENS-behandeling bij amitriptyline een effect heeft op de pijn bij patiënten met pijnlijke diabetische polyneuropathie.

*A2 Kumar*²⁶

Overige overwegingen

TENS wordt meestal geregeld via pijnpoli's. Gezien de geringe bijwerkingen valt het te overwegen deze therapie vaker toe te passen. Aangezien plakelektroden met beperkt oppervlak op huidgebieden moeten worden geplakt, is TENS vooral goed toepasbaar indien er klachten zijn in min of meer circumschripte huidgebieden. Bij een polyneuropathie met pijnklachten diffuus distaal in de benen en voeten is deze vorm van therapie moeilijker toepasbaar.

Aanbeveling

Op grond van de huidige literatuur kan TENS-behandeling worden overwogen bij de behandeling van patiënten met pijnlijke diabetische polyneuropathie.

Op grond van de huidige literatuur kan adjuvante TENS-behandeling bij amitriptyline worden overwogen bij de behandeling van patiënten met pijnlijke diabetische polyneuropathie.

7.2.14 Tramadol

Wetenschappelijk bewijs

In een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 131 patiënten met een pijnlijke diabetische polyneuropathie werd tramadol bestudeerd gedurende 42 dagen.⁴⁰ Er waren 45 uitvallers die gelijkelijk over de beide groepen waren verdeeld. Tramadol is bij een gemiddelde dosis van 210 mg/dag significant beter dan placebo bij de behandeling van pijn. Tevens was er een significant effect op enkele kwaliteit-van-leven-aspecten, maar niet op slaapverbetering. Een op de vijf patiënten had last van geringe bijwerkingen zoals misselijkheid, obstipatie, hoofdpijn en slaperigheid.

In een tweede dubbelblind, placebogecontroleerd gekruist onderzoek werd tramadol (200 tot 400 mg/dag) bij 45 patiënten met een pijnlijke neuropathie door verschillende oorzaken (diabetes 15, alcohol 4, medicatie 2, divers 3, idiopathisch 10) onderzocht.⁴¹ Er waren in totaal

11 uitvallers, 6 in de tramadolgroep en 5 in de placebogroep; bijwerkingen waren de reden voor uitval bij 5 resp. 4 patiënten. Pijn, paresthesieën, aanrakingspijn en allodynie waren significant minder in de tramadolgroep ten opzichte van de placebogroep. De NNT om bij een patiënt meer dan 50% pijnreductie te bewerkstelligen was 4,3. Geringe bijwerkingen komen frequent voor: NNH 2,1.

Conclusies

Niveau 1	<p>Het is aangetoond dat tramadol een verbetering geeft van pijn bij patiënten met pijnlijke diabetische polyneuropathie.</p> <p>A2 <i>Harati</i>⁴⁰; <i>Sindrup</i>⁴¹</p>
Niveau 3	<p>Er zijn sterke aanwijzingen dat tramadol een verbetering geeft van pijn bij patiënten met een pijnlijke polyneuropathie.</p> <p>A2 <i>Sindrup</i>⁴¹</p>

Overige overwegingen

Bij een keuze voor dit middel moet worden overwogen dat er in het onderzoek vrij veel aan bijwerkingen gerelateerde uitvallers waren: een derde tot een kwart van de patiënten. Echter, indien het middel goed wordt verdragen, is het aangetoond effectief.

Aanbeveling

Op grond van de huidige literatuur heeft tramadol een plaats bij de behandeling van patiënten met pijnlijke diabetische polyneuropathie, en ook bij de behandeling van patiënten met een andere pijnlijke polyneuropathie.

7.2.15 Intensieve diabetesbehandeling

Wetenschappelijk bewijs

In een groot gerandomiseerd enkelblind onderzoek is het effect van conventionele insuline-therapie en intensieve insulinetherapie onderzocht op het ontwikkelen van een polyneuropathie bij 1.441 patiënten.⁴² Patiënten met type 1-diabetes sinds 1-5 jaar zonder retino- of nefropathie werden geïnccludeerd in een primair interventiecohort; patiënten met type 1-diabetes mellitus sinds 1-15 jaar en geringe retino- of nefropathie werden geïnccludeerd in een secundair interventiecohort. Tevens was er een subgroep van 92 patiënten die bij aanvang van het onderzoek al een polyneuropathie hadden. In het primaire interventiecohort kregen 17 intensief behandelde en 44 conventioneel behandelde patiënten een polyneuropathie (ARB: 0,08, NNT 12). In het

secundaire cohort kregen 37 intensief behandelde en 65 conventioneel behandelde patiënten een polyneuropathie (ARB: 0,09, NNT 11). Van de groep die al een polyneuropathie hadden bij aanvang, hadden 26 intensief behandelde en 17 conventioneel behandelde patiënten géén polyneuropathie meer (ARB: 0,14, NNT 7).

In het UKPDS-33-onderzoek werden 3.867 nieuw gediagnosticeerde patiënten met type 2-diabetes behandeld met intensieve bloedglucoseregulatie of conventionele behandeling (streven naar nuchter plasmaglucose < 6,0 respectievelijk < 15 mmol/l).⁴³ Klinische gegevens over polyneuropathie ontbreken; twee surrogaateindpunten zijn van belang, namelijk afwezige APR's en KPR's en de biothesiometerwaarden (allebei gedefinieerd als markers voor een polyneuropathie). De proportie patiënten met afwezige APR's verschilde niet in de twee behandelarmen (35 versus 37% ($p = 0,60$); KPR's idem 11 versus 12% ($p = 0,42$)). Voor de biothesiometerwaarden is er tot ongeveer 12 jaar follow-up geen significant verschil in het ontstaan van afwijkingen tussen beide groepen. Pas vanaf 15 jaar is er een significant verschil tussen de beide behandelgroepen. Twee open onderzoeken hebben het effect van continue subcutane insulinetoediening bestudeerd bij patiënten met een diabetische polyneuropathie. Beide onderzoeken hadden geen controle-groep en waren klein, 9 resp. 15 patiënten. In het eerste onderzoek werden type 1- en type 2-diabeten gedurende vier maanden behandeld,⁴⁴ in de tweede werden alleen type 1-diabeten gedurende 12 maanden behandeld.⁴⁵ In beide onderzoeken werd, naast een daling van het HbA_{1c}, een significante verbetering van pijnscores ten opzichte van 'baseline' gevonden. Andere uitkomstmaten, zoals vibratieperceptiedrempel, temperatuurdrempelwaarden en MCV, verbeterden ook significant. De conclusie is dat strikte glucoseregulatie geïndiceerd lijkt bij patiënten met een diabetische polyneuropathie.

Conclusies

<p>Niveau 1</p>	<p>Het is aangetoond dat intensieve diabetesbehandeling een preventief effect heeft op het ontwikkelen van een diabetische (pijnlijke) polyneuropathie.</p> <p>A2 <i>Diabetes Control and Complications Trial Research Group</i>⁴²; UKPDS⁴³ C <i>Boulton</i>⁴⁴; <i>Bertelsmann</i>⁴⁵</p>
<p>Niveau 3</p>	<p>Er zijn sterke aanwijzingen dat intensieve diabetesbehandeling een reeds bestaande diabetische (pijnlijke) polyneuropathie kan verminderen of genezen.</p> <p>A2 <i>Diabetes Control and Complications Trial Research Group</i>⁴²</p>

Overige overwegingen

Het strakker instellen van de diabetes mellitus door middel van intensieve diabetesbehandeling heeft ook een keerzijde. De DCCT en andere onderzoeken hebben laten zien dat scherpe diabetesregulatie onvermijdelijk gepaard gaat met meer matige en ernstige (= bewustzijnsverlies) hypoglykemieën. Het is zeer aannemelijk dat frequente, ernstige hypoglykemieën gepaard kunnen gaan met cerebrale schade. Met name een punt van aandacht is dat patiënten met

een diabetische polyneuropathie vaak ook een autonome neuropathie hebben, hetgeen door de sympathicusuitval geassocieerd is met hypo-‘unawareness’. Dit kan weer leiden tot frequente en ernstige hypoglykemieën, hetgeen uiterst invaliderend is voor de patiënt. Het streven zou moeten zijn om bij patiënten met een diabetische polyneuropathie een zo ‘stabiel’ mogelijke metabole controle te bereiken (zo gering mogelijke glucosevariaties). Pas in tweede instantie moet dan worden geprobeerd voorzichtig en geleidelijk de bloedsuikers te verlagen, maar bij hypo-‘unawareness’ te streven naar glucoses tussen 6 en 12 mmol/l.

Aanbeveling

Op grond van de huidige literatuur is intensieve diabetesbehandeling aan te bevelen ter voorkoming of verbetering van een diabetische (pijnlijke) polyneuropathie. Hierbij zal men rekening moeten houden met de toegenomen kans op hypoglykemieën en hypo-‘unawareness’.

7.3 HIV-gerelateerde polyneuropathie

7.3.1 Acupunctuur

Wetenschappelijke onderbouwing

Er is één dubbelblind gerandomiseerd onderzoek gedaan bij 250 patiënten met een HIV-gerelateerde polyneuropathie waarin een standaard acupunctuurschema met amitriptyline of placebo werd vergeleken met ‘controlepunten’-acupunctuur met amitriptyline of placebo (2 x 2-‘factorial design’).⁴⁶ Startdosis amitriptyline was 25 mg/dag oplopend tot maximaal 75 mg/dag. Als uitkomstmaat is ‘global pain relief’ genomen, waarbij ‘a lot’ en ‘moderate’ zijn beschouwd als een positieve uitkomst. Opvallend is het aanzienlijke placebo-effect van de ‘controlepunten’-acupunctuur. Noch het standaardacupunctuurschema, noch de amitriptyline was beter dan placebo na 6 en 14 weken behandeling. Ook onderlinge vergelijking, acupunctuur versus amitriptyline, bracht geen significante verschillen aan het licht. Bijwerkingen worden niet vermeld.

Conclusie

Niveau 3

Er zijn sterke aanwijzingen dat acupunctuur niet effectiever is dan placebo bij de verlichting van pijn bij HIV-gerelateerde pijnlijke neuropathie.

A2 *Shlay*⁴⁶

Aanbeveling

Op grond van de huidige literatuur is het gebruik van acupunctuur bij de verlichting van pijn bij HIV-gerelateerde pijnlijke neuropathie niet bewezen effectief en dient derhalve niet toegepast te worden.

7.3.2 Amitriptyline

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn twee gerandomiseerde klinische onderzoeken gedaan die het effect van het antidepressivum amitriptyline bij patiënten met HIV-gerelateerde polyneuropathie hebben onderzocht. Het eerste is beschreven onder acupunctuur, startdosis 25 mg/dag oplopend tot max 75 mg/dag (zie *paragraaf 7.3.1*).⁴⁶ Amitriptyline was niet beter dan placebo na 6 en 14 weken behandeling. In het andere onderzoek werd amitriptyline (startdosis 25 mg/dag, max. 100 mg/dag) vergeleken met mexiletine (startdosis 150 mg/dag, max 300 mg/dag) of placebo bij 145 patiënten.⁴⁷ Als uitkomstmaat is 'global pain relief' tussen 'baseline' en 8 weken genomen, waarbij 'a lot' en 'moderate' zijn beschouwd als een positieve uitkomst. In dit onderzoek waren er veel uitvallers (n = 39). Deze uitvallers waren gelijk verdeeld over de drie behandelgroepen en verschilden niet in 'baseline'-karakteristieken. Noch amitriptyline noch mexiletine was beter dan placebo. Het placebo-effect is opvallend groot, 59% van de patiënten verbeterde na placebo.

Conclusie

Niveau 1

Het is aangetoond dat amitriptyline niet effectiever is dan placebo bij de verlichting van pijn bij HIV-gerelateerde pijnlijke neuropathie.

A2 Shlay⁴⁶; Kiebertz⁴⁷

Overige overwegingen

De NNT van amitriptyline is hoger dan de NNH, 11 versus 5, zodat ook het proberen van amitriptyline onder het motto 'baat het niet, dan schaadt het niet', niet opgaat.

Aanbeveling

Op grond van de huidige literatuur is het gebruik van amitriptyline voor het verminderen van pijn bij HIV-gerelateerde pijnlijke neuropathie bewezen niet effectief en dient derhalve niet te worden toegepast.

7.3.3 Capsaïcine

Wetenschappelijke onderbouwing

Er is één gerandomiseerd placebocontroleerd dubbelblind onderzoek naar de effectiviteit van capsaïcinecrème bij 26 patiënten met HIV-gerelateerde polyneuropathie gedaan.⁴⁷ Het aantal uitvallers was erg hoog (n = 12; 46%), waarvan tien in de capsaïcinegroep; vijf van deze tien waren aan bijwerkingen gerelateerd. Behandeling met capsaïcinecrème 4 dd leidde tot significant hogere pijnscores op de Brief Pain Inventory in de capsaïcinegroep ten opzichte van de placebogroep. De NNH is 2,2.

Conclusie

Niveau 3

Er zijn enige aanwijzingen dat capsaïcinecrème niet effectief is en mogelijk zelfs verergerend werkt bij de behandeling van pijnlijke HIV-gerelateerde polyneuropathie.

*B Paice*⁴⁸

Overige overwegingen

Capsaïcinecrème moet viermaal per dag worden aangebracht op die huidgebieden die pijnlijk zijn. Dit maakt het middel gebruiksonvriendelijk. Verder is het bekend dat capsaïcine in eerste instantie ‘substance P-release’ veroorzaakt, hetgeen in het begin van de therapie tot verergering van de pijnklachten kan leiden.

Aanbeveling

Op grond van de huidige literatuur heeft capsaïcinecrème geen plaats bij de behandeling van pijnlijke HIV-gerelateerde polyneuropathie.

7.3.4 Lamotrigine

Wetenschappelijke onderbouwing

Er zijn twee gerandomiseerde placebocontroleerde dubbelblinde onderzoeken naar de effectiviteit van lamotrigine, een anticonvulsivum, bij patiënten met HIV-gerelateerde pijnlijke polyneuropathie. In de eerste werden 42 patiënten geïncludeerd.⁴⁹ In de placebogroep waren er 3 uitvallers en in de lamotriginegroep maar liefst 11. Na een fase waarin de medicatie werd opgebouwd, werd er zeven weken een onderhoudsdosering gegeven van 300 mg/dag. De gemiddelde verandering van de gemiddelde pijnscore op de Gracely-pijnschaal tussen ‘baseline’-meting en na totaal 14 weken behandelen was significant beter in de lamotriginegroep ten

opzichte van de placebogroep. Dosislimiterende bijwerkingen, meestal huidproblemen, traden op bij zes lamotriginebehandelde patiënten.

In het tweede onderzoek werden in totaal 227 patiënten geïncludeerd in twee strata: patiënten die dideoxynucleoside analoge antiretrovirale therapie (ART) gebruikten en patiënten die dat niet deden.⁵⁰ Na een fase waarin de medicatie werd opgebouwd, werd er vier weken een stabiele onderhoudsdosering gegeven; deze varieerde tussen 377 en 402 mg/dag. Na totaal 11 weken behandelen was er geen significante verbetering van de gemiddelde pijnscore op de Gracely-pijnschaal (primaire uitkomstmaat) bij de patiënten die werden behandeld met lamotrigine ten opzichte van placebobehandelde patiënten; dit was ongeacht of patiënten wel of niet ART gebruikten. In de groep die ART gebruikte, was er wel een trend tot verbetering na lamotriginetherapie, dit was echter net niet significant. In enkele secundaire uitkomstmaten werd wel een significant effect van lamotrigine in deze subgroep gevonden (onder andere 'clinician global impression of change': NNT in ART-groep 3,4). De bijwerkingen vielen in dit onderzoek mee: NNH was 43 voor 'rash', 44 voor infecties, 106 voor misselijkheid, 64 voor diarree en 361 voor hoofdpijn; bijwerkingen die discontinueren van de therapie noodzakelijk maakten, kwamen in beide groepen vrijwel even vaak voor: NNH 81.

Conclusies

<p>Niveau 2</p>	<p>Er zijn tegenstrijdige gegevens over de effectiviteit van lamotrigine bij de behandeling van pijnlijke HIV-gerelateerde polyneuropathie.</p> <p>A2 <i>Simpson</i>⁵⁰ B <i>Simpson</i>⁴⁹</p>
<p>Niveau 3</p>	<p>Er zijn aanwijzingen voor een mogelijk effect van lamotrigine op pijn bij HIV-patiënten die dideoxynucleoside analoge ART gebruiken.</p> <p>A2 <i>Simpson</i>⁵⁰</p>

Overige overwegingen

Het is onduidelijk of lamotrigine een effect heeft; mocht dit het geval zijn, dan bestaat de indruk dat het vooral patiënten zijn die ook dideoxynucleoside (ddX) ART gebruiken die goed reageren op lamotrigine. Van ddX ART is het bekend dat het een polyneuropathie kan veroorzaken. Mogelijkerwijs reageert de door ddX ART geïnduceerde polyneuropathie beter dan de HIV-polyneuropathie. Ook met betrekking tot de hoeveelheid bijwerkingen bestaat een forse discrepantie tussen de twee beschikbare onderzoeken.

Aanbeveling

Bij de behandeling van een pijnlijke polyneuropathie bij HIV-geïnficeerde patiënten is lamotrigine bewezen effectief en het middel van eerste keus. Amitriptyline en carbamazepine zijn bewezen niet effectief in deze patiëntengroep. Op grond van de huidige literatuur zou lamotrigine kunnen worden overwogen bij de behandeling van patiënten met een pijnlijke HIV-gerelateerde polyneuropathie die ddX ART slikken en waarbij deze therapie mogelijk de oorzaak is van de polyneuropathie.

Algemene aanbevelingen

Diabetische polyneuropathie en overige polyneuropathieën:

Bij de diabetische polyneuropathieën is verreweg het meeste onderzoek gedaan, bij de overige polyneuropathieën het minst. Er is slechts één onderzoek bij alcoholische polyneuropathie en er zijn drie onderzoeken bij andere polyneuropathieën gevonden. Omdat er volgens die beperkte gegevens geen grote verschillen lijken te bestaan tussen de diabetische polyneuropathieën en de overige polyneuropathieën, is de werkgroep van mening dat de gegevens uit de diabetische polyneuropathieonderzoeken mogen worden geëxtrapoleerd naar alle andere polyneuropathieën, met uitzondering van de HIV-gerelateerde polyneuropathieën.

Bij patiënten met diabetes mellitus dient intensieve diabetescontrole ter preventie en als behandeling van een (pijnlijke) polyneuropathie te worden nagestreefd.

Er zijn veel medicijnen beschikbaar voor de symptomatische behandeling van een pijnlijke diabetische polyneuropathie. In *tabel 20* is de aanbevolen volgorde van behandeling weergegeven. De symptomatische behandeling van een pijnlijke polyneuropathie dient volgens een vast schema te worden uitgevoerd. Amitriptyline en carbamazepine zijn bewezen effectief en, ten tijde van de periode waarin dit literatuuronderzoek werd verricht, de middelen van eerste keus.

Deze volgorde is tot stand gekomen door de volgende factoren te wegen: werkzaamheid (NNT), bijwerkingen (NNH), patiëntvriendelijkheid (toedieningsweg, frequentie van inname, noodzaak tot labcontroles, enzovoort) en prijs. Het ophogen van de startdosering moet gebeuren bij onvoldoende pijnstilling.

Tabel 20 Aanbevolen volgorde van behandeling

	NNT	NNH 'minor'	NNH 'major'	Reken-eenheid*	Prijs per maand €	Opmerking
1 Amitriptyline	2	10	nb	25 mg/dag	1,25	1 dd
2 Carbamazepine	3	2	15	600 mg/dag	8,84	2-4 dd
3 Fenytoïne	2	10	nb	300 mg/dag	2,77	2 dd, labcontroles
4 Natriumvalproaat	2-3	30	nb	1.200 mg/dag	14,32	3 dd
5 Tramadol	2-4	2-5	7-8	300 mg/dag	32,90	2 dd (retardtablet)
6 Paroxetine	5	nb	nb	20 mg/dag	25,84	1 dd
7 Gabapentine	4	5	46	1.800 mg/dag	109,38	3 dd
8 Oxycodon CR	nb	2	5	60 mg/dag	116,46	2 dd
9 Lamotrigine	4	6	35 ¹	400 mg/dag	134,40	2 dd
10 Capsaïcinecrème	4-6	2	9	Tube 35 g	± 6,00	4 dd; wordt niet vergoed
11 TENS	2-4	-	-	Apparaat, 4 elektroden, elektrodepasta	± 150,00 ± 10,00 ± 20,00	30 min/dag, apparaat nodig
12 Clonazepam	nb	nb	nb	4 mg/dag	5,64	1-2 dd
13 Levodopa/carbidopa	nb	nb	nb	375 mg/dag	15,07	3 dd

nb = NNT of NNH niet bekend of niet te berekenen, meestal omdat dichotome gegevens (aantallen patiënten die verbeteren of verslechteren) in onderzoeken ontbreken; prijsgegevens uit Farmacotherapeutisch Kompas 2003.

* dit is niet de maximale dosering (zie 'aanbevolen doseringen')

Aanbevolen doseringen

Diabetische en overige polyneuropathieën:

1. Amitriptyline: start met 25 mg a.n., ophogen met 25 mg per keer tot een maximum van 75 tot 125 mg/dag. Bij ouderen heeft nortriptyline de voorkeur boven amitriptyline omdat het minder anticholinerge bijwerkingen heeft en minder aanleiding geeft tot orthostatische hypotensie; nortriptyline is 3,5 keer zo duur, derhalve zou bij ouderen ook carbamazepine als eerste keus kunnen worden overwogen. Indien bij ouderen wordt gestart met amitriptyline, heeft een startdosering van 10 mg a.n. de voorkeur.
2. Carbamazepine: start met 200 mg één- tot tweemaal per dag, geleidelijk verhogen tot 3-4 dd 200 mg. Bij ouderen voorzichtiger beginnen met 100 mg tweemaal per dag.
3. Fenytoïne: 150 mg tweemaal daags. Bloedspiegels zo nodig controleren om toxische spiegels (> 20 µg/ml) te voorkomen.
4. Natriumvalproaat: start met 3 dd 200 mg; na een week ophogen naar 3 dd 400 mg.
5. Tramadol: start 50-100 mg (retard) tweemaal per dag, ophogen tot max. 200 mg tweemaal per dag.
6. Paroxetine: start met 10 mg/dag bij het ontbijt, dosis ophogen met ten minste 2 weken tussenpozen tot maximaal 50 mg/dag; bij ouderen maximaal 40 mg/dag.
7. Gabapentine: start op dag 1 met 300 mg, dag 2 met 300 mg tweemaal daags, dag 3 met 300 mg driemaal daags; daarna geleidelijk verhogen tot maximaal 3.600 mg per dag in drie gelijke giften.
8. Oxycodon CR: start met 10 mg/dag, daarna per 3 dagen ophogen met 10 mg; dosering verdelen over twee giften per dag. Maximaal 2 dd 60 mg. Gemiddeld heeft 40 mg/dag ('range' 10-100 mg/dag) voldoende analgetisch effect.

9. Lamotrigine: start met 25 mg/dag gedurende 2 weken, daarna 2 dd 25 mg/dag gedurende 2 weken, daarna steeds per week ophogen naar 2 dd 50 mg/dag, 2 dd 100 mg/dag, 2dd 150 mg/dag en tot slot maximaal 2 dd 200 mg.
10. Capsaicinecrème: 4-maal daags aanbrengen op de pijnlijke huiddelen. Als monotherapie of als adjuvans bij amitriptyline.
11. Indien alle bovenstaande middelen onvoldoende effect geven, kan TENS 30 min. per dag, levodopa/carbidopa 3 daags 125 mg of clonazepam 4 mg 1-2-maal daags geprobeerd worden. Er is onvoldoende bewijs om hierin een volgorde aan te brengen. TENS wordt meestal geregeld via de pijnpoli. Aangezien plakelektroden met beperkt oppervlak op huidgebieden moeten worden geplakt, is TENS vooral goed toepasbaar indien er klachten zijn in min of meer circumscrippte huidgebieden.

HIV-neuropathie:

Voor de behandeling van pijnlijke symptomen in het kader van een HIV-gerelateerde neuropathie is maar één middel beschikbaar dat bewezen effectief is. Dit middel heeft tamelijk veel bijwerkingen.

1. Indien mogelijk wegnemen oorzaak (bijv. HIV-medicatie veranderen).
2. Lamotrigine in een dosering van 300 mg/dag; starten met 25 mg/dag gedurende 2 weken, daarna 50 mg/dag gedurende 2 weken. Verder per 1-2 weken verhogen tot een dosering van 300-400 mg/dag in 1 of 2 giften.

Literatuur

1. Boulton AJ, Levin S, Comstock J. A multicentre trial of the aldose-reductase inhibitor, tolrestat, in patients with symptomatic diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1990;33:431-7.
2. Macleod AF, Boulton AJ, Owens DR, Rooy P van, Gerven JM van, Macrury S, et al. A multicentre trial of the aldose-reductase inhibitor tolrestat, in patients with symptomatic diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Metab* 1992;18:14-20.
3. Ziegler D, Mayer P, Rathmann W, Gries FA. One-year treatment with the aldose reductase inhibitor ponalrestat, in diabetic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 1991;14:63-74.
4. Krentz AJ, Honigsberger L, Ellis SH, Hardman M, Natrass M. A 12-month randomized controlled study of the aldose reductase inhibitor ponalrestat in patients with chronic symptomatic diabetic neuropathy. *Diabet Med* 1992;9:463-8.
5. Florkowski CM, Rowe BR, Nightingale S, Harvey TC, Barnett AH. Clinical and neurophysiological studies of aldose reductase inhibitor ponalrestat in chronic symptomatic diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 1991;129:33.
6. Hotta N, Toyota T, Matsuoka K, Shigeta Y, Kikkawa R, Kaneko T, et al. Clinical efficacy of fidarestat, a novel aldose reductase inhibitor, for diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 2001;24:1776-82.
7. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Meissner HP, Lobisch M, Schutte K, et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant α -lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia* 1995;38:1425-33.
8. Reljanovic M, Reichel G, Rett K, Lobisch M, Schuette K, Moller W, et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the anti-oxidant thioctic acid (α -lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Free Radical Res* 1999;31:171-9.
9. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche H, Lobisch M, Schutte K, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the anti-oxidant α -lipoic acid. A 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). *Diabetes Care* 1999;22:1296-301.

10. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, Hermann R, Kozlova N, Litchy WJ, et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care* 2003;26:770-6.
11. Wiffen P. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000; Issue 3, 2000.
12. Rull JA, Quibrera R, Gonzalez-Millan H, Lozano Castaneda O. Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine (Tegretol): double blind crossover trial. *Diabetologica* 1969;5(4):215-8.
13. McQuay HJ, Carroll D, Jadad AR, Wiffen P, Moore A. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *BMJ* 1995;311:1047-52.
14. Collins SL, Moore A, McQuay HJ, Wiffen P. Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and post-herpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:449-58.
15. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999;83:389-400.
16. McCleane GJ. Intravenous infusion of phenytoin relieves neuropathic pain: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Anesth Analg* 1999;89:985-8.
17. Gomez-Perez FJ, Choza R, Rios JM, Reza A, Huerta E, Aguilar CA, et al. Nortriptyline-fluphenazine vs. carbamazepine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy. *Arch Med Res* 1996;27:525-9.
18. Kochar DK, Jain N, Agarwal RP, Srivastava T, Agarwal P, Gupta S. Sodium valproate in the management of painful neuropathy in type 2 diabetes – a randomized placebo controlled study. *Acta Neurol Scand* 2002;106:248-52.
19. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1831-6.
20. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, Moorhouse DF, Sahagian GA. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 1999;159:1931-7.
21. Eisenberg E, Lurie Y, Braker C, Daoud D, Ishay A. Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy. A randomized, controlled study. *Neurology* 2001;57:505-9.
22. Young RJ, Clarke BF. Pain relief in diabetic neuropathy: the effectiveness of imipramine and related drugs. *Diabet Med* 1985;2:363-6.
23. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996;68:217-27.
24. Vrethem M, Boivie J, Arngqvist H, Holmgren H, Lindstrom T, Thorell LH. A comparison of amitriptyline and maprotiline in the treatment of painful polyneuropathy in diabetics and nondiabetics. *Clin J Pain* 1997;13:313-23.
25. Biesbroeck R, Bril V, Hollander P, Kabadi U, Schwartz S, Singh SP, et al. A double-blind comparison of topical capsaicin and oral amitriptyline in painful diabetic neuropathy. *Adv Ther* 1995;12:111-20.
26. Kumar D, Alvaro MS, Julka IS, Marshall HJ. Diabetic peripheral neuropathy. Effectiveness of electrotherapy and amitriptyline for symptomatic relief. *Diabetes Care* 1998;21:1322-5.
27. Gomez-Perez FJ, Rull JA, Dies H, Rodriguez-Rivera JG, Gonzalez-Barranco J, Lozano-Castaneda O. Nortriptyline and fluphenazine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy. A double-blind cross-over study. *Pain* 1985;23:395-400.
28. Winkler G, Pal B, Nagybeganyi E, Ory I, Porochnavec M, Kempler P. Effectiveness of different benfotiamine dosage regimens in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Arzneimittelforschung* 1999;49:220-4.
29. Woelk H, Lehl S, Bitsch R, Köpcke W. Benfotiamine in treatment of alcoholic polyneuropathy: an 8-week randomized controlled study (BAP I Study). *Alcohol Alcoholism* 1998;33:631-8.
30. Zhang WY, Po ALW. The effectiveness of topically applied capsaicin. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46:517-22.

31. Anonymous. Treatment of painful diabetic neuropathy with topical capsaicin. A multicenter, double-blind, vehicle-controlled study. The Capsaicin Study Group. *Arch Intern Med* 1991;151:2225-9.
32. Zeigler D, Lynch SA, Muir J, Benjamin J, Max MB. Transdermal clonidine versus placebo in painful diabetic neuropathy. *Pain* 1992;48:403-8.
33. Ertas M, Sagduyu A, Arac N, Uludag B, Ertekin C. Use of levodopa to relieve pain from painful symmetrical diabetic polyneuropathy. *Pain* 1998;75:257-9.
34. Nelson KA, Park KM, Robinovitz E, Tsigos C, Max MB. High-dose oral dextromethorphan versus placebo in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. *Neurology* 1997;48:1212-8.
35. Sang CN, Booher S, Gilron I, Parada S, Max MB. Dextromethorphan and memantine in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. Efficacy and dose-response trials. *Anesthesiology* 2002;96:1053-61.
36. Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy. A randomized controlled trial. *Neurology* 2003;60:927-34.
37. Cohen SM, Mathews T. Pentoxifylline in the treatment of distal diabetic neuropathy. *Angiology* 1991;42:741-6.
38. Kishore-Kumar R, Schafer SC, Lawlor BA, Murphy DL, Max MB. Single doses of the serotonin agonists buspirone and m-chlorophenylpiperazine do not relieve neuropathic pain. *Pain* 1989;37:223-7.
39. Kumar D, Marshall HJ. Diabetic peripheral neuropathy: amelioration of pain with transcutaneous electrostimulation. *Diabetes Care* 1997;20:1702-5.
40. Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman S, Greene D, Raskin P, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998;50:1842-6.
41. Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, Smith T, Brosen K, Jensen TS. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999;83:85-90.
42. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Intern Med* 1995;122:561-8.
43. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
44. Boulton AJ, Drury J, Clarke B, Ward JD. Continuous subcutaneous insulin infusion in the management of painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1982;5:386-90.
45. Bertelsmann FW, Heimans JJ, Rooy JC van, Dankmeijer HF, Visser SL, Veen EA van der. Peripheral nerve function in patients with painful diabetic neuropathy treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 1337-41.
46. Shlay JC, Chaloner K, Max MB, Flaws B, Reichelderfer P, Wentworth D, et al. Acupuncture and amitriptyline for pain due to HIV-related peripheral neuropathy: a randomized controlled trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *JAMA* 1998;280:1590-5.
47. Kiebertz K, Simpson D, Yiannoutsos C, Max MB, Hall CD, Ellis RJ, et al. A randomized trial of amitriptyline and mexiletine for painful neuropathy in HIV infection. AIDS Clinical Trial Group 242 Protocol Team. *Neurology* 1998;51:1682-8.
48. Paice JA, Ferrans CE, Lashley FR, Shott S, Vizgirda V, Pitrak D. Topical capsaicin in the management of HIV-associated peripheral neuropathy. *J Pain Symptom Manage* 2000;19:45-52.
49. Simpson DM, Olney R, McArthur JC, Khan A, Godbold J, Ebel-Frommer K. A placebo-controlled trial of lamotrigine for painful HIV-associated neuropathy. *Neurology* 2000;54:2115-9.
50. Simpson DM, McArthur JC, Olney R, Clifford D, So Y, Ross D, et al. Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies. A placebo-controlled trial. *Neurology* 2003;60:1508-14.

Tabel 21 Overzicht gebruikte onderzoeken: diabetische en overige polyneuropathieën

Artikel	Mate van bewijs	Therapie	Controle	Opmerking	Aantal patiënten	Duur therapie	Duur follow-up	Effectmaat	Grootte effect ARB of (W)MD; (95%-BCI)	NNT	NNH
Aldosereductaseremmers											
Boulton et al., 1990 ¹	A2	Tolrestat 4 doseringen	Placebo	RCT	550 DPNP	52 weken	Idem	5-puntschaal pijn/paresthesieën	ARB: 0,07	15,2	12,6/-
Macleod et al., 1992 ²	A2	Tolrestat	Placebo	RCT	190 DPNP	24 weken	Idem	5-puntschaal pijn 5-puntschaal paresthesieën	-0,3; (-0,35 – -0,25) -0,4; (-0,43 – -0,37)	-	25,3/-
Ziegler et al., 1991 ³	A2	Ponalrestat	Placebo	RCT 2:1-randomisatie	60 DPNP 14 uitvallers	52 weken	Idem	VAS-pijn VAS-doof gevoel VAS-paresthesieën	-5; (-29,2-14,2) -15; (-33,6-3,6) -5; (-22,9-12,9)	-	∞/-
Krentz et al., 1992 ⁴	A2-B	Ponalrestat	Placebo	RCT	50 DPNP	52 weken	Idem	6-puntschaal pijn 6-puntschaal paresthesieën 6-puntschaal doof gevoel	Geen numerieke data mbt deze effectmaten beschikbaar	-	-
Florkowski et al., 1991 ⁵	B	Ponalrestat 2 doseringen	Placebo	RCT Blinding?	54 DPNP	24 weken	Idem	VAS-pijn VAS-doof gevoel VAS-paresthesieën	0,7; (-16,9-18,3) 1,5; (-15,4-18,9) -1,8; (-16,5-12,9)	-	∞/-
Hotta et al., 2001 ⁶	B	Fidarestat 1mg/dag	Placebo	RCT	279 DPNP 43 DPNP met pijn 87 uitvallers	52 weken	Idem	4-puntsschaal pijn	-0,85; (-1,448 – -0,25)	-	153
Alfa-liponzuur											
Ziegler et al., 1995 ⁷	B	Alfa-liponzuur 1.200, 600 en 100 mg i.v.	Placebo	RCT,	4 armen 328 DPNP	3 weken	idem	TSS HPAL	1200: -1,9; (-0,7- -3,1) 600: -2,4; (-1,12- -3,68) 100: -0,7; (-0,34- -1,74) 1200: 0,65; (0,23-1,07) 600: 0,95; (0,44-1,46)	ns 4 ns	9 39
(Reljanovic et al., 1999) ⁸	B	Alfa-liponzuur 1.200, 600 per os	Placebo	RCT	299 DPNP 234 uitvallers!	2 jaar	Idem	Geen relevante uitkomstmaten		-	-
Ziegler et al., 1999 ⁹	B	Alfa-liponzuur 600 mg i.v. plus 600 mg p.o.	Placebo	RCT, 3 armen	509 DPNP 25% uitvallers	3 weken i.v. daarna 6 maanden per os	Idem	TSS	0; (-0,67-0,67)	-	30
Ametov et al., 2003 ¹⁰	B	Alfa-liponzuur 600 mg i.v.	Placebo	RCT	120 DPNP	3 weken	Idem	TSS	3,89; (3,25-4,53)	-	30

Tabel 21 Vervolg Overzicht gebruikte onderzoeken: diabetische en overige polyneuropathieën

Artikel	Mate van bewijs	Therapie	Controle	Opmerking	Aantal patiënten	Duur therapie	Duur follow-up	Effectmaat	Grootte effect ARB of (W)MD; (95% CI)	NNT	NNH 'minor'/'major'
Anticonvulsiva (fenytoïne, carbamazepine, natriumvalproaat, gabapentine, lamotrigine, clonazepam)											
Wiffen, 2000 ¹¹ systematic review	A1	Carbamazepine Fenytoïne	Placebo Placebo	1 RCT c-o 1 RCT c-o	30 DPNP 40 DPNP	6 weken 5 weken	idem idem	≥ 50% pijnreductie	ARB: 0,30 ARB: 0,47	3 2	1,9/15 9,5
McQuay et al., 1995 ¹²	A1	1xfeny+1xcarb	Placebo	2 RCT's	70 DPNP	46 weken	idem		ARB: 0,40 Geen dichotome data	2,5	3,1/20
Collins et al., 2000 ¹³ systematic reviews met zelfde onderzoeken	A1	Fenytoïne 2xfenytoïne 2xfeny+1xcarb	Placebo Placebo Placebo	1 RCT c-o 2 RCT's 3 RCT's	12 DPNP 52 DPNP 82 DPNP					3	2/6 2,5/20
Sindrup et al., 1999 ¹⁴ systematic review	A2	Fenytoïne Fenytoïne	Placebo Placebo	1 RCT c-o 2 RCT's	40 DPNP 52 DPNP	6 weken	idem	≥ 50% pijnreductie	ARB: 0,47	2	9,5 2/6
Backonja et al., 1998 ¹⁸	A2	Gabapentine	Placebo	RCT	165 DPNP	8 weken	idem	VAS-pijnscore ≥ moderate pijnreductie	ARB: 0,27	3,8	5,3/46,3
McCleane, 1999 ¹⁵	B	Fenytoïne i.v.	Placebo	RCT c-o	3 DPNP	2 uur	7 dagen	'Overall' VAS- pijnscore	MD; (95%-BI) 1,11; (-0,57-2,79)	-	1/3,3
Gomez-Perez et al., 1996 ¹⁶	B	Carbamazepine	Nortriptyline + flufenazine	RCT c-o	16 DPNP	30 dagen	idem	VAS-pijnscore	Geen dichotome data Geen statistisch significant verschil tussen de twee armen	-	-3,2
Kocher et al., 2002 ¹⁷	A2	Natriumvalproaat 1.200 mg	Placebo	RCT	60 DPNP	1 maand	Idem	McGill-pijn-Q Pijnverlichting	-1,19; (-2,30- -0,08)	2,5	30
Morello et al., 1999 ¹⁹	B	Gabapentine	Amitriptyline	RCT c-o	28 DPNP	2 x 3 weken	7 weken	Global pijn schaal Pijn-'relief'-score	ARB: 0,14 MD; (95% CI) 0,13; (0,08-0,18)	-7	-13,5/-26,3
Eisenberg et al., 2001 ²⁰	A2	Lamotrigine	Placebo	RCT	59 DPNP	6 weken	Idem	5-punts pijnschaal ≥ 50% pijnreductie	1; (0,72-1,28)	4	6/351
Young et al., 1985 ¹⁵	D	Clonazepam bij een TCA	Nvt	Open onderzoek	80 D(P)NP	1-6 maanden	Idem	5-punts pijnschaal	2 van de 5 ptn significante pijnreductie	-	-

Tabel 21 Vervolg Overzicht gebruikte onderzoeken: diabetische en overige polyneuropathieën

Artikel	Mate van bewijs	Therapie	Controle	Opmerking	Aantal patiënten	Duur therapie	Duur follow-up	Effectmaat	Grootte effect ARB of (W)MD; (95% CI)	NNT	NNH 'minor'/'major'
Antidepressiva (amitriptyline, imipramine, desipramine, maprotiline, nortriptyline, flufenazine, fluoxetine, paroxetine)											
McQuay et al., 1996 ²²	A1	Allemaal	Placebo	13 RCT's	465 DPNP			≥ 50% pijnreductie	ARB: 0,33	3	2,8/19,1
Systematic review		Alle TCA's	Placebo	8 RCT's	287 DPNP				ARB: 0,32	3,2	12,8/13,4
		Amitriptyline	Placebo	1 RCT	58 DPNP				ARB: 0,48	2,1	9,7/∞
Collins et al., 2000 ¹³ systematic review met zelfde onderzoeken	A1	Desipramine	Placebo	2 RCT's	76 DPNP				ARB: 0,32	3,2	20/12,5
		Imipramine	Placebo	4 RCT's	117 DPNP				ARB: 0,27	3,7	1,4/10,7
		Fluoxetine	Placebo	1 RCT	92 DPNP				ARB: 0,07	15,3	∞/46
		Paroxetine	Placebo	1 RCT	40 DPNP				ARB: 0,29	5	-/∞
		TCA	Diazepam	2 RCT's	79 DPNP				ARB: 1,00	∞	
		Imipramine	Paroxetine	1 RCT	39 DPNP				ARB: 0,05	21,1	
		Amitriptyline	Desipramine	1 RCT	76 DPNP				ARB: 0,13	7,6	
Vrethem et al., 1997 ²³	A2	Amitriptyline	Maprotiline	Cross-over design	19 DPNP 18 OPNP	2x4 weken	9 weken	Tenminste 20% verbetering op de GPR	A+M vs Placebo ARB : 0,45 A vs M ARB : 0,24	2 4	2,3/14 57/37
Biesbroeck et al., 1995 ²⁴	A2	Amitriptyline	Capsaïcine-crème	RCT	235 DPNP	8 weken	Idem	PGE: 'at least better' VAS-pijn VAS-'relief'	ARB: 0,00 MD; (95% CI) 3; (2,2-3,8) 1,9; (0,94-2,86)	444	2,7
Kumar et al., 1998 ²⁵	A2	Amitriptyline en TENS	Amitriptyline en sham	RCT	26 DPNP	20 weken	Idem	5-punts pijnschaal volledig pijnvrij	ARB: 0,30 ARB: 0,25	3,3 4,1	∞/∞ ∞/∞
Morello et al., 1999 ¹⁹	B	Amitriptyline	Gabapentine	RCT c-o	28 DPNP	2 x 3 weken	7 weken	'Global' pijnschaal Pijn-'relief'-score	ARB: 0,14 MD; (95%-BI) 0,13; (0,08-0,18)	7	13,5/26,3
Gomez-Perez et al., 1985 ²⁶	B	Nortriptyline en flufenazine	Placebo	RCT c-o	24 DPNP 6 dropouts	1 maand	Idem	VAS-pijnscore VAS score voor paresthesie	ARB: 0,61 ARB: 0,56	1,6 1,8	1,4/∞
Gomez-Perez et al., 1996 ¹⁶	B	Nortriptyline + flufenazine	Carbamazepine	RCT c-o	16 DPNP	30 dagen	Idem	VAS-pijnscore	Geen dichotome data Geen statistisch significant verschil tussen de twee armen	-	3,2

Tabel 21 Vervolg Overzicht gebruikte onderzoeken: diabetische en overige polyneuropathieën

Artikel	Mate van bewijs	Therapie	Controle	Opmerking	Aantal patiënten	Duur therapie	Duur follow-up	Effectmaat	Grootte effect ARB of (W)MD; (95% CI)	NNT	NNH
Benfothiamine											
Winkler et al., 1999 ²⁷	C	Vit-B combi-preparaat hoog en medium dosering	Vit-B1 gewoon	Open onderzoek 3 armen	36 DPNP	6 weken	Idem	VAS-pijnschaal	Geen getallen extraheerbaar	-	-
Woelk et al., 1998 ²⁸	B	Benfothiamine of benfothiamineplus	Placebo	RCT 3 armen	104 alcohol-PNP 20 uitvallers	8 weken	Idem	McGill-pijnvragenlijst; Aantal pijnvrij		4,3 ns	Geen bijwerkingen
Capsaïcine											
Zhang et al., 1994 ²⁹	A1	Capsaïcine-crème	Placebo	4 RCT's	309 DPNP	4 tot 8 weken	Idem	PGE	ARB: 0,24 OR 2,74; (1,73-4,32)	4	Geen gegevens
Anonymous, 1991 ³⁰	A2	Capsaïcine-crème 4dd	Placebo creme	RCT	277 DPNP	8 weken	Idem	PGE VAS-pijn VAS-'relief'	ARB: 0,16 ARB: 0,10 ARB: 0,13	6 10 8	2,1/8,6
Biesbroeck et al., 1995 ²⁴	A2	Capsaïcine-crème 4dd	Amitriptyline	RCT	235 DPNP	8 weken	idem	PGE VAS-pijn VAS-'relief'	PGE ARB: 0,00 MD 3; (2,2-3,8) MD 1,9; (0,94-2,86)	444	2,7
Clonidine											
Zeigler et al., 1992 ³¹	B	Transdermale clonidine	Placebo-pleisters	RCT c-o	27 DPNP	2 x 6 weken	Idem	GPS (MD > 0,35) GPR	MD; (95%-BI) 0,14; (0,09-0,19) ARB: 0,21	5	4-27/∞
Levodopa											
Ertas et al., 1998 ³²	B	Levodopa	Placebo	CCT, geen randomisatie	25 DPNP	4 weken	Idem	VAS-pijn	MD; (95% CI) 2,2 ; (0,55-3,89)	-	∞/∞

Tabel 21 Vervolg Overzicht gebruikte onderzoeken: diabetische en overige polyneuropathieën

Artikel	Mate van bewijs	Therapie	Controle	Opmerking	Aantal patiënten	Duur therapie	Duur follow-up	Effectmaat	Grootte effect ARB of (W)MD; (95%-BI)	NNT	NNH
'Low-affinity'-NMDA-kanaalblokker (dextromethorfan, memantine)											
Nelson et al., 1997 ³³	B	Dextromethorfan	Placebo	RCT c-o	14 DPNP	2 x 6 weken	Idem	GPS (MD > 0,35) GPR	MD; (95%-BI) 1,4; (0,54-2,21) ARB: 0,54	1,9	1/1,3
Sang et al., 2002 ³⁴	B	Dextromethorfan Memantine	Placebo	RCT c-o	23 DPNP	3 x 9 weken	Idem	GPS	Dextro vs placebo -1,9; (-4,92-1,12) Memantine vs Placebo -0,2; (-3,5-3,10)	nb	4 4
Oxycodon CR											
Gimbel et al., 2003 ³⁵	A2	Oxycodon CR	Placebo	RCT	159 DPNP	6 weken	Idem	11-punts pijnschaal	-1,2; (-2,04 - -0,36)	-	2/5
Pentoxifylline											
Cohen et al., 1991 ³⁶	A2	Pentoxifylline	Placebo	RCT	40 DPNP	6 maanden	Idem	VAS-pijn VAS-'relief'	0,6; (-3,78-4,98) 1,9; (-3,47-7,27)	-	-
Serotonineagonist buspiron											
Kishore-Kumar et al., 1989 ³⁷	B	Buspiron MCPD	Placebo	RCT c-o 3x 'Washout' 24 uur	6 DPNP 3 OPNP	Eenmalige gift	6 uur	VAS-'relief' bus. VAS-'relief' mCPP	2,0; (-6,72-10,7) 2,4; (-7,18-11,98)	-	2,9/- 1,7/-
TENS											
Kumar et al., 1997 ³⁸	B	TENS	Sham-behandeling	RCT	31 DPNP enkelblind	4 weken	Idem	6-punts pijnschaal	ARB: 0,45 1,19; (1,04-1,34)	2,2	∞/∞
Kumar et al., 1998 ²⁵	A2	Amitriptyline en TENS	Amitriptyline en sham	RCT	26 DPNP	20 weken	Idem	5-punts pijnschaal volledig pijnvrij	ARB: 0,30 ARB: 0,25	3,3 4,1	∞/∞ ∞/∞
Tramadol											
Harati et al., 1998 ³⁹	A2	Tramadol	Placebo	RCT	131 DPNP	42 dagen	Idem	PIRS PRRS MOS	0,8; (0,52-1,08) 1,2; (0,64-1,76) 12,9; (5,18-20,6)	1,9	5,0/8,1
Sindrup et al., 1999 ⁴⁰	A2	Tramadol	Placebo	RCT c-o	15 DPNP 30 OPNP	2 x 4 weken 1 week washout		> 50% pijnreductie 10-punts pijnscore	ARB: 0,23 1,68; (0,65-2,72)	4,3	2,1/6,8

Tabel 21 Vervolg Overzicht gebruikte onderzoeken: diabetische en overige polyneuropathieën

Artikel	Mate van bewijs	Therapie	Controle	Opmerking	Aantal patiënten	Duur therapie	Duur follow-up	Effectmaat	Grootte effect ARB of (W)MD; (95%-BI)	NNT	NNH
Intensieve diabetestherapie											
The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1995 ⁴¹	A2	Intensieve insuline-therapie	Conventionele insuline-therapie	RCT	1.441 DM 92 DPNP	3-9 jaar	Idem	Bevestigde klinische PNP	ARB prim cohort: 0,08 ARB sec cohort: 0,09 ARB PNP subgrp: 0,14	12,1 10,6 7	- - -
UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998 ⁴²	A2	Intensieve bloedglucose-therapie	Conventionele therapie	RCT	3.867 DM	3 -15 jaar	Idem	Afwezige APR's Biothesiometer >25	Geen verschil ARB: 0,20	∞ 4,9	- -
Boulton et al., 1982 ⁴³	C	Continue s.c. insuline	nvt	Open, geen controles	9 DPNP	4 maanden	Idem	VAS-pijn	nvt	-	-
Bertelsmann et al., 1987 ⁴⁴	C	Continue s.c. insuline	nvt	Open, geen controles	15 DPNP	12 maanden	idem	VAS-pijn	nvt	-	-

ARB = absolute risicoreductie; MD+95%-BI = mean difference met 95%-betrouwbaarheidsinterval; NNT = number needed to treat; NNH = number needed to harm; OR= odds ratio; DPNP = diabetische polyneuropathie; OPNP = overige polyneuropathieën; VAS = visueel analoge schaal; GPS= Gracely pain score; GPR = global pain relief; PGE = Physician global evaluation; PIRS = pain intensity rating scale; PRRS = pain relief rating scale; MOS = medical outcome study measures on daily activities and sleep; TSS = total symptom score (pijn, brandigheid, paresthesieën, doof gevoel; HPAL = Hamburg pain adjective list; ns = niet significant.

Tabel 22 Overzicht gebruikte onderzoeken: HIV-gerelateerde polyneuropathie

Artikel	Mate van bewijs	Therapie	Controle	Opmerking	Aantal patiënten	Duur therapie	Duur follow-up	Effectmaat	Grootte effect ARB of (W)MD; (95%-BI)	NNT	NNH 'minor'/'major'
Shlay et al., 1998 ⁴⁵	A2	Acupunctuur (SAR)	Controlepunten (CP) of amitriptyline (A) of placebo (P)	2 x 2 factorial design	125	14 weken	6 weken 14 weken	'Global pain relief'	ARB: SAR-CP 0,01 A-P 0,04 SAR-CP 0,09 A-P -0,04	115 24 11 -23	niet vermeld
Simpson et al., 2000 ⁴⁸	B	Lamotrigine	Placebo	7 weken titratie	42	14 weken	Idem	'Gracely pain scale'	MD; (95% CI) 0,37; (0,46-0,28)		3,3
Simpson et al., 2003 ⁴⁹	A2	Lamotrigine	Placebo	7 weken titratie	227	12 weken	Idem	CGIC	ART non-ART	3,4 ns	43/81
Kieburz et al., 1998 ⁴⁶	A2	Mexiletine	Amitriptyline of placebo	3 parallele groepen	145; veel uitvallers	8 weken	idem	'Global assessment of pain relief'	ARB: A-P 0,09 M-P 0,01 A-M 0,08	11 108 12	4,9/22,3 3,0/15,9 7,6/55,2
Paice et al., 2000 ⁴⁷	B	Capsaïcine	Placebo crème		26; 12 uitvallers!	4 weken	idem	'Brief Pain inventory'	MD; (95%-BI) -2,4; (0,18-4,62)	nb	nb/2,2

ARB = absolute risk benefit; (W)MD+95%-BI= (weighed) mean difference met 95%-betrouwbaarheidsinterval; NNT = number needed to treat; NNH = number needed to harm; VAS = visueel analoge schaal; GPR = global pain relief; CGIC = clinician global impression of change; nb = niet bekend, meestal omdat er onvoldoende dichotome data zijn om deze getallen te berekenen.

Hoofdstuk 8

Stroomdiagram

8.1 Algemeen

Het stroomdiagram moet als richtlijn voor de diagnostiek naar de oorzaak van een polyneuropathie worden gezien. Met nadruk wordt erop gewezen dat van het stroomschema kan worden afgeweken indien daar goede argumenten voor zijn. In *tabel 23, Alarmsymptomen*, wordt een aantal belangrijke oorzaken van bijvoorbeeld een pijnlijke polyneuropathie genoemd. Tevens worden er diagnostische testen genoemd om de oorzaak van een bepaalde polyneuropathie waarschijnlijker te maken of aan te tonen. Er wordt met nadruk op gewezen dat deze tabel niet compleet is en dat er soms ook andere diagnostische mogelijkheden zijn. Wij adviseren om – met name uit oogpunt van kostenbesparing en ‘efficiency’ – terughoudend te zijn met het aanvragen van uitgebreide diagnostiek en zich hierbij in belangrijke mate te laten leiden door de anamnese en de bevindingen bij het klinisch neurologisch en intern onderzoek.

Het direct aanvragen van uitgebreid laboratoriumonderzoek bij iedere patiënt met een polyneuropathie heeft waarschijnlijk geen diagnostische meerwaarde en geeft een toename van de kosten. Het kan bovendien vertragend werken omdat eerst de resultaten van al het aangevraagde onderzoek moeten worden afgewacht alvorens een (veelvoorkomende) oorzaak van polyneuropathie kan worden vastgesteld. Met behulp van het stroomdiagram kan de oorzaak van de polyneuropathie bij het merendeel van de patiënten worden achterhaald in maximaal twee polikliniekbezoeken (zie kaders aan de rechterzijde van het stroomdiagram).

8.2 Aanwijzingen voor het gebruik van het stroomdiagram

- In de verschillende blokken van het diagram wordt verwezen naar de hoofdstukken van de richtlijn ‘Polyneuropathie’ waarin het betreffende item wordt besproken: veelvoorkomende oorzaken van polyneuropathie (*hoofdstuk 2*), klinische diagnose polyneuropathie (*hoofdstuk 3*), EMG: standaardonderzoek en specifieke vraagstelling (*hoofdstuk 4*), kliniek en beloop van veelvoorkomende polyneuropathieën (*hoofdstuk 5*), mogelijkheid van een dunnevezelneuropathie (*hoofdstuk 6*), behandeling van pijnlijke polyneuropathie (*hoofdstuk 7*).
- De stappen in het schema, alsmede suggesties voor laboratoriumonderzoek zijn voor een belangrijk gedeelte tot stand gekomen op basis van ‘expert-opinions’. De waarde van het stroomdiagram moet nu in de praktijk worden getoetst.
- Enkele malen wordt de overweging gegeven om te overleggen, of om de patiënt te verwijzen naar een neuromusculair centrum. Dit kan zowel voor gecompliceerde klinische diagnostiek, een EMG met specifieke vraagstelling, ander aanvullend laboratoriumonderzoek als voor therapie (adviezen) zijn.

- In het stroomdiagram wordt onderscheid gemaakt tussen patiënten met een acute polyneuropathie (korter dan zes weken bestaand) en patiënten met een chronische polyneuropathie. Dit is gedaan omdat de differentiële diagnostiek van acute polyneuropathieën in het algemeen eenvoudiger is, maar wel sneller moet verlopen dan bij een chronische polyneuropathie.
- Er wordt een groep patiënten onderscheiden die zogenoemde alarmsymptomen hebben. Indien een patiënt zo'n symptoom heeft, dan moet men erop bedacht zijn dat vaak meer gerichte diagnostiek moet worden verricht. In sommige gevallen is het noodzakelijk om het tempo van de diagnostiek te bespoedigen. Een voorbeeld is een patiënt met een diabetische polyneuropathie die plotseling snel progressief krachtsverlies ontwikkelt (hetgeen een afwijkend beloop is van wat normaliter kan worden verwacht). Deze alarmsymptomen worden apart besproken.
Er is tevens een tabel met diverse oorzaken van alarmsymptomen toegevoegd (*tabel 24*). In deze tabel worden suggesties gedaan voor het gericht aanvragen van aanvullend laboratoriumonderzoek. **Met nadruk wordt er op gewezen dat deze lijst niet compleet is.** Zo zal er in sommige gevallen bijvoorbeeld uitgebreidere diagnostiek moeten worden verricht als er een reële verdenking is op een bepaalde vorm van vasculitis.
- Enkele items die van belang zijn bij het zoeken naar een oorzaak voor veelvoorkomende chronische polyneuropathieën – zoals: ‘wanneer is er sprake van een verhoogd glucose?’ – worden in *paragraaf 8.3* apart besproken.

8.3 Wanneer is er sprake van diabetes, chronisch alcoholisme of een polyneuropathie door nierfalen?

8.3.1 Een verhoogd glucose

Het is belangrijk een onderscheid te maken tussen nuchter en niet-nuchter glucose.

De diagnose diabetes wordt gesteld bij een nuchter glucose > 6,9 mmol/l, of bij een niet-nuchter glucose van > 11,0 mmol/l.

Let op: bij een vingerprik is er sprake van een verhoogd nuchter glucose bij een waarde van > 6,0 mmol/l. In de praktijk zal er in het ziekenhuis tijdens de diagnostische fase een vene-punctie worden gedaan.

De volgende waarden zijn van praktisch belang:

- Niet-nuchter glucose < 6,9 mmol/l: geen diabetes.
- Niet-nuchter glucose 6,9-11,0 mmol/l: opnieuw bepalen als patiënt nuchter is.
- Niet-nuchter glucose > 11,0 mmol/l: diabetes.

Literatuur

Nederlands Huisartsen Genootschap. Richtlijn Diabetes mellitus, 1999 (www.nhg.artsennet.nl).

8.3.2 Alcoholmisbruik en polyneuropathie

Bij welke hoeveelheden alcohol en duur van alcoholmisbruik er een polyneuropathie ontstaat, is niet goed bekend.¹

Het Trimbos Instituut maakt onderscheid in 'geregeld' en in 'zwaar drinken'. *Geregeld drinken*: gebruik per week van gemiddeld meer dan 14 glazen alcohol voor vrouwen en meer dan 21 glazen voor mannen. *Zwaar drinken*: gemiddeld meer dan 35 glazen voor vrouwen en meer dan 50 glazen voor mannen per week.²

Of een polyneuropathie ontstaat bij het gebruik van minimaal vijf tot zeven glazen per dag gedurende enkele jaren ('zwaar drinken'), is voor zover bekend niet goed uitgezocht.

Literatuur

1. Mendell JR, Kissel JT, Cornblath DR. Diagnosis and management of peripheral nerve disorders. New York: Oxford University Press, 2001.
2. <http://www.trimbos.nl>.

8.3.3 Polyneuropathie bij nierfalen/uremische polyneuropathie

Een polyneuropathie bij nierfalen treedt op bij een creatinewaarde > 400-500 micromol/l. Dit komt overeen met een creatinineklaring van ongeveer 10-12 ml/min.¹ De creatinineklaring kan met de formule volgens Cockcroft worden benaderd:²

creatinineklaring in ml/min serum = $(140 - \text{leeftijd}) \times \text{gewicht in kg} / \text{creat (micromol/l)}$; voor mannen moet deze waarde vermenigvuldigd worden met 1,2.

Het is onwaarschijnlijk dat een patiënt die niet bekend is met nierfalen, een polyneuropathie op basis van nierfalen/uremie heeft.

Literatuur

1. Mendell JR, Kissel JT, Cornblath DR. Diagnosis and management of peripheral nerve disorders. New York: Oxford University Press, 2001.
2. Davison AM, et al. Oxford textbook of clinical nephrology. 2nd ed. New York: Oxford Medical Publications, 1998, vol. 3, 2002-2003.

Tabel 23 Alarmsymptomen**Pijn: Afwijkend in ernst, locatie en duur**

Ernstig pijnlijke polyneuropathie (soms multipele mononeuropathie) die sedert enige dagen, weken, of maximaal enkele maanden bestaat. Nadrukkelijk wordt hier niet de veelal chronische, distaal gelokaliseerde pijnlijke polyneuropathie bedoeld, zoals onder andere bij een diabetische polyneuropathie kan voorkomen.

Asymmetrie

Duidelijke asymmetrie bij neurologisch onderzoek zoals met name kan voorkomen bij patiënten met een multifocale motorische neuropathie of een (multipele) mononeuropathie (voorheen ook wel 'mononeuritis multiplex' genoemd).

Puur motorisch

Uitsluitend krachtsverlies zonder sensibele afwijkingen bij neurologisch onderzoek. Differentiaaldiagnostisch moet dan onder andere aan een aandoening van motorische voorhoorncellen of een (distale) myopathie worden gedacht.

Puur sensibel

Uitsluitend sensibiliteitsstoornissen bij anamnese en neurologisch onderzoek. Denk met name aan sensibele neuropathie alsmede aan een dunnevezelneuropathie. Zie verder ook *hoofdstuk 6*.

Snelle progressie

Onder snelle progressie wordt verstaan: klachten en bevindingen die verergeren in dagen tot maximaal zes weken.

Autonome stoornissen

Duidelijk autonome klachten en verschijnselen bij anamnese of neurologisch onderzoek. Voorbeelden zijn orthostatische hypotensie, hartritme stoornissen, diarree en potentiële stoornissen.

Tabel 24 Enkele aandoeningen die een van de alarmsymptomen kunnen geven en suggesties voor aanvullend laboratoriumonderzoek

- Met nadruk wordt vermeld dat deze lijst niet compleet is.
- Er wordt geadviseerd om terughoudend te zijn bij het aanvragen van uitgebreid aanvullend onderzoek.
- In voorkomende gevallen kan ander aanvullend laboratoriumonderzoek geïndiceerd zijn.
- De keuze in het aanvragen van laboratoriumonderzoek wordt in zeer belangrijke mate gestuurd door de anamnese en het klinisch neurologisch en intern onderzoek.

Pijn	Aanvullend onderzoek
Vasculitis	ANA, ANCA (SS-A, SS-B, reumafactoren, HBsAg)
Intoxicatie (alcohol, arseen, thallium, thalidomide)	Bloedspiegel, leverfuncties
Diabetes	Glucose
Diabetische amyotrofie (proximale diabetische neuropathie)	Glucose
HIV	HIV
Sarcoïdose	Di-hydroxy vit D, ACE, X-thorax
Neuroborreliose	<i>Borrelia burgdorferi</i>
Sjögren	SS-A, SS-B (z.n. uitbreiden)
Porfyrie	Porfobilinogeen (PBG), d-ALA (in urine) of ALA-dehydratase (bloed)
Amyloidose	Onderzoek op systeemziekte (als niet-hereditair)
Overige (bijv. hereditair: HSN 1, Fabry)	

Denk aan dd:

Leptomeningeale metastasering

Asymmetrie

Vasculitis	ANA, ANCA, (SS-A, SS-B, reumafactoren, HBsAg)
Multifocale motorische neuropathie (MMN)	GM1-antistoffen
Hereditaire drukneuropathie (HNLPP)	DNA (deletie chromosoom 17p)
Sensibele neuronopathie	Anti-Hu, CT-thorax
Multifocaal demyeliniserende neuropathie (variant CIDP)	LP (eiwit, cellen)
Lues	Luesreacties
Sarcoïdose	Dihydroxy vit D, ACE, X-thorax
Amyloïdose	Onderzoek op systeemziekte (als niet-hereditair)
Lepra	Serologie, huidbiopt

Denk aan dd:

'Entrapment'-neuropathie, plexopathie

Puur motorisch

Motorische GBS (AMAN)	GM1-antistoffen, LP (eiwit, cellen)
Multifocale motorische neuropathie (MMN)	GM1-antistoffen
Thyreotoxicoze	TSH
Hyperparathyreoïdie	Calcium, fosfaat
Toxisch (lood, dapson, nitrofurantoïne)	Serologie (zo nodig)
Porfyrie	Porfobilinogeen (PBG), d-ALA (in urine) of ALA-dehydratase (bloed)
Neuroborreliose	<i>Borrelia burgdorferi</i>

Denk aan dd:

Spinale spieratrofie, myasthenia gravis,
Lambert-Eaton myastheen syndroom,
botulisme, spierziekte, polio

Puur sensibel

Chemotherapie (cisplatinum, pyridoxine, thalidomide)	-
Paraproteïne (IgM-MGUS)	Anti-MAG
Sjögren	SS-A, SS-B (z.n. uitbreiden)
HIV	HIV
Paraneoplastisch sensibele neuronopathie	anti-Hu, CT-thorax
Vitamine E-deficiëntie	Vitamine E
Idiopathische sensibele neuropathie	-
Indien hereditair: HSAN	-
Dunnevezelneuropathie (zie <i>hoofdstuk 6</i>)	
Friedreichse ataxie	Frataxine-gen

Snelle progressie

(Sub)acut GBS, Miller-Fisher syndroom (MFS), CIDP	LP (eiwit, cellen); GQ1b (bij MFS)
Vasculitis	ANA, ANCA, (SS-A, SS-B, Reumafactoren, HBsAg)
Paraneoplastisch	Anti-Hu, CT-thorax
Maligne ontanding paraproteïne bij MGUS	IgG/IgM/IgA (overleg hematoloog)
Neuroborreliose	<i>Borrelia burgdorferi</i>
Porfyrie	Porfobilinogeen (PBG), d-ALA (in urine) of ALA-dehydratase (bloed)
intoxicatie (thallium, organofosfaat, arseen)	spiegels

Denk aan dd:

Myelopathie

Leptomeningeale metastasering

Myasthenia gravis

Hypofosfatemie

Hypermagnesiëmie

(Poly)myositis

Autonome stoornissen

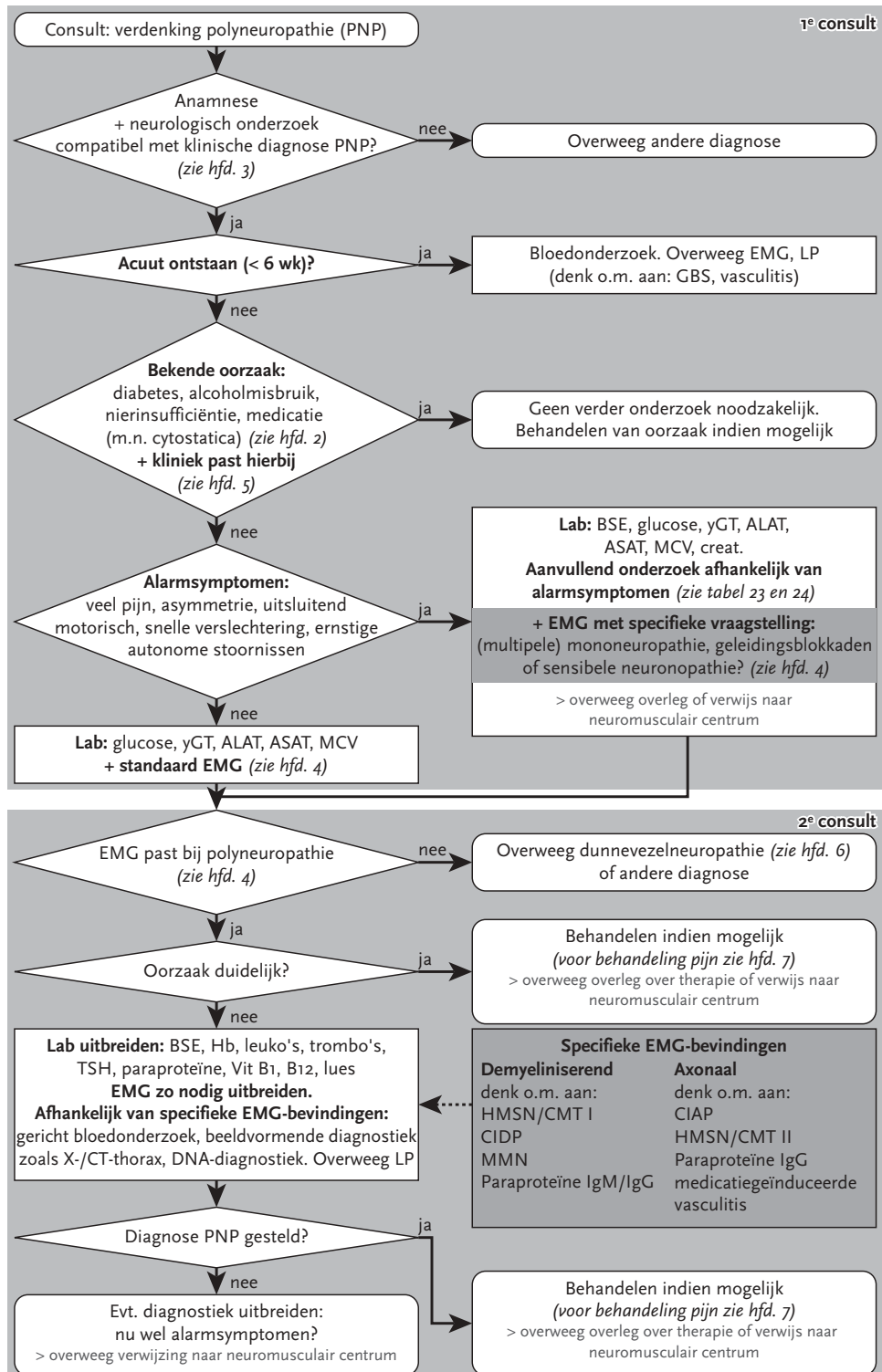
Diabetes mellitus	Glucose
Alcohol	Leverfuncties
Amyloidose	Onderzoek op systeemziekte (als niet-hereditair)
Paraneoplastisch	Neuronale antistoffen, CT-thorax
GBS	LP (eiwit, cellen)
Sjögren	SS-A, SS-B (zn uitbreiden)
Vasculitis	ANA, ANCA, (SS-A, SS-B, reumafactoren, HBsAg)
Porfyrie	Porfobilinogeen (PBG), d-ALA (in urine) of ALA-dehydratase (bloed)
Infectie (HIV, lepra)	HIV; serologie, huidbiopt (lepra)
Intoxicatie (arsen, kwik, acrylamide)	Spiegels
Hereditair (HSAN)	-
Idiopathische sensibele neuropathie	-

Denk aan dd:

Botulisme

Lambert-Eaton myastheen syndroom

Stroomdiagram diagnostiek polyneuropathie



Bijlage 1

Gebruikte afkortingen

ADL	activiteiten van het dagelijks leven
AMNS	afwijkende n. medianus-SNAP, normale n. suralis-SNAP
ARB	absolute risk benefit
CIAP	chronische idiopathische axonale polyneuropathie
CIDP	chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie
CMAP	compound muscle action potential
CMT	Charcot-Marie-Tooth
DML	distale motore latentietijd
DVN	dunnevezelneuropathie
EMG	elektromyografie
GBS	Guillain-Barré syndroom
GPR	global pain relief
GPS	Gracely pain score
HAART	highly active antiretroviral therapy
HPAL	Hamburg pain adjective list
HMSN	hereditary motor and sensory neuropathy
LLN	lower limit of normal
LR	likelihood ratio
MCV	motor conduction velocity
MGUS	monoclonal gammopathy of undetermined significance
MMN	multifocale motore neuropathie
MOS	medical outcome study measures on daily activities and sleep
NIS	neuropathy impairment score
NNH	number needed to harm (indien er twee getallen achterstaan is het eerste voor 'minor' en het tweede voor 'major' harm)
NNT	number needed to treat
PGE	physician global evaluation
PIRS	pain intensity rating scale
PNP	polyneuropathie
PRRS	pain relief rating scale
QSART	quantitative sudomotor axon reflex test
QST	quantitative sensory test
RCT	randomised controlled trial
SNAP	sensory nerve action potential
SSRI	selectieve serotonine re-uptake inhibitor

TCA	tricyclisch antidepressivum
TENS	transcutane elektrische zenuwstimulatie
TLI	terminal latency index
TSS	total symptom score: score van pijn, branderigheid, paresthesieën, doof gevoel
ULN	upper limit of normal
VAS	visueel analoge schaal