

5

10

15

20

25

30

INITIATIEF

35 Nederlandse Vereniging voor Neurologie

IN SAMENWERKING MET

Vereniging Spierziekten Nederland

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING

45 De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Conceptrichtlijn Polyneuropathie

Colofon

CONCEPTRICHTLIJN POLYNEUROPATHIE

© 2018

5 Nederlandse Vereniging voor Neurologie
Mercatorlaan 1200, 3528 BL Utrecht
088-5001900
vereniging@neurologie.nl
www.neurologie.nl

10

15

20

25

30

35

40

Alle rechten voorbehouden.

45 Uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever mag de tekst uit deze
publicatie 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. 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.

50

Inhoudsopgave

	Samenstelling van de werkgroep.....	4
	Samenvatting.....	5
5	Algemene inleiding	6
	Verantwoording.....	9
	Module 1 Anamnese en neurologisch onderzoek	16
	Bijlagen bij module 1 Anamnese en neurologisch onderzoek	24
	Module 2 Alarmsymptomen.....	38
10	Bijlagen module 2 Alarmsymptomen	42
	Module 3 Diagnostiek polyneuropathie.....	45
	Bijlagen module 3 Diagnostiek polyneuropathie	54
	Module 4 Wat is de waarde van het EMG bij verdenking op een polyneuropathie?	70
	Module 4a Indicatie EMG	70
15	Bijlagen module 4a Indicatie EMG.....	74
	Module 4b Criteria waaraan een EMG moet voldoen	82
	Bijlagen module 4b Criteria waaraan een EMG moet voldoen	87
	Module 4c Onderscheid EMG demyeliniserende polyneuropathie.....	95
	Bijlagen module 4c Onderscheid EMG demyeliniserende polyneuropathie	107
20	Module 5 Identificatie behandelbare polyneuropathieën met echo	134
	Bijlagen module 5 Identificatie behandelbare polyneuropathieën met echo	147
	Module 6 Behandeling	162
	Bijlagen module 6 Behandeling.....	181
	Module 7 Dunnevezelneuropathie	183
25	Bijlagen module 7 Dunnevezelneuropathie	192
	Module 8 Organisatie van Zorg.....	195
	Bijlagen module 8 Organisatie van Zorg	199
	Bijlage 1 Stroomdiagram Diagnostiek Polyneuropathie	201
	Bijlage 2 Kennislacunes	202
30	Bijlage 3 Notulen Invitational Conference richtlijn Polyneuropathie	204

Samenstelling van de werkgroep

- 5 Voor het ontwikkelen van de richtlijn is een werkgroep ingesteld, bestaande uit neurologen, AIOS neurologie en een patiëntenvertegenwoordiger (zie de samenstelling van de werkgroep).

Werkgroep

- Dr. N.C. (Nicolette) Notermans, neuroloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht, NVN (voorzitter)
- 10 • C. (Charlotte) van Esch, MSc, medewerker kwaliteit van zorg, Spierziekten Nederland
- Dr. C. (Camiel) Verhamme, neuroloog, Academisch Medisch Centrum Amsterdam, NVN
- Prof. dr. P.A. (Pieter) van Doorn, neuroloog, Erasmus MC Rotterdam, NVN
- 15 • Prof. dr. C.G. (Karin) Faber, neuroloog, Maastricht UMC+, NVN
- Drs. X.L. (Xenia) Stalpers, neuroloog, Máxima Medisch Centrum, Eindhoven/Veldhoven, NVN
- Dr. M. (Marijke) Eurelings, neuroloog, Spaarnegasthuis Haarlem/Hoofddorp, NVN
- Dr. F. (Filip) Eftimov, neuroloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, NVN
- 20 • Dr. A.F.J.E. (Alexander) Vrancken, neuroloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht, persoonlijke titel
- Dr. I.W.M. (Inge) van Uden, AIOS neurologie, Radboud Universitair Medisch Centrum Nijmegen, NVN
- K. (Karlien) Mul, AIOS neurologie, Radboud Universitair Medisch Centrum Nijmegen, NVN
- 25 • I.J.T. (Ingrid) Herraets, AIOS neurologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, NVN

Met dank aan:

- 30 • Dr. H.S. (Stephan) Goedee, neuroloog en klinisch neurofysioloog, UMC Utrecht

Samenvatting

- Onderstaande is een samenvatting van de belangrijkste aanbevelingen uit de multidisciplinaire evidence-based klinische richtlijn Polyneuropathie. In deze
- 5 samenvatting ontbreken het wetenschappelijk bewijs en de overwegingen die tot de aanbevelingen geleid hebben. Lezers van deze samenvatting worden voor deze informatie verwezen naar de volledige richtlijn. Deze samenvatting van aanbevelingen staat niet op zichzelf. Bij medische besluitvorming dient rekening te worden gehouden met de omstandigheden en voorkeuren van de patiënt. Behandeling en procedures met
- 10 betrekking tot de individuele patiënt berusten op wederzijdse communicatie tussen patiënt, arts en andere zorgverleners.

De samenvatting volgt na de commentaarfase.

Algemene inleiding

1.1 Aanleiding voor het maken van de richtlijn

Polyneuropathie is de meest voorkomende neuromusculaire aandoening. De geschatte incidentie van polyneuropathie in Nederland is 77 per 100.000 personen per jaar (Visser, 2015). De geschatte prevalentie van polyneuropathie varieert van 1% tot meer dan 7%, maar is sterk afhankelijk van de onderzochte populatie en met name van de leeftijdsopbouw binnen die populatie (Hanewinkel, 2016). In Nederland zijn er waarschijnlijk 250.000 – 300.000 mensen met een chronische polyneuropathie (Hanewinkel, 2017). Sinds de publicatie van de vorige richtlijn Polyneuropathie (2005) zijn er nieuwe ontwikkelingen. Deze betreffen zowel klinische/diagnostische aspecten (bijvoorbeeld zenuwechografie bij diagnostiek) als nieuwe inzichten in pathogenese (bij dunnevezelneuropathie). Op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) wordt de richtlijn herzien.

De belangrijkste redenen voor het herzien van de richtlijn zijn:

- Bij het volgen van het stroomdiagram van de Richtlijn Polyneuropathie 2005 wordt bij een aannemelijke oorzaak van de polyneuropathie gestopt met verdere diagnostiek naar andere mogelijke oorzaken. De vraag is of hierdoor andere (mogelijk behandelbare) oorzaken worden gemist, en of (en zo ja, welke) aanvullende diagnostiek zinvol is bij een reeds bekende oorzaak van chronische polyneuropathie.
- Er bestaat onduidelijkheid wanneer elektromyografie (EMG) bijdragend is aan de diagnostiek van polyneuropathie en welk EMG-onderzoek er (minimaal) gedaan moet worden. De vraag is welk EMG-onderzoek nodig is om tekenen van demyelinisatie op te sporen?
- Zenuwechografie is bij de diagnostiek van polyneuropathie in opkomst, plaatsbepaling van deze diagnostiek is noodzakelijk.
- Er is behoefte aan handvatten bij welke klachten in de anamnese aan dunnevezelneuropathie (DVN) gedacht moet worden en welk aanvullend onderzoek zinvol is om de diagnose te kunnen stellen. Het is niet duidelijk welk aanvullend laboratoriumonderzoek moet worden verricht om een eventuele oorzaak van DVN te achterhalen en wat de waarde is van de verschillende diagnostische tests voor de diagnostiek van DVN.
- Vanuit het perspectief van patiënten is er behoefte aan antwoorden op specifieke vragen, met name waar het gaat om behandelbare oorzaken van polyneuropathie, behandeling van neuropathische pijn, verwijzing naar de revalidatiearts en oorzaken en behandeling van DVN.

1.2 Doel van de richtlijn

Het doel van de richtlijn is vooral het verbeteren van de diagnostiek naar de oorzaak van subacute en chronische polyneuropathie.

1.3 Afbakening van de richtlijn

De richtlijn heeft betrekking op alle patiënten met een subacute en chronische polyneuropathie. Uitgesloten worden patiënten met een acute polyradiculoneuropathie zoals het Guillain-Barré-syndroom. Zie hiervoor de richtlijn Guillain-Barré syndroom (https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/guillain-barré_syndroom). Voor de behandeling van patiënten met polyneuropathie ten gevolge van diabetes mellitus wordt verwezen naar de richtlijn pijnlijke diabetische neuropathie (https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/pijnlijke_diabetische_neuropathie_pdnp).

Voor hereditaire motorische en sensorische neuropathie (HMSN) wordt verwezen naar der betreffende richtlijnen Operatieve behandeling bij HMSN (https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/operatieve_behandeling_bij_hmsn).

5 1.4 Beoogde gebruikers van de richtlijn

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met subacute en chronische polyneuropathie, in het bijzonder neurologen en revalidatieartsen. Echter ook huisartsen, internisten, geriaters, revalidatieartsen en physician assistants kunnen deze richtlijn gebruiken.

10 1.5 Definities en begrippen

Polyneuropathie

Een polyneuropathie is een symmetrische 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 zijn. Bij een polyneuropathie zijn per definitie meerdere zenuwen betrokken. Polyneuropathie is een klinische diagnose die met EMG bevestigd en nader onderverdeeld kan worden in een axonale of demyeliniserende polyneuropathie. Als er klinisch duidelijke aanwijzingen zijn voor een polyneuropathie, dan worden er bij EMG-onderzoek meestal afwijkingen gevonden (zie hoofdstuk 4, EMG).

De meeste polyneuropathieën geven zowel sensibele als motorische klachten en bevindingen. Echter, een polyneuropathie kan ook enkel sensibele of enkel motorische betrokkenheid geven. Dit laatste is meestal een alarmsymptoom (zie hoofdstuk 3, alarmsymptomen).

Subacuut versus chronisch en relatie tot beloop

Er worden in de literatuur verschillende definities gebruikt voor de indeling in acute, subacute en chronische polyneuropathie. Bij een acute polyneuropathie is er progressie van de klachten en verschijnselen gedurende een periode van minder dan één maand. Zoals al eerder aangegeven, worden deze polyneuropathieën niet in deze richtlijn behandeld. Een belangrijk voorbeeld is het Guillain-Barre syndroom (waarvoor een richtlijn beschikbaar is). Bij een polyneuropathie die subacuut optreedt ontstaan er duidelijke klachten, verschijnselen en beperkingen tussen de een en de drie maanden. Voorbeelden van een subacute polyneuropathie zijn paraneoplastische neuropathie (Zis, 2017), vasculitisneuropathie (Collins, 2017, Gwathmey 2017) of chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP) (Reynolds, 2013). Het is belangrijk een subacute polyneuropathie te herkennen omdat deze polyneuropathie, mits tijdig herkend, vaak oorzakelijk behandeld kan worden. Er moet bij een subacute polyneuropathie vrijwel altijd van het standaard flowdiagram afgeweken worden en extra diagnostiek worden verricht (zie stroomdiagram).

Bij chronische polyneuropathie ontstaan de klachten, verschijnselen en de beperkingen in een periode langer dan drie tot zes maanden, zoals bijvoorbeeld bij chronische idiopathische axonale polyneuropathie (CIAP) (Visser, 2013).

Alarmsymptomen

In deze richtlijn is een flowdiagram ontwikkeld voor de diagnostiek bij polyneuropathie. Meestal kan het flowdiagram gevolgd worden. Indien er een “alarmsymptoom” (of rode vlag) aanwezig is, zal in de regel moeten worden afgeweken van de standaard volgorde van diagnostiek. Onder alarmsymptomen worden verstaan:

- snelle progressie
- asymmetrie

- puur motorische verschijnselen
 - ataxie
 - niet lengte-afhankelijke verdeling van klachten
 - duidelijke autonome stoornissen
- 5 • in sommige gevallen kan ernstige pijn een alarmsymptoom zijn (zie hoofdstuk 3, alarmsymptomen).

Dunnevezelneuropathie (DVN)

10 DVN is een neuropathie waarbij overwegend dun-gemyeliniseerde vezels zijn aangedaan. De aandoening leidt tot neuropathische pijn en autonome disfunctie. Bij lichamelijk onderzoek is er sprake van allodynie, hyperalgesie, een verminderde pijnzin en/of temperatuurstoornissen. Met DVN wordt hier een geïsoleerde DVN bedoeld, wat

15 betekent dat er geen betrokkenheid is van dikke zenuwvezels. Dit in tegenstelling tot een polyneuropathie waarbij zowel de dunne als de dikke zenuwvezels zijn betrokken. Bij EMG-onderzoek worden dan ook geen afwijkingen gevonden. Volgens de huidige internationale criteria (2008) wordt de diagnose gesteld op basis van het klinische beeld in combinatie met een verlaagde intra-epidermale zenuwvezeldichtheid in het huidbiopt en/of afwijkend temperatuurdrempelonderzoek (zie hoofdstuk 6, dunnevezel-neuropathie).

20 **Literatuur**

- Visser NA, Notermans NC, Linssen RSN, van den Berg LH, Vrancken AFJE. Incidence of polyneuropathy in Utrecht, the Netherlands. *Neurology* 2015;84:259-264.
- Hanewinkel R, Drenthen J, van Oijen M, Hofman A, van Doorn PA, Ikram MA. Prevalence of polyneuropathy in the general middle-aged and elderly population. *Neurology* 25 2016;87:1892-1898.
- Hanewinkel 2017. Prevalence, risk factors and consequences of chronic polyneuropathy. The Rotterdam Study. Thesis Erasmus Universiteit Rotterdam 20 juni 2017. ISBN:978-94-92683-36-6.
- Zis P, Paladini A, Piroli A, McHugh PC, Varrassi G, Hadjivassiliou M. Pain as a First 30 Manifestation of Paraneoplastic Neuropathies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Ther* 2017;2:143-151.
- Collins MP, Hadden RD. The nonsystemic vasculitic neuropathies. *Nat Rev Neurol*. 2017;5:302-316.
- Gwathmey KG, Burns TM, Collins MP, Dyck PJ. Vasculitic neuropathies. *Lancet Neurol*. 35 2014;1:67-82.
- Reynolds J, Sachs G, Stavros K. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP): Clinical Features, Diagnosis, and Current Treatment Strategies. *R I Med J* 2016 12:32-35.
- Visser NA, Vrancken AF, van der Schouw YT, van den Berg LH, Notermans NC. Chronic 40 idiopathic axonal polyneuropathy is associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2013;4:817-22.

Verantwoording

Methodologie richtlijnontwikkeling

Geldigheid

- 5 Voor het beoordelen van de actualiteit van deze richtlijn is de werkgroep wel/niet in stand gehouden. Uiterlijk in 2024 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie of de modules van deze richtlijn nog actueel zijn. Op modulair niveau is een onderhoudsplan beschreven. Bij het opstellen van de richtlijn heeft de werkgroep per module een inschatting gemaakt over de maximale termijn waarop herbeoordeling moet plaatsvinden en eventuele aandachtspunten geformuleerd die van belang zijn bij een toekomstige herziening (update). De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.
- 10 De Nederlandse Vereniging voor Neurologie is regiehouder van deze richtlijn en eerstverantwoordelijke op het gebied van de actualiteitsbeoordeling. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de regiehouder over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.
- 15

Initiatief

- 20 Nederlandse Vereniging voor Neurologie

Autorisatie

- De richtlijn is geautoriseerd door: [alle verenigingen en (patiënt) organisaties noemen die de richtlijn hebben geautoriseerd of geacordeerd]
- 25

Algemene gegevens

- De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door het Kennisinstituut van Medisch Specialisten (www.kennisinstituut.nl) en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).
- 30 De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijn.

Doel en doelgroep

Doel

- Het doel van de richtlijn is het verbeteren van de zorg voor patiënten met polyneuropathie, met name betere diagnostiek naar de oorzaak van subacute en chronische polyneuropathie.
- 35

Doelgroep

- De richtlijn is primair bedoeld voor neurologen en patiënten, maar kan ook gebruikt worden door huisartsen en andere beroepsgroepen die te maken hebben met patiënten met polyneuropathie, zoals internisten, anesthesiologen en revalidatieartsen.
- 40

Samenstelling werkgroep

- Voor het ontwikkelen van de richtlijn is een werkgroep ingesteld, bestaande uit neurologen, AIOS neurologie en een patiëntenvertegenwoordiger (zie de samenstelling van de werkgroep).
- 45

De werkgroepleden zijn door hun beroepsvereniging gemandateerd voor deelname. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

- Dr. N.C. (Nicolette) Notermans, neuroloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht, NVN (voorzitter)
 - C. (Charlotte) van Esch, MSc, medewerker kwaliteit van zorg, Spierziekten Nederland
- 50

- Dr. C. (Camiel) Verhamme, neuroloog, Academisch Medisch Centrum Amsterdam, NVN
- Prof. dr. P.A. (Pieter) van Doorn, neuroloog, Erasmus MC Rotterdam, NVN
- Prof. dr. C.G. (Karin) Faber, neuroloog, Maastricht UMC+, NVN
- 5 • Drs. X.L. (Xenia) Stalpers, neuroloog, Máxima Medisch Centrum, Eindhoven/Veldhoven, NVN
- Dr. M. (Marijke) Eurelings, neuroloog, Spaarnegasthuis Haarlem/Hoofddorp, NVN
- Dr. F. (Filip) Eftimov, neuroloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, NVN
- 10 • Dr. A.F.J.E. (Alexander) Vrancken, neuroloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht, persoonlijke titel
- Dr. I.W.M. (Inge) van Uden, AIOS neurologie, Radboud Universitair Medisch Centrum Nijmegen, NVN
- K. (Karlien) Mul, AIOS neurologie, Radboud Universitair Medisch Centrum Nijmegen, NVN
- 15 • I.J.T. (Ingrid) Herraets, AIOS neurologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, NVN

Met dank aan:

- Dr. H.S. (Stephan) Goedee, neuroloog en klinisch neurofysioloog, UMC Utrecht

20 Belangenverklaringen

- De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten.
- 25

Werkgroeplid	Gemelde nevenfuncties en mogelijke belangen
van Doorn	• incidenteel adviseur bij het opzetten en begeleiden (steering committee) van klinische trials bij GBS of CIDP door de firma's Baxter, Grifols, Octapharma, CSL, Kedrion. Inkomsten worden voor afdelingsgebonden research ingezet. • Medisch adviseur/voorzitter diagnose werkgroep GBS/CIDP (Patientenvereniging 'Spierziekten Nederland') • Lid wetenschappelijke adviesraad: GBS/CIDP Foundation International • Lid Board: Inflammatory Neuropathy Consortium (INC); onderdeel van Peripheral Nerve Society • Lid Board: Janivo Stichting • Voorzitter: International Guideline GBS (European Academy of Neurology) • Extern gefinancierde onderzoeken naar polyneuropathie (de financier van dit onderzoek geen direct belang bij bepaalde resultaten van dit onderzoek in relatie tot de 'Richtlijn Polyneuropathie'). • PI: Populatie onderzoek naar Chronisch Idiopathische Axonale Polyneuropathie (CIAP). • Financier: Prinses Beatrix Spierfonds • PI: Second dose IVIg treatment in GBS (SID-GBS trial). Sponsor: Sanquin • PI: International SID-GBS prospective study. Sponsor: Grifols • PI: Dose-response RCT in CIPD (DRIP-study). Sponsor: Baxalta

Eftimov	Subsidies voor onderzoek naar CIDP van ZonMw (programma Goed Gebruik Geneesmiddelen), Prinses Beatrix Spierfonds en GBS/CIDP Foundation International
van Esch	Workshop medewerker ENMC (European Neuromuscular Centre)
Eurelings	Medisch adviseur CIAP en MGUS bij Spierziekten Nederland
Faber	- Lid Raad van Toezicht Adelante (betaald) - Lid Raad van Toezicht Klinikum Aachen (betaald) - Voorzitter Stichting Vooruit (onbetaald) - Lid Spierziekten Centrum Nederland
Herraets	Deelname Prozep studie (financiering Prinses Beatrix Spierfonds)
Mul	- Werkgroeplid landelijke richtlijn FSHD (onbetaald) - Promotie-onderzoek gefinancierd door subsidies van Prinses Beatrix Spierfonds en Spieren voor Spieren
Notermans	IMAGINE onderzoek (MOUS pvp, GBS foundation subsidie onderzoeker)
Stalpers	Geen
van Uden	Geen
Verhamme	- Lid van de adviescommissie Inflectis; ontwikkeling medicatie bij erfelijke polyneuropathieën. Geen directe financiële belangen - Medisch adviseur Spierziekten Nederland, erfelijke polyneuropathieën - Voorzitter symposiumcommissie Neuromusculaire aandoeningen Spierziekten Centrum Nederland - Voorzitter klinische neurofysiologie European Reference Network; Network Neuromusculair Diseases - Internationale CMT1A trial gefinancierd door Pharnext
Vrancken	- Medisch adviseur Stichting Amyloidose (onbetaald) - Arts-lid bestuur Stichting Raad Beroepsopleiding Laboranten KNF (onbetaald)

Inbreng patiëntenperspectief

Patiënten met diverse typen polyneuropathieën waren aanwezig bij de invitational conference bij de initiatie van de huidige richtlijn. Een verslag hiervan (zie Bijlage 3) is besproken in de werkgroep en de belangrijkste knelpunten zijn verwerkt in de richtlijn. Tevens heeft een medewerker van Spierziekten Nederland actief geparticipeerd in de werkgroep en waar nodig ruggenspraak gehouden met de achterban. Dit lid van de werkgroep heeft tevens het hoofdstuk Organisatie van Zorg gecoördineerd.

- 5
- 10
- 15
- 20
- Patiëntenvertegenwoordigers hebben tijdens de invitational conference aangegeven dat zij de volgende aspecten van belang vinden:
- Vaststellen van behandelbare oorzaken van polyneuropathie
 - De behandeling van neuropathische pijn. Tijdens de invitational conference werd besproken dat neuropathische pijn niet binnen de herziening van de richtlijn valt. Wel zal in de module over behandeling een korte samenvatting van de behandeling van neuropathische pijn worden gegeven
 - Beschrijven wanneer verwijzing naar de revalidatiearts zinvol is;
 - Bijdragen aan kennis over dunnevezelneuropathie en de onderliggende oorzaken, zodat een behandelplan kan worden opgesteld.

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn (module) en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in

de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. De implementatietabel is te vinden bij de afzonderlijke modules.

Werkwijze

5 AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is. Voor een stap-voor-stap beschrijving hoe een evidence-based richtlijn tot stand komt wordt verwezen naar het stappenplan Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten.

Knelpuntenanalyse

- 15 Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur de knelpunten. Tevens zijn er knelpunten aangedragen door verschillende partijen in de invitational conference. Een verslag hiervan is opgenomen onder aanverwante producten.

20 Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de voorzitter en de adviseur concept-uitgangsvragen opgesteld. Deze zijn met de werkgroep besproken waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij
25 zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

- Voor de afzonderlijke uitgangsvragen werd aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases.
30 Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekstrategie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in de module met desbetreffende uitgangsvraag.
35 De zoekstrategie voor de oriënterende zoekactie en patiëntenperspectief zijn opgenomen onder aanverwante producten.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

- 40 Niet alle uitgangsvragen leenden zich voor een systematische literatuuranalyse. Voor de vragen waarvoor wel een systematische literatuuranalyse is gedaan, zijn de individuele studies systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (risk of bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de Risk of Bias (RoB) tabellen. Voor
45 beoordeling van de RoB zijn de ACROBAT-NRS – voor observationeel onderzoek en QUADAS II – voor diagnostisch onderzoek gebruikt.

Samenvatten van de literatuur

- 50 De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencetabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

A) Voor interventievragen (vragen over therapie of screening)

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode.

- 5 GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie (Schünemann, 2013).

10

GRADE	Definitie
Hoog	- er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk*	- er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	- er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	- er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; - de literatuurconclusie is zeer onzeker.

**in 2017 heeft het Dutch GRADE Network bepaald dat de voorkeursformulering voor de op een na hoogste gradering 'redelijk' is i.p.v. 'matig'*

- 15 B) Voor vragen over diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose
De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd eveneens bepaald volgens de GRADE-methode: GRADE-diagnostiek voor diagnostische vragen (Schünemann, 2008), en de generieke GRADE-methode voor vragen over schade of bijwerkingen, etiologie en prognose.
- 20 In de gehanteerde generieke GRADE-methode werden de basisprincipes van de GRADE methodiek toegepast: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van bewijskracht op basis van de vijf GRADE criteria (startpunt hoog; downgraden voor risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias).
- 25 Formuleren van de conclusies
Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in een of meerdere literatuurconclusies waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de

GRADE methodiek. De werkgroepleden maakten de balans op van elke interventie (overall conclusie). Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen. De overall bewijskracht wordt bepaald door de laagste bewijskracht gevonden bij een van de cruciale uitkomstmaten. Bij complexe besluitvorming waarin naast de conclusies uit de systematische literatuuranalyse vele aanvullende argumenten (overwegingen) een rol spelen, werd afgezien van een overall conclusie. In dat geval werden de gunstige en ongunstige effecten van de interventies samen met alle aanvullende argumenten gewogen onder het kopje 'Overwegingen'.

10 Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals de expertise van de werkgroepleden, de waarden en voorkeuren van de patiënt (*patient values and preferences*), kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen'.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen.

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de module Organisatie van zorg.

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden. Een overzicht van de onderwerpen waarvoor (aanvullend) wetenschappelijk van belang wordt geacht, is als aanbeveling in de bijlage Kennislacunes beschreven (onder aanverwante producten).

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn werd aan de betrokken wetenschappelijke vereniging en patiëntenorganisatie voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve

richtlijn werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

Literatuur

- 5 Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ. 2010;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348.
- 10 Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. http://richtlijnen database.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html
Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen: stappenplan. Kennisinstituut van Medisch Specialisten.
- 15 Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html.
- 20 Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. BMJ. 2008;336(7653):1106-10. doi: 10.1136/bmj.39500.677199.AE. Erratum in: BMJ. 2008;336(7654). doi: 10.1136/bmj.a139. PubMed PMID: 18483053.

Module 1 Anamnese en neurologisch onderzoek

Uitgangsvraag

5 Is op basis van anamnese en neurologisch onderzoek de diagnose polyneuropathie te stellen?

10 Achtergrond: het is de vraag of de diagnose polyneuropathie op basis van klinische gegevens gesteld kan worden. Met andere woorden: kan na anamnese en neurologisch onderzoek met voldoende nauwkeurigheid de diagnose polyneuropathie worden gesteld, of is hiervoor ook EMG-onderzoek noodzakelijk?

Inleiding

15 Op basis van de anamnese, vooral als er sprake is van distale symmetrische gevoelstoornissen staat een polyneuropathie hoog in de differentiaal diagnose. Bij neurologisch onderzoek worden er dan vaak verlaagde reflexen gevonden en soms is er ook krachtsverlies. Meestal is er een symmetrische, lengte afhankelijke gradiënt aanwezig. Dit uit zich in overwegend distale klachten en bevindingen zoals verlaagde of afwezige Achillespeesreflexen (APR) bij vaak nog normaal aanwezige kniepeesreflexen (KPR).

20 De werkgroep acht distale gevoelsstoornissen bij anamnese (doofheid, tintelingen, allodynie, watten gevoel en/of een gestoorde balans) en neurologisch onderzoek (gestoorde pijn-, tast-, vibratie-, of positiezin) zeker als dit gecombineerd voorkomt met verlaagde reflexen en soms ook krachtsverlies, belangrijke kenmerken van polyneuropathie.

25 Als zowel de anamnese en het neurologisch onderzoek karakteristieke bevindingen opleveren die duiden op een polyneuropathie, dan is het de vraag of er aanvullend nog een EMG-onderzoek moet worden verricht om de diagnose polyneuropathie te kunnen stellen. Met name als het minder duidelijk is, dan is er een duidelijkere meerwaarde van EMG-onderzoek, omdat de voorlopige diagnose 'mogelijke polyneuropathie' kan worden bevestigd of onwaarschijnlijk gemaakt kan worden. Voor de overige overwegingen zie module '[Indicatie EMG](#)'([hyperlink](#))

30 In deze module is er gezocht naar de diagnostische testnauwkeurigheid (sensitiviteit en specificiteit, positief- en negatief voorspellende waarde) van de anamnese en de verschillende onderdelen van het neurologisch onderzoek voor de diagnose polyneuropathie.

Zoeken en selecteren

35 Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

40 Wat is de diagnostische nauwkeurigheid van anamnese en neurologisch onderzoek om de klinische diagnose polyneuropathie te stellen bij patiënten die zijn verwezen naar de polikliniek neurologie omdat er een verdenking is op een polyneuropathie?

45 **P** patiënten met verdenking polyneuropathie gezien op polikliniek
neurologie
I anamnese en neurologisch onderzoek
C/R EMG bewezen polyneuropathie
O diagnostische nauwkeurigheid: sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief
50 voorspellende waarde

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte diagnostische testnauwkeurigheid (sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief voorspellende waarde) en betrouwbaarheid (reproduceerbaarheid) voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten. Diagnostische nauwkeurigheid van 80 tot 90% werd door de werkgroep als 'redelijk' en boven de 90% als 'goed' beschouwd.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de database Medline (via OVID) is tot oktober 2017 met relevante zoektermen gezocht. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 194 treffers op. Studies werden in eerste instantie geselecteerd op grond van de opgestelde PICO. Door het lage aantal relevante studies met een patiëntengroep bestaand uit patiënten verdacht van polyneuropathie die werden gezien op de polikliniek neurologie, besloot de werkgroep ook studies te includeren die een patiëntengroep met reeds gediagnosticeerde polyneuropathie en controles bestudeerden. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 14 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 11 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en drie studies definitief geselecteerd. Eén studie werd later geïnccludeerd door middel van *handsearching*.

Vier onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Zie voor meer studiekarakteristieken de evidencetabel.

Abraham, 2018 includeerde 151 patiënten met een al vastgestelde niet-diabetische polyneuropathie en 54 controled deelnemers. De deelnemers brachten een bezoek aan een neuromusculaire kliniek waar neurologisch onderzoek inclusief knijpkrachtmeting en vibratiezinmetingen, EMG-onderzoek, dunne vezel testen werden uitgevoerd en diverse vragenlijsten werden afgenomen. Tevens werd de Toronto Clinical Neuropathy Score (TCNS) afgenomen. Deze scorelijst omvat zowel klachten; doof gevoel, tintelingen, pijn, krachtverlies, ataxie; als bevindingen bij neurologisch onderzoek; tast-, pijn-, vibratie-, positie- en temperatuurszin aan de benen alsmede de kniepees- en Achillespees reflexen (normaal, verminderd of afwezig aan beide zeiden). De controled deelnemers zijn gezonde vrijwilligers zonder neurologische aandoeningen of symptomen. Deze deelnemers zijn op verschillende manieren benaderd om mee te doen aan het onderzoek, waaronder advertenties en als naasten van patiënten.

Abraham, 2017 includeerde 312 patiënten waarvan al de diagnose polyneuropathie (diverse oorzaken, waaronder diabetes) was vastgesteld en 47 controled deelnemers. Allen hadden een bezoek gebracht aan een neuromusculaire kliniek waar verschillende neurologische testen en EMG-onderzoek werd uitgevoerd. De controled deelnemers waren gezonde vrijwilligers zonder diabetes, neurologische aandoeningen of symptomen. Deze deelnemers zijn op verschillende manieren benaderd om mee te doen aan het onderzoek, waaronder advertenties en als naasten van patiënten.

Abraham, 2015 includeerde 70 patiënten met een al vastgestelde CIDP. Alle patiënten bezochten een neuromusculaire kliniek waar het neurologisch onderzoek en EMG-onderzoek werden uitgevoerd. CIDP werd vastgesteld op basis van klinische interpretatie door een expert

in neuromusculaire aandoeningen en, de aanwezigheid van demyelinisatie (Koski criteria) en de EFNS/PNS-criteria voor 'definitieve' CIDP. Patiënten met 'mogelijke' of 'waarschijnlijke' CIDP volgens de EFNS/PNS-criteria werden geëxcludeerd. Tevens werd de vibration perception threshold (VPT) en de qualitative clinical vibration sense testing (VQT) gemeten aan de hand van respectievelijk een Neurothesiometer en een standaard 128 Hz stemvork. Zenuwgeleidingsstudies zijn verricht van de n. medianus, ulnaris, suralis, peroneus en de n. tibialis. De waarden verkregen van de patiënten met CIDP werden vergeleken met normaalwaarden. De normaalwaarden waren destijds vastgesteld door middel van metingen bij gezonde vrijwilligers. De vrijwilligers hadden geen diabetes, neurologische aandoeningen of symptomen en zijn op verschillende manieren benaderd om mee te doen aan het onderzoek, waaronder advertenties en als naasten van patiënten.

Höfken, 2010 includeerde 101 patiënten met een verdenking op polyneuropathie die door de huisarts waren doorverwezen naar een polikliniek neurologie. Bij deze patiënten werd een aangepaste, verkorte versie van de Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) afgenomen. De MNSI bestaat uit een korte vragenlijst (waarbij de vragen die specifiek over diabetes gingen waren verwijderd) welke door de patiënten ingevuld dient te worden met 'ja' of 'nee' en uit een neurologisch onderzoek wat afgenomen dient te worden door een arts. De vragenlijst bestond uit vragen over onder andere pijn, doof gevoel en temperatuurgevoeligheid. Het neurologisch onderzoek bestond uit onderzoek van de sensibele, spierkracht en peesreflexen. Bij het EMG-onderzoek (gouden standaard) werden de volgende waarden gemeten: de motore en sensibele zenuwgeleidingssnelheid, distale latentietijden en de amplituden van de n. medianus, n. ulnaris, n. peroneus en n. tibialis. Tevens werden de zenuwgeleidingssnelheid en de amplitude van de n. suralis bepaald. Op basis van EMG-onderzoek werd de groep ingedeeld in geen polyneuropathie, een geringe-, of een ernstige polyneuropathie.

Resultaten

Toronto Clinical Neuropathy Score (TCNS)

Eén studie, Abraham 2018, onderzocht de diagnostische nauwkeurigheid van de TCNS. Een score van minimaal 5 punten (geringe tot ernstige polyneuropathie) gaf de meest optimale diagnostische nauwkeurigheid voor het vaststellen van polyneuropathie met een sensitiviteit van 82% en een specificiteit van 87%.

Neurologische testen

Eén studie, Abraham, 2017, onderzocht de diagnostische nauwkeurigheid van de individuele neurologische testen (tabel 1). Tevens onderzocht de studie de sensitiviteit van combinaties van twee neurologische testen voor de diagnose polyneuropathie (tabel 1.2).

Tabel 1.1. Sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde (PPV) en negatief voorspellende waarde (NPV) voor verschillende neurologisch testen bij patiënten met polyneuropathie (n=312) vergeleken met gezonde controles (n=47). *Bron: Abraham, 2017*

	Sensitiviteit	Specificiteit	PPV	NPV
<i>Verlaagde reflexen</i>				
KPR	52%	96%	99%	24%
APR	74%	62%	92%	27%
<i>Sensibele stoornissen</i>				
Vibratiezin	73%	77%	95%	31%
Pijnzin	72%	91%	98%	34%
Temperatuurszin	60%	89%	97%	27%
Tastzin	45%	96%	96%	23%
Positiezin	36%	98%	99%	20%

KPR= kniepeesreflex; APR = Achillespeesreflex

Tabel 1.2. Sensitiviteit van combinaties van twee neurologische testen (met tenminste een abnormale test) bij patiënten met polyneuropathie (n=312) vergeleken met gezonde controles (n=47). *Bron: Abraham, 2017*

	Vibratiezin	Pijnzin	Temperatuurszin	Tastzin	Positiezin	APRs
Pijnzin	83%					
Temperatuurszin	80%	76%				
Tastzin	78%	75%	64%			
Positiezin	75%	74%	64%	56%		
APR-en	88%	88%	84%	82%	78%	
Distale spierzwakte	83%	82%	75%	68%	59%	79%

Afkorting: APR= Achillespeesreflex

Vibration perception treshold (VPT) en qualitative clinical vibration sense testing (VQT)

Eén studie, Abraham, 2015, onderzocht de diagnostische nauwkeurigheid van VPT en VQT (tabel 3).

Tabel 1.3. Sensitiviteit en specificiteit van Vibration perception treshold (VPT) en qualitative clinical vibration sense testing (VQT) bij patiënten met CIDP (n=70) ten opzichte van gezonde controles. *Bron: Abraham, 2015*

	VPT (neurothesiometer)		VQT (128Hz stemvork)	
	Sensitiviteit	Specificiteit	Sensitiviteit	Specificiteit
n. suralis				
Amplitude (µV)	82%	57%	89%	43%
Geleidingssnelheid (m/s)	90%	68%	94%	47%
n. peroneus				
Amplitude (mV)	75%	50%	84%	36%
Geleidingssnelheid (m/s)	81%	64%	86%	36%
n. tibialis				
Amplitude (mV)	87%	59%	91%	47%
Geleidingssnelheid(m/s)	83%	64%	87%	45%

Afkortingen: VPT = Vibration perception threshold; VQT = qualitative clinical vibration sense testing

Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)

Eén studie, Höffken, 2010 onderzocht de diagnostische nauwkeurigheid van de MNSI bij 101 patiënten die door de huisarts met een mogelijke polyneuropathie werden verwezen naar de polikliniek neurologie van een universiteitsziekenhuis. In deze studie werd de diagnostische bevinding van de MNSI (wel of geen polyneuropathie) vergeleken met de bevindingen bij EMG onderzoek (geen, geringe of ernstige polyneuropathie). De diagnostische nauwkeurigheid van deze functies staan vermeld in tabel 4.

Tabel 1.4. Diagnose polyneuropathie op basis van de MNSI vergeleken met de diagnose (geen polyneuropathie, geringe polyneuropathie en ernstige polyneuropathie) op basis van het EMG-onderzoek. *Bron: Höffken, 2010*

EMG-onderzoek	
PNP	

			Geen PNP	Geringe PNP	Ernstige PNP
MNSI	Geen PNP	n	26	7	1
		%	74,3 ¹	25,9	2,7
	PNP	n	9	20	36
		%	25,7	74,1 ²	97,3 ³
	n totaal		35	27	37

Afkortingen: MNSI = Michigan Neuropathy Screening Instrument; PNP = polyneuropathie
 1= specificiteit MNSI bij een afkapwaarde van 0,6 voor functie 1 en een afkapwaarde van 1,2 voor functie 2.

2= sensitiviteit MNSI voor geringe polyneuropathie bij een afkappunt van 0,6 voor functie 1

5 3= specificiteit MNSI voor ernstige polyneuropathie bij een afkappunt van 1,2 voor functie 2.

Bewijskracht van de literatuur

Toronto Clinical Neuropathy Score (TCNS)

10 De uitgangspositie van de bewijskracht in een diagnostische studie is 'hoog', de bewijskracht komt uit op 'zeer laag'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: zie risk of bias tabel, één gradering aftrekken); extrapoleerbaarheid (bias t.g.v. indirectheid: afwijkende patiëntenpopulatie, één gradering aftrekken) en het geringe aantal patiënten (imprecisie, één gradering aftrekken).

15 Neurologische testen

20 De uitgangspositie van de bewijskracht in een diagnostische studie is 'hoog', de bewijskracht komt uit op 'laag'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: zie risk of bias tabel, één gradering aftrekken) en extrapoleerbaarheid (bias t.g.v. indirectheid: afwijkende patiëntenpopulatie, één gradering aftrekken).

Vibration perception threshold (VPT) en qualitative clinical vibration sense testing (VQT)

25 De uitgangspositie van de bewijskracht in een diagnostische studie is 'hoog', de bewijskracht komt uit op 'zeer laag'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat is met 3 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: zie risk of bias tabel, één gradering aftrekken); extrapoleerbaarheid (bias t.g.v. indirectheid: afwijkende patiëntenpopulatie, één gradering aftrekken) en het geringe aantal patiënten (imprecisie, één gradering aftrekken).

Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)

30 De uitgangspositie van de bewijskracht in een diagnostische studie is 'hoog', de bewijskracht komt uit op 'laag'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat is met 2 niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: zie risk of bias tabel, één gradering aftrekken); en het geringe aantal patiënten (imprecisie, één gradering aftrekken).

Conclusies

Zeer laag GRADE	<i>Toronto Clinical Neuropathy Score (TCNS)</i> Combinatie van vragenlijst en neurologisch onderzoek Er zijn enige aanwijzingen dat de TCNS een redelijke sensitiviteit (82%) en specificiteit (87%) heeft voor het vaststellen van de diagnose niet-diabetische polyneuropathie. <i>Bron: Abraham, 2018</i>
-------------------------------	---

Laag GRADE	<i>Neurologisch onderzoek</i> Er zijn aanwijzingen dat de combinaties van verlaagde APR-en met een verminderde vibratiezin en dat verlaagde APR-en met een afwijkende pijnzin een redelijke sensitiviteit hebben (beide combinaties 88%, weinig fout-negatieven) voor de diagnose polyneuropathie. Er zijn enige aanwijzingen dat de individuele testen; <i>verlaagde/afwezige</i> KPR-en; verminderde vibratiezin, pijnzin, temperatuurszin, tastzin of positiezin een hoge specificiteit hebben ($\geq 90\%$, weinig fout-positieven) voor de diagnose polyneuropathie. <i>Bron: Abraham, 2017</i>
--------------------------	---

Zeer laag GRADE	<i>Vibration perception threshold (VPT) en qualitative clinical vibration sense testing (VQT)</i> Er zijn enige aanwijzingen VPT en VQT een redelijke sensitiviteit ($\geq 80\%$) hebben in het onderscheiden van CIDP van gezonde controles (weinig fout-negatieven). Echter, de specificiteit van VPT en VQT is mogelijk laag ($< 70\%$) (relatief veel fout-positieven). <i>Bron: Abraham, 2015</i>
-------------------------------	--

Laag GRADE	<i>Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)</i> Combinatie van vragenlijst en neurologisch onderzoek Er zijn aanwijzingen dat de MNSI een goede sensitiviteit heeft in het detecteren van ernstige polyneuropathie (97%) en een matige sensitiviteit heeft in het detecteren van geringe polyneuropathie (74%) vastgesteld met behulp van EMG-onderzoek. De specificiteit van de MNSI bedraagt voor zowel een geringe als ernstige polyneuropathie 74%. 'Geringe' en 'ernstige' polyneuropathie werd vastgesteld op basis van EMG-afwijkingen. <i>Bron: Höffken, 2010</i>
--------------------------	---

5

Overwegingen

In deze paragraaf worden de overwegingen per diagnostische modaliteit besproken. De overwegingen zijn gebaseerd op de systematische literatuuranalyse en de expertise van de werkgroep.

10

Er is weinig literatuur beschikbaar gericht op de vraag of de diagnose polyneuropathie met een grote waarschijnlijkheid kan worden gesteld bij een patiënt die op de polikliniek neurologie komt met klachten die kunnen passen bij polyneuropathie. Er zijn veel verschillende schalen en studies die vrijwel alleen onderzocht zijn bij de populatie patiënten met diabetes (Hanewinckel, 2016).

De vier studies die geselecteerd zijn en zo veel mogelijk aan de PICO voldeden onderzochten verschillende diagnostische modaliteiten (anamnese/vragenlijst, diverse componenten van het neurologisch onderzoek en EMG-onderzoek. Alle vier de studies (Abraham, 2015; Abraham, 2017; Abraham, 2018; Höffken 2010) betreffen relatief kleine patiëntengroepen (variërend van 70-312) en controlepersonen.

Drie van de vier studies hielden een *case-control* studieopzet aan. De controled deelnemers waren gezonde vrijwilligers zonder diabetes, neurologische aandoeningen of symptomen. Daarom komen de controlepatiënten in deze studies niet geheel overeen met de patiëntengroep zoals is beschreven in de PICO (patiënten met een mogelijke polyneuropathie) en zullen de gevonden diagnostische nauwkeurigheid-maten waarschijnlijk een overschatting zijn.

Alleen de studie van Höffken betreft patiënten met een mogelijke polyneuropathie die door de huisarts naar een polikliniek neurologie van een universiteitsziekenhuis in Duitsland waren verwezen. Drie studies (Abraham, 2015; Abraham, 2017; Abraham 2018), zijn allen uitgevoerd in hetzelfde neuromusculair centrum van een universiteitsziekenhuis in Canada. Het is zeer de vraag of de patiëntenpopulatie in de studies van Abraham overeenkomt met de groep patiënten die naar een polikliniek neurologie in Nederland worden verwezen. Eén studie (Abraham, 2015) beschreef alleen bevindingen bij patiënten met een CIDP. Daarom zijn deze studies niet zomaar te generaliseren.

Het is verder van belang dat de controles in de studies van Abraham geen symptomen of EMG kenmerken van polyneuropathie hadden. Derhalve zal de specificiteit van de betreffende testen naar waarschijnlijkheid lager zijn dan bij patiënten die met een mogelijke polyneuropathie op een polikliniek neurologie komen. Daarom lijkt de studie van Höffken waarschijnlijk het meest overeen te komen met de populatie patiënten die op een polikliniek neurologie worden gezien en waarbij het de vraag is of er sprake is van een polyneuropathie. Deze studie onderzocht de waarde van een vragenlijst, als component van de Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) (Höffken 2010). De waarde van het neurologisch onderzoek werd onderzocht met een component van de MNSI (Höffken 2010).

Een nadeel van het gebruik van de MNSI en de TCNS is dat het samengestelde componenten heeft van zowel symptomen (anamnese) als bevindingen bij neurologisch onderzoek. Bij de MNSI kan op zich de vragenlijst apart gebruikt worden, maar de diagnostische nauwkeurigheid van uitsluitend het gebruik van deze vragenlijst is niet onderzocht.

Het is aannemelijk dat met behulp van de anamnese (of het gebruik van een gevalideerde eenvoudige vragenlijst zoals die van de MNSI) in combinatie met neurologisch onderzoek, zonder gebruik te maken van aanvullende diagnostiek, de diagnose polyneuropathie met vrij grote waarschijnlijkheid kan worden gesteld. De sensitiviteit van anamnese en de diverse componenten van het neurologisch onderzoek is het hoogst bij patiënten die bij EMG-onderzoek duidelijke verschijnselen van polyneuropathie hebben. Zie voor verdere overwegingen module 'Indicatie EMG' ([hyperlink](#)).

De anamnese is van groot belang. Recent in Nederland uitgevoerd onderzoek heeft aannemelijk gemaakt dat een vragenlijst, de Erasmus Polyneuropathy Symptom score (E-PSS) die uit slechts 6 korte vragen bestaat, hierbij behulpzaam kan zijn (Hanewinkel, *submitted*). In deze extern gevalideerde studie wordt aangeraden om de volgende vragen te stellen:

- 5 1) is er sprake van doofheid van de voeten; 2) zijn er tintelingen of prikkels in de voeten; 3) is er sprake van een pijnlijk gevoel van de voeten bij aanraken; 4) is er het gevoel om op watten te lopen; 5) zijn er balansproblemen bij staan of lopen; en 6) zijn er tintelingen in de handen. Bij een anamnese bij een patient met een mogelijke polyneuropathie mogen vragen m.b.t. overige systemische ziekten (bijvoorbeeld diabetes mellitus, zie ook hoofdstuk 3 en 4); familie
- 10 anamnese (erfelijke polyneuropathie) en medicijngebruik niet ontbreken. Zie tabel 1: de meest voorkomende geneesmiddelen die geassocieerd zijn met het voorkomen van polyneuropathie.

Aanbeveling

1. Stel de waarschijnlijkheidsdiagnose polyneuropathie op basis van de anamnese en neurologisch onderzoek. Onderzoek van de benen (pijn-, tast-, vibratie- en positiezin, de reflexen en de kracht) levert de meeste informatie op. Een symmetrische, naar distaal verlopende gradiënt pleit voor de aanwezigheid van een polyneuropathie.
2. Vraag bij de anamnese ook naar de aanwezigheid van systemische ziekten, gebruik van alcohol, geneesmiddelen en voedingssupplementen (bijvoorbeeld een vitamine B6 intoxicatie kan een polyneuropathie geven).
3. Overweeg met name een EMG te maken als er onduidelijkheid is over het bestaan van een polyneuropathie, als er bij neurologisch onderzoek focale afwijkingen zijn, of als er een verdenking is op een demyeliniserende polyneuropathie.
4. Gebruik voor de anamnese zo mogelijk een gestandaardde vragenlijst. Hoewel o.a. de Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) en de Toronto Clinical Neuropathy Score (TCNS) behulpzaam kunnen zijn de diagnostiek naar polyneuropathie kleven hier nadelen aan. Onder andere omdat het samengestelde instrumenten (combinatie van symptomen en bevindingen) zijn. De vragenlijst-component van de MNSI naar symptomen van polyneuropathie is wel apart te gebruiken, maar is niet als zodanig gevalideerd.
Het gebruik van de in Nederland ontwikkelde Erasmus Polyneuropathy Symptom Score (E-PSS) is mogelijk een goed alternatief (is op dit moment nog niet gepubliceerd). Deze vragenlijst bestaat uit slechts 6 eenvoudige vragen. De E-PSS is in een Universitair Medisch Centrum (UMC) ontwikkeld en extern gevalideerd. Of deze vragenlijst ook behulpzaam is op de polikliniek neurologie van niet-Universitair medische centra moet nog verder worden onderzocht.

15

Literatuur

- Abraham A, Albulaihe H, Alabdali M, Qrimli M, Breiner A, Barnett C, Katzberg HD, Lovblom LE, Perkins BA, Bril V. Elevated Vibration Perception Thresholds in CIDP Patients Indicate More Severe Neuropathy and Lower Treatment Response Rates. PLoS One. 2015 Nov 6;10(11):e0139689. doi: 10.1371/journal.pone.0139689. eCollection 2015. PubMed PMID: 26545096; PubMed Central PMCID: PMC4636179.
- 20 Abraham A, Alabdali M, Alsulaiman A, Albulaihe H, Breiner A, Katzberg HD, Aljaafari D, Lovblom LE, Bril V. The sensitivity and specificity of the neurological examination in polyneuropathy patients with clinical and electrophysiological correlations. PLoS One.

2017 Mar 1;12(3):e0171597. doi: 10.1371/journal.pone.0171597. eCollection 2017. PubMed PMID: 28249029; PubMed Central PMCID: PMC5332032.

Abraham A, Barnett C, Katzberg HD, Lovblom LE, Perkins BA, Brill V. Toronto Clinical Neuropathy Score is valid for a wide spectrum of polyneuropathies. Eur J Neurol. 2018 Mar;25(3):484-490. doi: 10.1111/ene.13533. Epub 2017 Dec 26. PubMed PMID: 29194856.

Hanewinckel R, Ikram MA, van Doorn PA. Assessment scales for the diagnosis of polyneuropathy. J Peripher Nerv Syst. 2016 Jun;21(2):61-73. doi: 10.1111/jns.12170. Review. PubMed PMID: 26968746.

Hanewinckel R, van Oijen M, Taams NE, Merkies ISJ, Notermans NC, Vrancken AFJE, M. Ikram A, van Doorn PA. Diagnostic value of symptoms in chronic polyneuropathy: The Erasmus Polyneuropathy Symptom Score. Submitted for publication Höffken O, Maier C, Richter H, Tegenthoff M, Schwenkreis P. A simplified screening protocol predicts pathological electroneurographic results in patients with suspected polyneuropathy. Int J Neurosci. 2010 Jan;120(1):28-35. doi: 10.3109/00207450903411125. PubMed PMID: 20128669.

Bijlagen bij module 1 Anamnese en neurologisch onderzoek

Tabel 1. Meest voorkomende (genees)middelen geassocieerd met polyneuropathie

Chemotherapeutica	Vinca-alkaloïden Vincristine Vinblastine Vinflunine Vinorelbine Proteaseremmers Bortezomib Ixabepilone Platinum verbindingen Cisplatine Carboplatine Oxaliplatine Thalidomide Taxanen Paclitaxel Docetaxel Cabazitaxel
Cardiovasculaire middelen	Amiodaron
Antibiotica/antivirale middelen	Dapson Isoniazide Linezolid Metronizadol Didanosine Stavudine Nitrofurantoïne Fluorochinolonen
CZS middelen	Lachgas (distikstofmonoxide)

Overig	Colchicine Allopurinol Dichlooracetaat Hydroxychloroquine Pyridoxine (vit B6) Immune checkpoint inhibitors nivolumab TNF alpha inhibitors Etanercept Infliximab
---------------	---

Afkortingen: CZS centraal zenuwstelsel

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regi houder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Anamnese	NVN	2019	2024	Eens per 3 jaar	NVN	Verder validatie E-PSS

5 Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1 tot 3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
1 ^e	<1 jaar	geen	geen	Geen	Geen	NVN	-
2 ^e	< 1 jaar	geen	geen	Geen	Geen	NVN	-
3 ^e	< 1 jaar	geen	geen	Geen	Geen	NVN	-
4 ^e	<2 jaar	geen	Verdere validatie met patienten uit niet-UMC	Geen	Verdere validatie van E-PSS	NVN/onderzoekers Erasmus MC	-

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie,

¹ Naam van de module

² Regi houder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regi houders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

- 5 ³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Evidence-tabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Abraham (2018)	Type of study¹: Case-control Setting: Prosserman Family Neuromuscular Clinic, general hospital Country: Canada Conflicts of interest: "A.A., L.E.L. and C.B. declare no financial or other conflicts of interest. H.D.K. has received research grants and speaker support from Grifols, research grants, advisory board honoraria and speaker support from CSL Behring, and speaker/travel support from Genzyme Canada. B.A.P. serves as an advisor to Neurometrix Inc. V.B. has been a consultant for Bionivia,	Inclusion criteria: PNP: non-diabetic patients attending the neuromuscular clinic between November 2016 to May 2017. The diagnosis of polyneuropathy was based on the England and Toronto consensus criteria [3,8] Controls: <i>[not stated in paper, but clarified by author]</i> healthy volunteers free of known neurological disease or symptoms. They were recruited from multiple sources: advertizing, people attending the clinic with the patient, notices within the hospital, friends of staff, etc. Exclusion criteria: not described N=	Describe index test: Toronto Clinical Neuropathy Score (TCNS). The symptoms are: numbness, tingling, pain, weakness, ataxia and upper-limb symptoms, all considered part of the polyneuropathy and graded as present or absent. The signs are: light touch, pinprick, temperature, position and vibration graded as normal or abnormal at the toes, again considered as part of the polyneuropathy. The reflexes at the knees and ankles are also graded as normal, reduced or absent on both sides. Cut-off point(s):	Describe reference test²: Case control design: see inclusion criteria	Time between the index test and reference test: Approximately at the same time For how many participants were no complete outcome data available? N (%): 0	At a cut-off of 5, the TCNS had a sensitivity of 82% and a specificity of 87%	Note: Patients are not suspected of PNP but already have a diagnosis

¹ In geval van een case-control design moeten de patiëntkarakteristieken per groep (cases en controls) worden uitgewerkt. NB; case control studies zullen de accuratesse overschatten (Lijmer et al., 1999)

² De referentiestandaard is de test waarmee definitief wordt aangetoond of iemand al dan niet ziek is. Idealiter is de referentiestandaard de Gouden standaard (100% sensitief en 100% specifiek). Let op! dit is niet de "comparison test/index 2".

⁴ Beschrijf de statistische parameters voor de vergelijking van de indextest(en) met de referentietest, en voor de vergelijking tussen de indextesten onderling (als er twee of meer indextesten worden vergeleken).

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	CSL, Dainnipo Sumitomo, Eisai, Grifols, Lilly and Pfizer, and has received research support from all of the companies listed in her disclosure."	PNP: 151 Non-PNP:54 Mean age $\pm$ SD: PNP: 59 $\pm$ 13 Non-PNP: not described Sex: % M / % F PNP: 62/38	Polyneuropathy severity is graded as: 0–5, no or minimal neuropathy; 6–8, mild neuropathy; 9–11, moderate neuropathy; $\geq$ 12, severe neuropathy [12].				
Abraham (2017)	Type of study: case-control Setting: Prosserman Family Neuromuscular Clinic, general hospital Country: Canada Conflicts of interest: The authors have declared that no competing interests exist.	Inclusion criteria: PNP: patients diagnosed with PNP attending the neuromuscular clinic between January 2013 to September 2015. All patients had at least one electrophysiological abnormality of either the sural or peroneal nerves, which are considered to be the most sensitive for detecting a distal symmetric polyneuropathy. Controls: <i>[not stated clearly in paper, but clarified by author]</i> Healthy volunteers free of known neurological disease or symptoms. They were recruited from multiple sources: advertising,	Describe index test: proximal or distal muscle weakness, biceps, triceps, brachioradialis, knee and ankle reflexes, sensation for vibration, pinprick, temperature, light touch and proprioception, gait and tandem gait. Cut-off point(s): The neurological examination were considered normal of abnormal	Describe reference test: Case-control design: see inclusion criteria in addition to neurological tests.	Time between the index test en reference test: Approximately at the same time For how many participants were no complete outcome data available? N.a.	<u>Reflexes</u> ; Knee: sens 52% spec 96% Ankle sens: 74% spec 62% <u>Sensory deficitis</u> ; Vibration: sens 73% sepc 77% Pinprick: sens 72% spec 91% Temperature: sens 60% spec 89% Light touch: sens 45% spec 96% Prorioception: sens 36% spec 98%	Note: Patients are not suspected of PNP but already have a diagnosis

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		people attending the clinic with the patient, notices within the hospital, friends of staff, etc. Exclusion criteria: Non-PNP: Exclusion criteria included the presence of diabetes, or symptoms or electrophysiological evidence suggestive for polyneuropathy. N= PNP: 312 Non-PNP: 47 Mean age $\pm$ SD: PNP: 60$\pm$14 Non-PNP: 60$\pm$7 Sex: % M / % F PNP: 69/31 Non-PNO: 47/53					

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Abraham (2015)	Type of study: Case-control Setting: Neuromuscular clinic Country: Canada Conflicts of interest: The authors have declared that no competing interests exist.	Inclusion criteria: CIDP: Fulfilling EFNS/PNS CIDP criteria was defined for the purpose of this study as fulfilling electrophysiological criteria only for definite CIDP, excluding probable and possible diagnoses. were evaluated by clinical history, neurological examination (including VQT), vibration perception thresholds (VPT), and NCS. Controls: <i>[not stated in paper, but clarified by author]</i> healthy volunteers free of known neurological disease or symptoms. They were recruited from multiple sources: advertising, people attending the clinic with the patient, notices within the hospital, friends of staff, etc.	Describe index test: 1. Vibration perception threshold (VPT), by Neurothesiometer, using the method of limits Cut-off point(s): Normal values were considered as 5 volts or less in the fingers, and 15 volts or less in the toes Comparator test: 2. Qualitative clinical vibration sense testing (VQT), by standard 128 Hz tuning fork, as part of the routine neurological examination. Cut-off point(s): Abnormal VQT was defined as absence vibration perception at the toes	Describe reference test: Case-control design: see inclusion criteria	Time between the index test en reference test: Approximately at the same time For how many participants were no complete outcome data available? N.a.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>VPT</u> Sensitivity (%): Sural amplitude (µV): 82 Sural velocity (m/s):90 Peroneal amplitude:75 Peroneal velocity:81 Tibial amplitude:87 Tibial velocity:83 Specificity (%): Sural amplitude (µV): 57 Sural velocity (m/s):68 Peroneal amplitude:50 Peroneal velocity:64 Tibial amplitude:59 Tibial velocity:64 <u>VQT</u> Sensitivity:	Note: Patients are not suspected of PNP but already have a diagnosis

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
						Sural amplitude (μV): 59 Sural velocity (m/s):94 Peroneal amplitude:84 Peroneal velocity:86 Tibial amplitude:91 Tibial velocity:87 Specificity: Sural amplitude (μV): 43 Sural velocity (m/s):47 Peroneal amplitude:36 Peroneal velocity:36 Tibial amplitude:47 Tibial velocity:45	
Höffken (2010)	Type of study: Prospective cohort Setting: Neurological outpatient clinic Country: Germany	Inclusion criteria: patients with suspected PNP selected from the neurological outpatient clinic. Exclusion criteria: Not reported	Describe index test: <i>Neuropathy Screening Profile + shortened German version of the MNSI</i> The MNSI consisted of two parts, a short questionnaire to be answered by the patients	Describe reference test: EMG <i>Motor and sensory nerve conduction velocity, latency, and amplitude were measured in median, ulnar, peroneal, and tibial nerves. Sensory nerve conduction</i>	Time between the index test and reference test: Not reported For how many participants were no complete outcome	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): First function Presence severe PNP: Sensitivity: 97%	The authors concluded: <i>"In conclusion, this instrument is highly sensitive and specific, fast, costeffective, and easy to perform"</i>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	Conflicts of interest: "This study was supported by an unrestricted grant by Pfizer."	N= 101 Prevalence: Mild 28/99=28% Severe 38/99=38% Mean age ± SD: 61.3 ±12.7 Sex: % M / % F 66%M/44%F Other important characteristics:	<i>and a short standardized neurological examination (SNE) to be completed by a physician.</i> Cut-off point(s): First function Presence severe PNP: Highest sensitivity: ≥ -0.6 Highest specificity: < -0.6 Second function Presence PNP (mild + severe) Highest sensitivity: ≥ 1.2 Highest specificity < 1.2	<i>velocity and amplitude were tested in suralis nerve.</i> <i>Values of conduction velocity and amplitude in sensory or motor nerves were scored 0 for normal and 1 for abnormal.</i> Cut-off point(s): <i>a score below 2 abnormal results was defined as no PNP, a score of 2 abnormal results as mild, and a score > 2 as severe PNP</i>	data available? 2 patients. Reasons for incomplete outcome data described? These patients had incomplete questionnaires and were excluded	Specificity: 74% Second function Presence PNP (mild + severe) Sensitivity: 88% Specificity: 74%	<i>clinical practice. It can be used as decision guidance for general practitioners to evaluate further diagnostic by ENG testing."</i>

Risk of bias assessment diagnostic accuracy studies (QUADAS II, 2011)

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
Abraham (2018)	<u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear <u>Was a case-control design avoided?</u> No <u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> No	<u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Probably no <u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> N.a.	<u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes <u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Probably no	<u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Probably no <u>Did all patients receive a reference standard?</u> Unclear <u>Did patients receive the same reference standard?</u> Unclear <u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes	<u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Yes <u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No <u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: HIGH	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: HIGH	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? RISK: UNCLEAR	
Abraham (2015)	<u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> No <u>Was a case-control design avoided?</u> No <u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> No	<u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Probably no <u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes	<u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes <u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Probably no	<u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Probably no <u>Did all patients receive a reference standard?</u> Unclear <u>Did patients receive the same reference standard?</u> Unclear	<u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Yes <u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No <u>Are there concerns that the target condition as defined by the</u>

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
				<u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes	<u>reference standard does not match the review question?</u> Yes (limited to CIDP)
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: HIGH	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: HIGH	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? RISK: UNCLEAR	
Höffken (2010)	<u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear. "prospectively selected" <u>Was a case-control design avoided?</u> Yes <u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes	<u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Probably yes <u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes	<u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Unclear <u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> No	<u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes <u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes <u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes <u>Were all patients included in the analysis?</u> No	<u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No <u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No <u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: UNCLEAR	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? RISK: LOW	
Abraham (2017)	<u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> No	<u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u>	<u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes	<u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes	<u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Yes

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
	<u>Was a case-control design avoided?</u> No <u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> No	Unclear <u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes	<u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Probably no	<u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes <u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes <u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes/No/Unclear	<u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No <u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: HIGH	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? RISK: LOW /HIGH/UNCLEAR	

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur, jaartal	Redenen van exclusie
Abraham (2016)	Enkel dunne vezel polyneuropathie
Abraham (2018b)	Geen diagnostische nauwkeurigheid
Bodofsky (2016)	Expert opinion
Bodofsky (2017)	Expert opinion
Callaghan (2014)	Achterhalen oorzaak PNP
Callaghan (2017)	Reactie op Bodofsky, 2017
Cho (2014)	Patiëntengroep voldoet niet aan de PICO
Cocito (2005)	Interventie voldoet niet aan PICO
Cociti (2005b)	Of EMG een andere diagnose liet zien dan de referall diagnose. Niet uitgezet tegen patiëntkarakteristieken of referall diagnosis
Cocito (2006)	Geen diagnostische nauwkeurigheid
van Dijk (1999)	Patiëntengroep voldoet niet aan de PICO
Van Doorn (2007)	Patiëntengroep en interventie komen niet overeen met PICO
Dyck (1993)	Geen vergelijkende studie
Dyck (2000)	Geen diagnostische nauwkeurigheid
Dyck (2003)	Patiëntengroep en interventie komen niet overeen met PICO
Dyck (2010)	Patiëntengroep en uitkomst komen niet overeen met PICO
Dyck (2013)	Interventie en patiëntengroep komt niet overeen met PICO.
Dyck (2014)	Patiëntengroep komt niet overeen met PICO.
Engeland (2005)	Geen vergelijkend onderzoek
Engeland (2008)	Narrative review
Engeland (2009)	Interventie komt niet overeen met PICO
Fateh (2009)	Patiëntengroep niet overeenkomstig met PICO
Feki (2001)	Geen diagnostische nauwkeurigheid.
Hanewinkel (2016)	Patiëntengroep komt niet overeen met PICO. Prevalentie
Johanssen (2000)	Interventie en patiëntengroep komt niet overeen met PICO.
Jurado (2006)	Patiëntengroep niet overeenkomstig met PICO
Jurado (2009)	Patiëntengroep niet overeenkomstig met PICO
Kamijo (2005)	Artikel in het Japans
Kothari (1995)	Patiëntengroep niet overeenkomstig met PICO
Kothari (1998)	Niet alleen verdenking polyneuropathie. EMG gaf 12/17 patiënten aanwijzingen voor een polyneuropathie. Verandering van beleid niet gespecificeerd voor PNP
Marques Junior (1992)	Artikel in het Spaans
Meijer (2000)	Patiëntengroep niet overeenkomstig met PICO
Milan-Guerrero (2012)	Interventie voldoet niet aan PICO: EMG-uitkomst
Modelli (2013)	Niet alleen verdenking op PNP; diagnostische nauwkeurigheid niet te berekenen
Nikolic (2016)	Geen diagnostische nauwkeurigheid
Pambianco (2010)	Vergelijking niet overeenkomstig met PICO
Perkins (2001)	Patiëntengroep niet overeenkomstig met PICO
Perry (2009)	Patiëntengroep niet overeenkomstig met PICO. Geen diagnostische nauwkeurigheid
Podnar (2004)	Patiëntengroep niet overeenkomstig met PICO: resultaten niet uitgesplitst naar de patiënten met verdenking PNP
Pourhamidi (2004)	Patiëntengroep voldoet niet aan PICO: in primaire setting
Rigler (2007)	Interventie niet overeenkomstig met PICO
Rosenberg (2000)	Geen diagnostische nauwkeurigheid berekend
Rosenberg (2005)	Vergelijking niet overeenkomstig met PICO
Sharma (2009)	Vergelijking niet overeenkomstig met PICO
Singleton (2008)	Geen klinisch relevante diagnostische nauwkeurigheid

Smith (2004)	Achterhalen oorzaak polyneuropathie
Smith (2014)	Expert opinion
Tsapas (2014)	Vergelijking niet overeenkomstig met PICO
Valk (2000)	Diagnostische nauwkeurigheid niet afgezet tegen aan- of afwezigheid van PNP, maar ernst polyneuropathie
Valk (2009)	Diagnostische nauwkeurigheid berekend afgezet tegen ernst polyneuropathie
Vrancken (2002)	Geen diagnostische nauwkeurigheid maten. Niet voor onderscheiden PNP-geen PNP
Vrancken (2006a)	Richtlijn gaat over wanneer diagnostische testen aan te vragen voor oorzaak PNP.
Vrancken (2006b)	Of afwezige reflexen onderdeel is van ouder worden. Geen diagnostische nauwkeurigheid. Niet op polikliniek neurologie
Vrancken (2008)	The clinical picture was considered the gold standard to evaluate the electrophysiological findings. Dus sens en sec voor EMG-uitkomsten
Zhao, 2016)	Patiëntengroep voldoet niet aan PICO: in primaire setting

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1946 – oktober 2017	(exp *Polyneuropathies/ or polyneuropath*.ab,ti.) and (exp Medical History Taking/ or 'history taking'.ab,ti. or anamnes*.mp. or exp Neurologic Examination/ or 'neurologic examination'.ab,ti.) and (exp Electromyography/ or electromyograph*.ab,ti. or emg.ab,ti. or exp Neural Conduction/ or 'neural conduction'.ab,ti. or 'nerve conduction'.ab,ti.) and (exp "Sensitivity and Specificity"/ or (Sensitiv* or Specific*).ti,ab. or (predict* or ROC-curve or receiver-operator*).ti,ab. or (likelihood or LR*).ti,ab. or exp Diagnostic Errors/ or (inter-observer or intra-observer or interobserver or intraobserver or validity or kappa or reliability).ti,ab. or reproducibility.ti,ab. or (test adj2 (re-test or retest)).ti,ab. or "Reproducibility of Results"/ or accuracy.ti,ab. or Diagnosis, Differential/ or Validation Studies.pt.) (= diagnostisch filter) = 217 (194 uniek)	194

Module 2 Alarmsymptomen

Uitgangsvraag

10 Bij welke alarmsymptomen kan sprake zijn van een behandelbare oorzaak van polyneuropathie en/of is nadere diagnostiek vereist?

Inleiding

Alarmsymptomen zijn kenmerken uit de anamnese of bevindingen bij het neurologisch onderzoek die een bijzondere oorzaak van de polyneuropathie doen vermoeden (Callaghan, 2015). In de richtlijn
15 Polyneuropathie uit 2005 worden enkele alarmsymptomen genoemd, te weten (1) pijn die afwijkend is in ernst, locatie en duur, (2) asymmetrie, (3) puur motorische verdeling, (4) puur sensibele verdeling, (5) snelle progressie en (6) aanwezigheid van duidelijke autonome stoornissen. Hoewel de werkgroep van mening is dat deze kenmerken nog steeds als alarmsymptomen kunnen worden beschouwd, is het in de praktijk moeilijk om de definiëren welke mate van pijn als afwijkend
20 kan worden beschouwd. Daarnaast betreft het vaak niet één enkel alarmsymptoom maar een combinatie of patroon die niet goed passen bij het klassieke beeld van een langzaam progressieve axonale sensomotorische polyneuropathie, zoals in het kader van chronische idiopathische axonale polyneuropathie (CIAP) en de diabetische neuropathie (England, 2005). Voorbeelden van deze patronen zijn: areflexie met proximale zwakte (bijvoorbeeld bij CIDP), of een combinatie van
25 asymmetrie, snelle progressie en pijn (onder anderen vasculitis of paraneoplastisch) (van den Bergh, 2010; Collins, 2017; Zis, 2017).

Zoeken en selecteren

Voor deze vraag is geen systematische literatuuranalyse verricht. Wel is een oriënterende
30 literatuuronderzoek uitgevoerd naar welke alarmsymptomen (red flags/rode vlaggen) voor bijzondere oorzaken van polyneuropathie zijn beschreven. Met de zoektermen “alarm symptom”, “red flag”, “warning sign” en “(poly)neuropathy” werd op 1 februari 2018 gezocht in Medline (zie Zoekverantwoording). Daarnaast werd er in bij de werkgroep bekende grote cohortstudies gezocht naar het voorkomen van alarmsymptomen.

35

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht.

Overwegingen

40 De waarde en frequentie van vóórkomen van de alarmsymptomen bij polyneuropathie blijkt niet of nauwelijks systematisch te zijn onderzocht. Bovendien worden in de literatuur verschillende definities gebruikt voor hetzelfde alarmsymptoom (bijvoorbeeld verschillende tijds aanduidingen voor ‘snel progressief’ of verschillende terminologie zoals bv ‘puur motor’ versus ‘motor predominant’). De belangrijkste alarmsymptomen staan vermeld in Tabel 1, waarbij aangetekend
45 dient te worden dat de lijst met mogelijke alarmsymptomen veel langer is. Definities van de belangrijkste alarmsymptomen zijn tot stand gekomen door middel van consensus tussen de leden van de werkgroep.

50 **Tabel 2.1.** Belangrijkste alarmsymptomen bij polyneuropathie en bijbehorende definitie en differentiaaldiagnose. Alleen de belangrijkste alarmsymptomen zijn uitgewerkt, de lijst met mogelijke alarmsymptomen is veel uitgebreider.

Alarmsymptoom**Snelle progressie**

Progressie in 4 weken tot 6 maanden die leidt tot beperkingen bij het lopen of tot vaardigheidsstoornissen aan de armen.

Asymmetrie

Duidelijke asymmetrie in het beloop van het ontstaan van neurologische uitval en/of neurologisch onderzoek die wijst op betrokkenheid van meerdere zenuwen (multipale mononeuropathie)

Puur motorisch of motor predominant

Krachtsverlies zonder op de voorgrond staande sensibele klachten en geen of weinig sensibele afwijkingen bij het neurologisch onderzoek.

Ataxie

Uitgesproken gnostische stoornissen bij relatief gespaarde vitale sensibele.

Differentiaaldiagnose

- (subacuut) CIDP
- POEMS
- IgM-neuropathie bij hematologische maligniteit
- vasculitis-neuropathie
- paraneoplastische neuropathie
- neuropathie in het kader van systeemandoening zoals sarcoidose,
- toxische neuropathie (chemotherapeutica, arseen, thallium, organofosfaat)
- neuropathie in het kader van porfyrie
- beriberi

Denk ook aan: myelopathie of cauda syndroom, leptomeningeale metastasering, hypofosfatemie, hypermagnesiëmie.

- vasculitis neuropathie
- multifocale CIDP (Lewis-Sumner syndroom of MADSAM)
- MMN
- multipale drukneuropathie
- hereditaire drukneuropathie
- neuropathie in het kader van sarcoidose
- neuropathie in het kader van amyloïdose
- multipale mononeuropathie in het kader van IgG-4-gerelateerde ziekte
- neuropathie in het kader van cryoglobulinemie
- lepra
- lues
- HIV
- TNF-alfa blokkers.

Denk ook aan: (radiculo)plexopathie, polyradiculopathie.

- motorische CIDP
- MMN
- neuropathie in het kader van thyreotoxicose
- neuropathie in het kader van hyperparathyreoïdie
- toxisch (lood, dapsone)

Denk ook aan: voorhoornaandoeningen, spierziekten en aan myasthenie syndromen.

- paraneoplastische neuronopathie (anti-Hu)
- neuropathie in het kader van vitamine-B12-, foliumzuur- en vitamine-E-deficiëntie
- paraproteïnemische neuropathie (anti-MAG)
- CIDP
- toxisch (amiodarone, cisplatinum, zink)
- Friedreichse ataxie
- Spinocerebellaire ataxie (SCA)

Denk ook aan: cerebellaire syndromen en myelopathie.

Niet lengte-afhankelijke verdeling van klachten

Afwijkend patroon van sensibele of motorische afwijkingen met bij het neurologisch onderzoek proximaal > distaal of armen > benen

- CIDP
- POEMS
- paraproteïnemische neuropathie
- neuropathie in het kader van amyloidose
- paraneoplastische neuropathie
- neuropathie in het kader van M. Sjögren
- toxisch (hexane, arsenic, amiodarone, cisplatinum, bortezomib)

Autonome stoornissen vroeg in het beloop

Duidelijk autonome klachten en verschijnselen bij anamnese of neurologisch onderzoek.

Voorbeelden zijn orthostatische hypotensie, hartritme stoornissen, diarree en potentiële stoornissen.

- diabetes mellitus
- alcohol
- amyloidose (verworven en genetisch)
- porfyrie
- paraneoplastische polyneuropathie
- neuropathie in het kader van M. Sjögren
- HSAN

Denk ook aan: botulisme, Lambert Eaton syndroom, puur autonoom falen.

Ernstige pijn

Pijn is een veel voorkomend symptoom bij polyneuropathie, ernstige pijn is echter ook kenmerkend voor sommige specifieke oorzaken van polyneuropathie en kan derhalve in bepaalde gevallen als een alarmsymptoom worden beschouwd.

- diabetes mellitus
- alcohol
- vasculitis neuropathie
- paraneoplastisch (anti-Hu)
- amyloidose
- sarcoïdose
- cryoglobulinemie
- dunnevezelneuropathie

CIDP: chronische inflammatoire demyeliniserende neuropathie; MMN: multifocale motorische neuropathie; POEMS: polyneuropathie, organomegalie, endocrinopathie, monoclonale antistoffen en huidveranderingen; HNPP: hereditary neuropathy and liability for pressure palsy. MADSAM: multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy; HSAN: Hereditary sensory and autonomic neuropathy

In Tabel 2 worden typische kenmerken van behandelbare oorzaken van polyneuropathie samengevat op basis van reviews van specifieke oorzaken van polyneuropathie, zoals vasculitis neuropathie en CIDP (Collins, 2018; van den Bergh, 2010).

Tabel 2.2: Kenmerken van behandelbare oorzaken van polyneuropathie, waarbij alarmsymptomen kunnen voorkomen. Of het noodzakelijk is dit aanvullend onderzoek aan te vragen, wordt in belangrijke mate gestuurd door het voorkomen van alarmsymptomen bij de anamnese en het algemeen lichamelijk onderzoek.

	Kenmerken	Aanvullend onderzoek
Diabetes mellitus	Langzaam progressief, vooral sensibel, pijn, autonome stoornissen later in beloop. Zeldzaam: snel progressieve, asymmetrische, pijnlijke multiële mononeuropathie of radiculoplexoneuropathie, gewichtsverlies.	Glucose nuchter, Hb1Ac.

CIDP	Proximale en distale betrokkenheid; gnostische stoornissen, areflexie, geen of weinig autonome stoornissen	Laboratorium volgens PNP-protocol, uitgebreid EMG. Ondersteunend (optioneel): echo zenuwen, liquor onderzoek, MRI plexus
Vasculitis	Asymmetrie (multipale mononeuropathie of asymmetrische polyneuropathie), pijn, snel progressief. Afhankelijk van type vasculitis betrokkenheid van andere organen (onder anderen huid, longen, neus, nieren)	Afhankelijk van klinische verdenking, onder anderen: ANCA, ANA-cascade, BSE, eosinofielen, monoclonaal eiwit, cryoglobuline, hepatitis-B-en-C-serologie, eiwit in urine. Laagdrempelig consult internist met vraagstelling betrokkenheid andere orgaansystemen en/of onderliggende auto-immuun aandoening of infectie. Overweeg zenuwbiopt (en spierbiopt) in expertisecentrum
Sarcoïdose	Asymmetrie, pijn, betrokkenheid andere organen (onder anderen long, huid, gewrichten, spieren, ogen).	ACE, lysozyme, soluble interleukine-2 receptor (alle beperkte sensitiviteit) CT-thorax, eventueel PET-CT. Weefsel diagnose: consult longarts, reumatoloog, dermatoloog. Overweeg zenuwbiopt en/of spierbiopt in expertisecentrum.
Paraneoplastisch	Pijn, autonome stoornissen, ataxie, snel progressief, kan asymmetrisch zijn (neuronopathie)	Paraneoplastische antistoffen. Gericht onderzoek naar tumor indien aanwijzingen bij anamnese of lichamelijk onderzoek. Eventueel PET-CT.
Paraproteïnemie	Ataxie, gnostische stoornissen op de voorgrond, relatief snelle progressie, tremor	Monoclonaal eiwit, in bloed en urine. Bij IgM paraproteïne anti-MAG-antistoffen. Consult hematoloog. Bij snelle progressie liquor, fenotypering
Amyloïdose	Pijn, autonome stoornissen, positieve familieanamnese afhankelijk van type, kan asymmetrisch zijn, demyeliniserende kenmerken op EMG mogelijk	Monoclonaal eiwit, ratio vrije lichte ketens, Bence-Jones eiwit in urine Consult hematologie Op indicatie DNA-diagnostiek, zenuwbiopt
Alcohol Vitamine B12 deficiëntie	Pijnlijk, autonome stoornissen Gnostische stoornissen, eventueel piramidebaanverschijnselen, proximale en distale zwakte demyeliniserende kenmerken op EMG mogelijk	Vitamine B1, leverfuncties Vitamine B12 (zie module 6), foliumzuur. Bij piramidebaanverschijnselen MRI myelum overwegen.

Aanbeveling

Doe verder onderzoek bij een beeld van (poly)neuropathie met een of meerdere van de volgende alarmsymptomen of kenmerken:

- snelle progressie
- asymmetrie
- puur motorisch of motorisch dominant
- ataxie
- niet-lengte afhankelijke verdeling
- autonome stoornissen vroeg in het beloop
- ernstige pijn

70 Literatuur

Callaghan BC, Price RS, Chen KS, Feldman EL. The Importance of Rare Subtypes in Diagnosis and Treatment of Peripheral Neuropathy: A Review. *JAMA Neurol.* 2015 Dec;72(12):1510-8. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.2347.

75 England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2005;64:199–207

Collins MP, Hadden RD. The nonsystemic vasculitic neuropathies. *Nat Rev Neurol.* 2017 Apr 27;13(5):302-316. doi: 10.1038/nrneurol.2017

80 Zis P, Paladini A, Piroli A, McHugh PC, Varrassi G, Hadjivassiliou M. Pain as a First Manifestation of Paraneoplastic Neuropathies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Ther.* 2017 Dec;6(2):143-151. doi: 10.1007/s40122-017-0076-3. PMID: 2866908

85 Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, Koski CL, Léger JM, Nobile-Orazio E, Pollard J, Sommer C, van Doorn PA, van Schaik IN; European Federation of Neurological Societies; Peripheral Nerve Society. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. *Eur J Neurol.* 2010 Mar;17(3):356-63. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02930.x. Erratum in: *Eur J Neurol.* 2011 May;18(5):796. PubMed PMID: 20456730.

Bijlagen module 2 Alarmsymptomen

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regiehouder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
---------------------	-----------------------------	----------------------	--	--	---	---

¹ Naam van de module

² Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Alarm-symptomen	NVN	2019	2024	Eens per vijf jaar	NVN	Nieuwe inzichten
-----------------	-----	------	------	--------------------	-----	------------------

95

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdsplan voor implementatie: <1 jaar, 1 tot 3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdsplan)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
1 ^e	<1 jaar	geen	Geen	Geen	Geen	NVN	-

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	1 exp Polyneuropathies/ or polyneuropath*.ab,ti. or exp Diabetic Neuropathies/ or neuropathy.ab,ti. or neuropathies.ab,ti. (99397)	71
	2 ("red-flag*" or "red flag*" or "alarm bell*" or "warning sign*" or (alarm and symptom*)).ab,ti. (6730)	
	3 1 and 2 (72)	
	4 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (340844)	
	5 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1719267)	
	6 3 and 4 (5)	
	7 3 and 5 (5)	
	8 6 or 7 (9)	
	9 3 not 8 (63)	

	= 71 uniek	
--	------------	--

Module 3 Diagnostiek polyneuropathie

115 **Uitgangsvraag**

Deelvraag 1.

Welk laboratoriumonderzoek moet er tenminste eenmaal worden bepaald bij een patiënt met een chronische polyneuropathie (zonder alarmsymptomen)?

120 **Deelvraag 2.**

Is laboratoriumonderzoek naar een bijkomende oorzaak van een chronische polyneuropathie geïndiceerd wanneer een patiënt al een bekende risicofactor heeft?

Inleiding

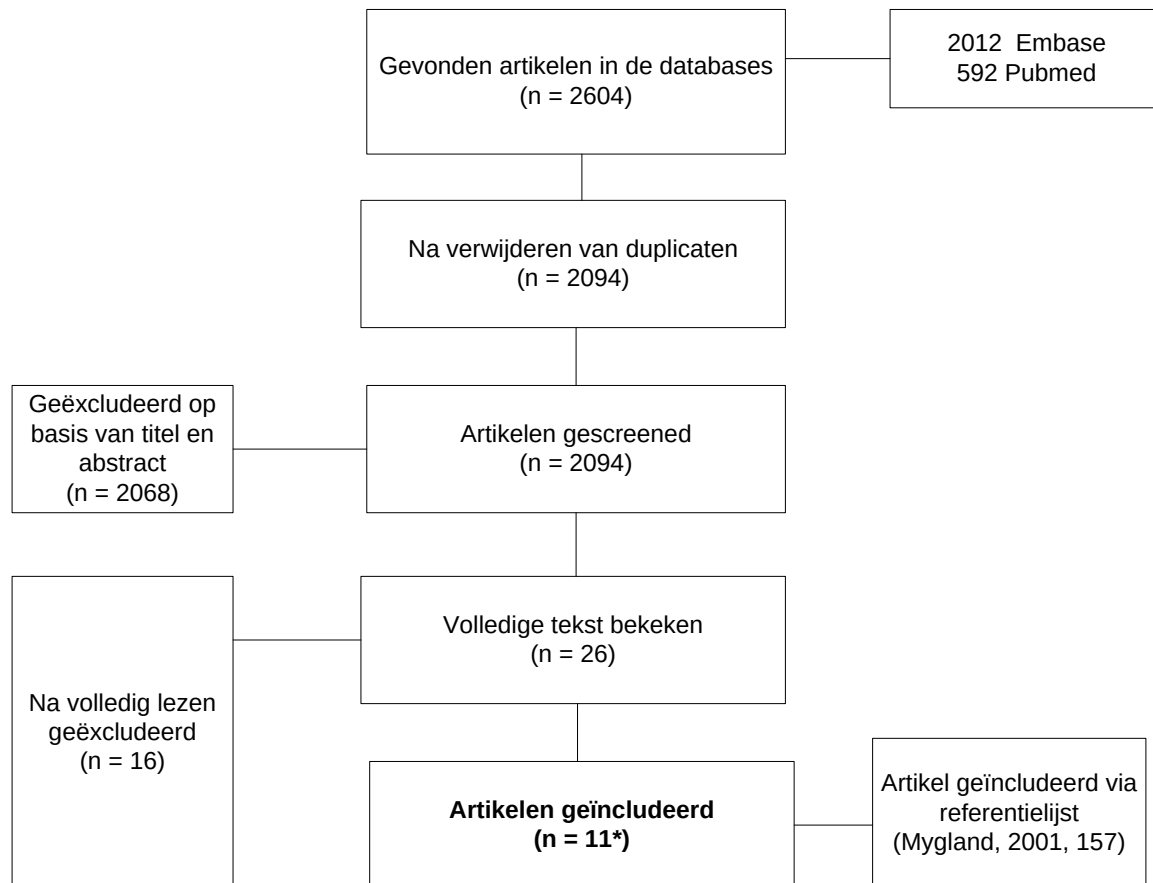
- 125 Er zijn veel risicofactoren voor het ontstaan van een polyneuropathie met grote verschillen in prevalentie. Het (laboratorium)onderzoek vormt onderdeel van het diagnostisch proces. Hierbij dienen zowel veelvoorkomende oorzaken als ook zeldzamere oorzaken met belangrijke behandelconsequenties te worden vastgesteld (Vrancken, 2006; Rosenberg, 2001).
- 130 In de vorige richtlijn Polyneuropathie uit 2005 wordt dit laboratoriumonderzoek uitgevoerd in twee aparte diagnostische stappen, wat in veel gevallen een tweede bezoek aan de neuroloog betekent. Het is waarschijnlijk zowel kosteneffectiever, maar ook patiëntvriendelijker om, zo mogelijk, al het laboratoriumonderzoek in één keer uit te voeren.

- 135 Bij deelvraag 1 zal worden beschreven welk laboratoriumonderzoek tenminste moet worden aangevraagd bij een patiënt met een chronische polyneuropathie. Op basis van de prevalentie van verschillende oorzaken van polyneuropathie in de westerse/ Nederlandse samenleving, kan een standaard laboratoriumpakket worden samengesteld toegespitst op de Nederlandse situatie.

Zoeken en selecteren

- 140 Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):
- Zoekvraag 1: Wat is de prevalentie van de verschillende oorzaken van polyneuropathie in westerse landen?

145 Flowchart literatuursearch deelvraag 1



*2 artikelen beschrijven 1 studie (Beghi and IGPSG)

Zoeken en selecteren (Methode)

150 **Deelvraag 1:** In de databases Medline (via OVID en Pubmed) en Embase (via EMBase.com) is met relevante zoektermen systematisch gezocht naar publicaties naar het vóórkomen van diverse oorzaken van een chronische polyneuropathie. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad *Verantwoording*. De literatuurzoekactie leverde 2.604 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische analyse in cohorten van meer dan 10 patiënten naar het vóórkomen van oorzaken van een chronische polyneuropathie in de

155 Westerse populatie. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 26 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst werden vervolgens 16 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad *Verantwoording*), en zijn er uiteindelijk 10 studies geselecteerd, met primaire focus op hospital-based studies. De studie van George (1986) bevatte potentieel relevante data, maar was niet full-text beschikbaar. Omdat dit een studie uit 1986 betreft en er

160 voldoende grote en meer actuele studies beschikbaar waren, is deze studie buiten beschouwing gelaten. Ten slotte werd uit de referentielijst van de geselecteerde artikelen nog één aanvullend artikel geïnccludeerd. Tien onderzoeken zijn definitief opgenomen in de literatuuranalyse, waarvan twee artikelen dezelfde studie beschreven. De belangrijkste studiekenmerken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabel.

165 **Samenvatting literatuur**

Beschrijving studies

De resultaten van deelvraag 1 zijn gebaseerd op 10 publicaties. De studies van Visser (2014), Vrancken (2006) en Rosenberg (2001) zijn uitgevoerd in poliklinische setting (hospital-based) in Nederland. Zij onderzochten de medische dossiers van respectievelijke 673, 137 en 172 volwassen polyneuropathie patiënten. Op basis van anamnese, neurologisch onderzoek, en EMG-bevestiging werd de diagnose polyneuropathie gesteld en met anamnese en laboratoriumonderzoek werd gezocht naar risicofactoren. De studie van Rosenberg (2001) is uitgevoerd in een HIV expertisecentrum in het UMC Amsterdam. De studies van Gallagher (2013), Verghese (2001), Rudolph (2007), Mygland (2001) en Johanssen (2001) hadden een vergelijkbare opzet als bovengenoemde Nederlandse studies, maar werden uitgevoerd in andere Westerse landen, namelijk respectievelijk de Verenigde Staten, Noorwegen en Denemarken. Zij includeerden respectievelijk 225, 402, 226, 192 en 135 patiënten. De studies zijn vrijwel exclusief uitgevoerd in de volwassen populatie met uitzondering van de studie van Rudolph (2007) waarbij de leeftijdsrange 9-92 jaar was (gemiddeld 65 jaar). In de publicatie van Mygland (2001) wordt de leeftijd niet gerapporteerd. De studie van Verghese (2001) was gericht op oudere patiënten van 65 jaar en ouder. Naast deze hospital-based studies, zijn twee populatie-gebaseerde studies geïnccludeerd. De studie van Hanewinkel (2016) betreft een studie uit Nederland met 72 patiënten van 45 jaar en ouder, die nagenoeg allemaal een met een EMG bevestigde polyneuropathie hadden. Slechts enkele deelnemers waren geïnccludeerd op basis van een afwijkend neurologisch onderzoek en zeer typische anamnese.

De studie van Beghi (1998) betreft een Italiaanse studie met 151 geïnccludeerde patiënten van 55 jaar en ouder. De diagnose polyneuropathie werd gesteld op basis van anamnese en neurologisch onderzoek en was niet bevestigd met EMG.

In alle geïnccludeerde studies werden de categorieën 'idiopatisch', 'diabetes mellitus', 'alcohol', 'vitaminedeficiënties', 'metabool' en 'systeemziekten' beschreven als mogelijke oorzaken van polyneuropathie. Daarnaast werden de categorieën 'immuungemedieerd', 'erfelijk', 'maligniteit' en 'toxisch' in zes of meer van de geïnccludeerde studies beschreven. De overige categorieën 'infectieus', 'paraproteïnemie' en 'overige' werden in 5 of minder studies benoemd.

195 **Resultaten**

Een overzicht van het voorkomen van diverse risicofactoren voor polyneuropathie in de westerse samenleving is weergegeven in Tabel 2.1 en in de evidencetabel 4A.

Tabel 3.1 Oorzaken van polyneuropathie in westerse landen

Etiologie	Aantal studies (n=)	Aantal patiënten (n=)	Mediaan (%)	Range (%)
Diabetes	10	2385	29	18-40
Idiopathisch	10	2385	26	19-49
Alcohol	10	2385	7	4-20
Erfelijk	9	2234	7	1-14
Toxisch ^a	9	2159	6	1-7
Immuungemedieerd ^b	9	2234	5	2-16
Metabool ^c	10	2385	4	0-14
Paraproteïnemie ^d	6	1263	4	1-9
Vitamine deficiënties ^e	10	2385	3	1-14
Maligniteit/paraneoplastisch	7	1415	3	1-8

Systeemziekten ^f	10	2385	4	1-7
Infectieus ^g	4	725	2	0-13
Overige ^h	4	934	2	1-3

200 ^a omvat onder anderen chemotherapie en andere medicatie

^b omvat onder anderen CIDP, GBS

^c omvat onder anderen nierfalen, schildklier- en leverziekten

^d omvat onder anderen MGUS, multipel myeloom, paraproteïnemie

^e omvat onder anderen vitamine deficiënties B12 en B1

205 ^f omvat onder anderen vasculitis, bindweefselziekten, amyloïdose, sarcoïdose, psoriasis

^g omvat onder anderen Lyme, HIV*, lepra (*NB studie Rosenberg et al. Uitgevoerd in HIV-expertisecentrum)

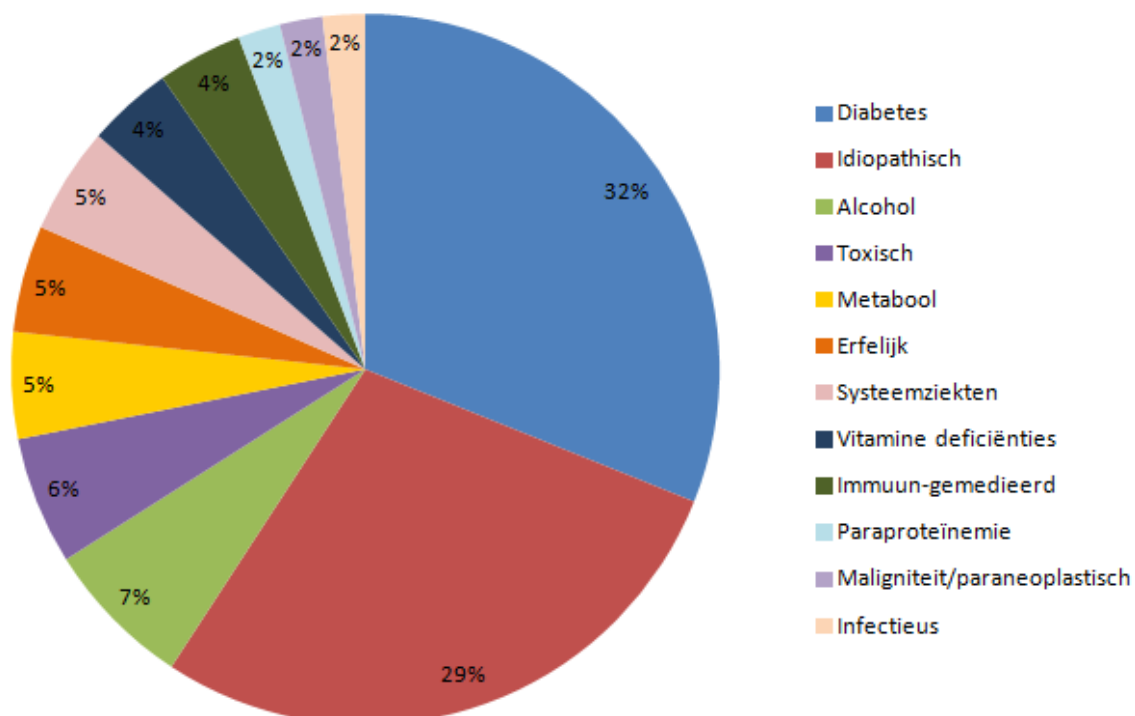
^h omvat critical illness polyneuropathie, ischemische polyneuropathie

210 Voor diverse risicofactoren werd in één of enkele studies een veel hoger percentage van vóórkomen beschreven dan in de andere studies. Voor overmatig alcoholgebruik als risicofactor rapporteert de studie van Johannsen (2001) een hoog percentage van 20% wat om onduidelijk reden hoger is dan in de andere studies. Het percentage immuungemedieerde en erfelijke polyneuropathieën lijkt in de studies van Hanewinkel (2016) en Rudolph (2007) relatief hoog, hetgeen mogelijk kan worden

215 verklaard door specifieke interesse voor bepaalde ziektebeelden in gespecialiseerde centra. Infectieuze oorzaken werden frequent gevonden (13%) in de studie van Rosenberg (2001), die werd uitgevoerd in een HIV-expertisecentrum.

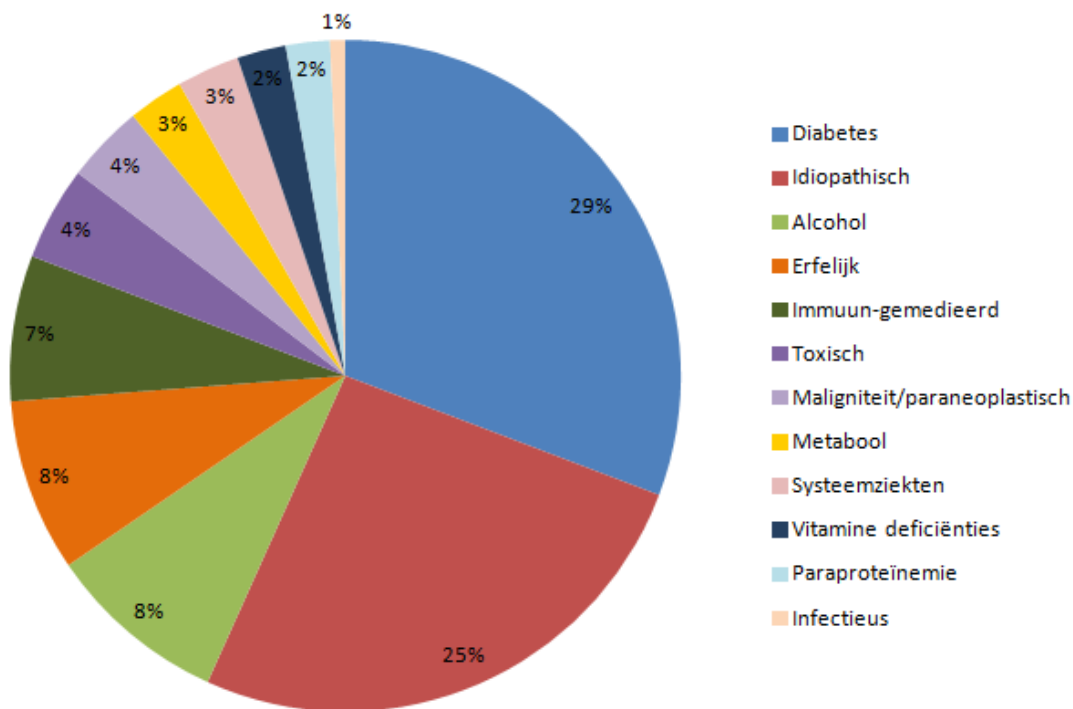
We hebben een aanvullende analyse verricht, naar de oorzaken van polyneuropathie, gebaseerd op de vier Nederlandse studies (Figuur 3.1) (Vrancken, 2006; Rosenberg, 2001; Visser, 2014;

220 Hanewinkel, 2016).



Figuur 3.1 A. Verdeling van oorzaken van polyneuropathie in Nederland

225 Onderverdeling van de categorieën in dit taartdiagram, is zoals beschreven in het onderschrift van Tabel 1.1. Percentages zijn teruggerekend naar absolute patiënten aantallen van deze 4 Nederlandse studies.



Figuur 3.1 B. Verdeling van oorzaken van polyneuropathie in Nederland en andere Westerse landen

230 Conclusies

Ongeveer een derde van de polyneuropathieën is idiopathisch en ongeveer eenderde heeft als oorzaak diabetes mellitus. Prevalentie van de andere individuele oorzaken van polyneuropathie varieert tussen de 1 en 20%.

235 Bewijskracht van de literatuur

Gezien de aard van de uitgangsvraag is er geen GRADE beoordeling uitgevoerd.

Bovenstaande resultaten zijn gebaseerd op observationeel onderzoek in relatief heterogene populaties. Derhalve is de bewijskracht laag.

No GRADE	
----------	--

240

Overwegingen

Het 'basis laboratoriumpakket' bij een patiënt met een subacute of chronische polyneuropathie dient om veel voorkomende en minder vaak voorkomende, maar wel behandelbare risicofactoren van polyneuropathie op te sporen. Als bij anamnese en neurologisch onderzoek alarmsymptomen worden gevonden (zie hoofdstuk 3) zal er doorgaans uitgebreider aanvullend onderzoek moeten plaatsvinden.

245

Omdat diabetes mellitus de meest voorkomende oorzaak voor polyneuropathie is in de westerse populatie, zijn *glucose* en *HbA1c* in het basispakket opgenomen (American Diabetes Association, 2018). Het heeft de voorkeur glucose nuchter te bepalen, maar dit hoeft niet per se. Indien de niet-nuchtere waarde verhoogd is, kan alsnog aanvullend nuchter-glucose worden bepaald (eventueel via

250

de huisarts). Om overmatig alcoholgebruik op het spoor te komen zit *gammaGT* in het basis laboratoriumpakket. Het *ALAT* kan eraan bijdragen om na te gaan of een afwijkend *gammaGT* mogelijk wordt veroorzaakt door een (primaire) leveraandoening. In het basispakket worden ook bepalingen van *vitamines B1, B6, B12 en foliumzuur* opgenomen. Vitamine B6 is weliswaar een

255 relatief dure bepaling, maar de werkgroep is van mening dat dit in het basispakket opgenomen moet worden. Het gaat om het opsporen van zowel deficiënties (behandelbaar) als intoxicaties (vitamine B6, vermijdbaar) van deze vitamines, ook gezien het frequenter voorkomen van vegetarische of

260 nierfunctiestoornissen of een gestoorde schildklierfunctie op te sporen omvat het basis laboratoriumpakket *creatinine* en *TSH*. *BSE* dient als screenende bepaling voor een systeem­aandoening (onder anderen M. Kahler, vasculitis). *M-proteïne*, *middels immunofixatie*, wordt verricht om een paraproteïnemie uit te sluiten. Tot slot is de werkgroep van mening dat een

265 standaard *bloedbeeld (hemoglobine, leukocyten, erythrocyten, trombocyten)* ook onderdeel hoort te zijn van het ‘basis laboratoriumpakket’, aangezien er afwijkingen zijn die kunnen leiden tot vergelijkbare symptomen als een polyneuropathie (bijvoorbeeld polycythemia vera), maar ook omdat afwijkingen op een onderliggende systeem­aandoening kunnen wijzen.

Er is besloten om de ANA-bepaling niet op te nemen in het basispakket in verband met het hoge aantal gering verhoogde titers zonder klinische betekenis, met name in de oudere populatie.(6) Daarnaast is polyneuropathie zelden de eerste uiting van een systeem­ziekte.

270 Indien er bij de anamnese of het neurologisch onderzoek aanwijzingen zijn voor een genetische, systemische, immuun-gemedieerde of infectieuze origine van de polyneuropathie, zijn er waarschijnlijk meestal klinische kenmerken die onder alarmsymptomen vallen en zal eerder een ander diagnostisch traject worden ingeslagen (Zie stroomdiagram Diagnostiek) [[hyperlink naar stroomdiagram](#)]. Ditzelfde geldt voor een (para)neoplastische oorzaak van de polyneuropathie.

275

Aanbeveling

naar aanleiding van deelvraag 1

Bepaal (voor zover nog niet verricht) bij patiënten met een subacute of chronische polyneuropathie (zonder alarmsymptomen) ten minste eenmaal minimaal het volgende basis laboratoriumonderzoek:

- Glucose, HbA1c
- GammaGT en ALAT
- Vitamine B1, vitamine B6, vitamine B12 en foliumzuur
- Creatinine
- TSH
- BSE
- M-proteïne (door middel van immunofixatie)
- Volledig bloedbeeld (hemoglobine, leukocyten, erythrocyten, trombocyten)

Deelvraag 2

280 Inleiding

In de richtlijn Polyneuropathie uit 2005 wordt geadviseerd geen verder aanvullend laboratoriumonderzoek te doen bij patiënten met een chronische polyneuropathie die al een bekende risicofactor hebben (diabetes mellitus, nierinsufficiëntie, overmatig alcoholgebruik en het gebruik van bepaalde geneesmiddelen).

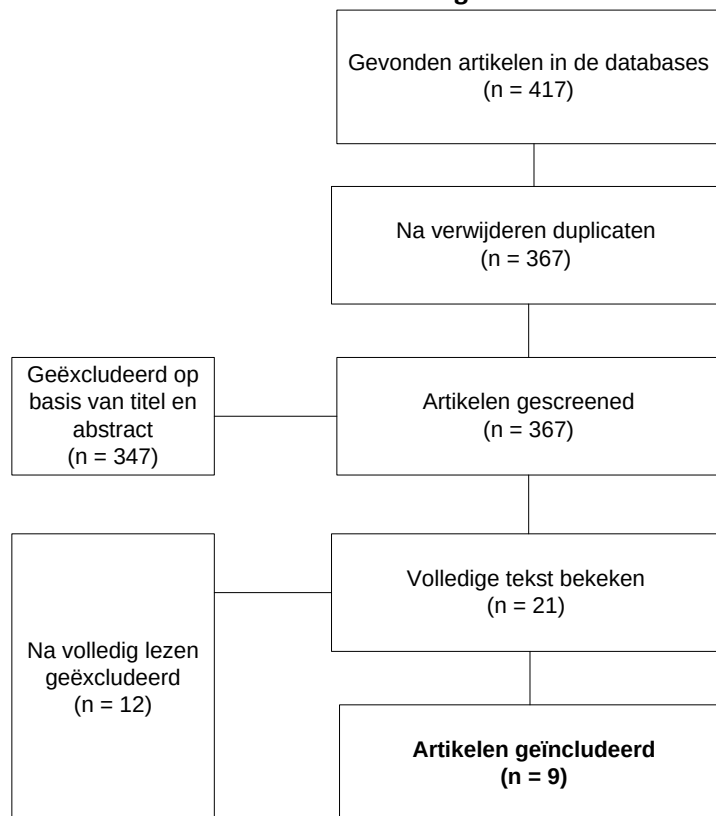
285 Diabetes mellitus en overmatig alcoholgebruik hebben een hoge prevalentie in de algemene populatie. Daarnaast komen bij patiënten met deze risicofactoren relatief vaker co-morbiditeiten (onder anderen nierfunctiestoornissen of vitaminedeficiënties) voor. Het is van belang om inzicht te hebben in het vóórkomen van meerdere risicofactoren/ mogelijke oorzaken van polyneuropathie bij één persoon, opdat geen mogelijk behandelbare oorzaken worden gemist.

290 In deelvraag 2 wordt beschreven of bij patiënten met een chronische polyneuropathie met een bekende risicofactor aanvullend laboratoriumonderzoek naar een andere, bijkomende oorzaak van de polyneuropathie geïndiceerd is.

295 Zoeken en selecteren (Methode) Deelvraag 2:

- Zoekvraag 2: Bij welk percentage patiënten met polyneuropathie en diabetes mellitus worden er nog andere (additionele) risicofactoren voor polyneuropathie gevonden?

Flow-chart literatuursearch deelvraag 2



300 In de databases Medline (via OVID en Pubmed) en Embase (via EMBase.com) is met relevante zoektermen systematisch gezocht naar publicaties naar patiënten met polyneuropathie en diabetes mellitus, met als uitkomst het vóórkomen van meerdere risicofactoren voor een chronische polyneuropathie. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad *verantwoording*. De literatuurzoekactie leverde 417 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische analyse in cohorten met meer dan 10 patiënten naar het vóórkomen van oorzaken van een chronische polyneuropathie in de Westerse populatie, in combinatie met de zoekterm diabetes mellitus.

310 Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 21 studies voorgeselecteerd. Na
raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 12 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel
onder het tabblad Verantwoording) en zijn er 9 studies geselecteerd, die definitief zijn
opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn
opgenomen in de evidence tabel. Indien beschreven werd ook het voorkomen van meerdere
315 oorzaken bij andere categorieën patiënten dan diabetes mellitus patiënten opgenomen in de
evidence tabel gezien de relevantie voor het beantwoorden van de uitgangsvraag.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

320 De resultaten van deelvraag 2 zijn gebaseerd op 9 publicaties. Zeven van de 9 studies kwamen
overeen met de zoekresultaten van deelvraag 1 en zijn reeds beschreven onder 'Beschrijving studies'
bij die deelvraag.
Daarnaast werden twee hospital-based studies van Gorson (2006) en Dyck (1993) gevonden die
cohorten van 103 en 171 volwassen patiënten met diabetes mellitus beschrijven. In de studie van
325 Gorson (2006) werd de diagnose polyneuropathie gesteld op basis van anamnese en lichamelijk
onderzoek, in de studie van Dyck (1993) werd de diagnose in de meerderheid van de patiënten
bevestigd middels EMG.

Resultaten

330 Het aantal patiënten dat meer dan één risicofactor heeft voor de chronische polyneuropathie
varieerde in de diverse studies van 0-53% met een mediaan van 9% (zie ook evidencetabel 4B). In 6
van de 9 geïnccludeerde studies lag het aantal patiënten met meerdere risicofactoren tussen 5-11%.
Nagenoeg alle verschillende risicofactoren werden gevonden in combinatie met andere
risicofactoren, hoewel de frequentie sterk verschilde per oorzaak. In totaal werden 378 risicofactoren
335 gevonden bij 181 patiënten. De meest voorkomende binnen deze 334 risicofactoren waren diabetes
mellitus (37%), overmatig alcoholgebruik (14%), vitamine deficiënties (11%), en metabole oorzaken
(nier-, schildklier- en leverlijden, 11%). Infectieuze oorzaken, maligniteiten en immuun-gemedieerde
en erfelijke neuropathieën werden veel minder frequent gevonden in combinatie met een andere
risicofactor (0-6%). Een compleet overzicht van alle voorkomende combinaties van risicofactoren
340 wordt gegeven in de evidencetabel.

Conclusies

Naar schatting heeft ongeveer 9% van de patiënten met een chronische polyneuropathie meer dan
één mogelijke oorzaken voor de polyneuropathie. Diabetes mellitus, overmatig alcoholgebruik,
345 vitaminedeficiënties worden het vaakst gevonden in combinatie met nog een andere risicofactor.

Bewijskracht van de literatuur

Gezien de aard van de uitgangsvraag is er geen GRADE beoordeling uitgevoerd.
Bovenstaande resultaten zijn gebaseerd op observationeel onderzoek in relatief heterogene
350 populaties. Derhalve is de bewijskracht laag.

Overwegingen

De resultaten van het literatuuronderzoek tonen dat de kans op het vinden van een tweede
risicofactor reëel is (ongeveer 9% van de patiënten met chronische polyneuropathie). Nagenoeg alle
355 verschillende oorzaken kwamen in combinatie met andere oorzaken voor. Om die reden is ervoor

gekozen bij iedere patiënt met een nieuw gediagnosticeerde chronische polyneuropathie laboratoriumonderzoek te verrichten, ondanks de hogere kosten die dit met zich meebrengt. In geval van afwezigheid van alarmsymptomen (zie hoofdstuk 3) kan worden volstaan met het basis laboratoriumpakket. Het laboratoriumonderzoek hoeft slechts eenmaal ten tijde van het

360 diagnosticeren van de polyneuropathie te worden verricht.

Aanbeveling

naar aanleiding van deelvraag 2

Bepaal (voor zover niet eerder is verricht) bij *iedere* patiënt met een chronische polyneuropathie het basis laboratorium pakket (hyperlink), ook wanneer de patiënt al bekend is met een risicofactor voor polyneuropathie.

Literatuur

Literatuur deelvraag 1

American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018 Jan;41(Suppl 1):S13-S27. doi: 10.2337/dc18-S002. Review. PubMed PMID: 29222373.

370 Hanewinkel R, Ikram MA, van Doorn PA. Assessment scales for the diagnosis of polyneuropathy. J Peripher Nerv Syst. 2016 Jun;21(2):61-73. doi: 10.1111/jns.12170. Review. PubMed PMID: 26968746.

Visser NA, Notermans NC, Linssen RS, van den Berg LH, Vrancken AF. Incidence of polyneuropathy in Utrecht, the Netherlands. Neurology. 2015 Jan 20;84(3):259-64. doi: 10.1212/WNL.0000000000001160. Epub 2014 Dec 12. PubMed PMID: 25503982.

375 Gallagher G, Rabquer A, Kerber K, Calabek B, Callaghan B. Value of thyroid and rheumatologic studies in the evaluation of peripheral neuropathy. Neurol Clin Pract. 2013;3(2):90-8. PMID: 23914318

Rudolph T, Farbu E. Hospital-referred polyneuropathies--causes, prevalences, clinical- and neurophysiological findings. Eur J Neurol. 2007 Jun;14(6):603-8. PubMed PMID: 17539935.

380 Vrancken AF, Kalmijn S, Buskens E, Franssen H, Vermeulen M, Wokke JH, Notermans NC. Feasibility and cost efficiency of a diagnostic guideline for chronic polyneuropathy: a prospective implementation study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006 Mar;77(3):397-401. Erratum in: J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006 May;77(5):710. PubMed PMID: 16484653; PubMed Central PMCID: PMC2077697.

385 Verghese J, Bieri PL, Gellido C, Schaumburg HH, Herskovitz S. Peripheral neuropathy in young-old and old-old patients. Muscle Nerve. 2001 Nov;24(11):1476-81. PubMed PMID: 11745949.

Rosenberg NR, Portegies P, de Visser M, Vermeulen M. Diagnostic investigation of patients with chronic polyneuropathy: evaluation of a clinical guideline. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001 Aug;71(2):205-9. PubMed PMID: 11459893; PubMed Central PMCID: PMC1737522.

390 Mygland A, Monstad P. Chronic polyneuropathies in Vest-Agder, Norway. Eur J Neurol. 2001 Mar;8(2):157-65. PubMed PMID: 11284994. Johannsen L, Smith T, Havsager AM, Madsen C, Kjeldsen MJ, Dalsgaard NJ, Gaist D, Schrøder HD, Sindrup SH. Evaluation of patients with symptoms suggestive of chronic polyneuropathy. J Clin Neuromuscul Dis. 2001 Dec;3(2):47-52. PubMed PMID: 19078654.

395 Beghi E, Monticelli ML. Chronic symmetric symptomatic polyneuropathy in the elderly: a field screening investigation of risk factors for polyneuropathy in two Italian communities. Italian

General Practitioner Study Group (IGPST). J Clin Epidemiol. 1998 Aug;51(8):697-702. PubMed PMID: 9743318.

400

Literatuur deelvraag 2

Hanewinkel R, Ikram MA, van Doorn PA. Assessment scales for the diagnosis of polyneuropathy. J Peripher Nerv Syst. 2016 Jun;21(2):61-73. doi: 10.1111/jns.12170. Review. PubMed PMID: 26968746.

405 Rudolph T, Farbu E. Hospital-referred polyneuropathies--causes, prevalences, clinical- and neurophysiological findings. Eur J Neurol. 2007 Jun;14(6):603-8. PubMed PMID: 17539935.

Gallagher G, Rabquer A, Kerber K, Calabek B, Callaghan B. Value of thyroid and rheumatologic studies in the evaluation of peripheral neuropathy. Neurol Clin Pract. 2013;3(2):90-8. PMID: 23914318

410 Vrancken AF, Kalmijn S, Buskens E, Franssen H, Vermeulen M, Wokke JH, Notermans NC. Feasibility and cost efficiency of a diagnostic guideline for chronic polyneuropathy: a prospective implementation study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006 Mar;77(3):397-401. Erratum in: J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006 May;77(5):710. PubMed PMID: 16484653; PubMed Central PMCID: PMC2077697.

415 Gorson KC, Ropper AH. Additional causes for distal sensory polyneuropathy in diabetic patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006 Mar;77(3):354-8. PubMed PMID: 16484643; PubMed Central PMCID: PMC2077706.

Rosenberg NR, Portegies P, de Visser M, Vermeulen M. Diagnostic investigation of patients with chronic polyneuropathy: evaluation of a clinical guideline. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001 Aug;71(2):205-9. PubMed PMID: 11459893; PubMed Central PMCID: PMC1737522.

420 Johannsen L, Smith T, Havsager AM, Madsen C, Kjeldsen MJ, Dalsgaard NJ, Gaist D, Schrøder HD, Sindrup SH. Evaluation of patients with symptoms suggestive of chronic polyneuropathy. J Clin Neuromuscul Dis. 2001. 3(2): p. 47-52. PMID: 19078654

Beghi E, Monticelli ML. Chronic symmetric symptomatic polyneuropathy in the elderly: a field screening investigation of risk factors for polyneuropathy in two Italian communities. Italian General Practitioner Study Group (IGPST). J Clin Epidemiol. 1998 Aug;51(8):697-702. PubMed PMID: 9743318.

430 Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, Wilson DM, O'Brien PC, Melton LJ 3rd, Service FJ. 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 Apr;43(4):817-24. Erratum in: Neurology 1993 Nov;43(11):2345. PubMed PMID: 8469345.

Bijlagen module 3 Diagnostiek polyneuropathie

435 **Geldigheid en Onderhoud**

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling	Module
Diagnostiek	NVN	2019	2024	Eens per vijf jaar	NVN	-	Diagnostiek

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1 tot 3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
1 ^e	1-3 jaar	Geen; Waarschijnlijk wordt het niet duurder; bij kleiner lab gaan mensen voor second opinion of komen later terug.	Geen	Geen	Kwaliteitsindicator PNP aanpassen	NVN	-
2 ^e	1-3 jaar	Geen; Waarschijnlijk wordt het niet duurder; bij kleiner lab gaan mensen voor second opinion of komen later terug.	Geen	Geen	Kwaliteitsindicator PNP aanpassen	NVN	-

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Evidence-tabellen

Deelvraag 1

Referentie	Studie karakteristieken	Patiënt karakteristieken	Inclusie en exclusie criteria	Diagnostische criteria	Prevalentie van risicofactoren	Opmerkingen
Hanewinkel (2016)	<u>Studie type</u> Population-based <u>Setting</u> Prospectief cohort 2013-2015 <u>Land</u> Nederland <u>Financiering</u> Prinses Beatrix Spierfonds, Janivo foundation, NOW, ZonMW.	<u>Aantal deelnemers</u> n = 1310, waarvan n = 72 diagnose polyneuropathie <u>Leeftijd</u> Gemiddeld 70 jaar <u>Geslacht</u> 55% vrouw <u>Diagnose 'Definite polyneuropathy'</u> n = 72 96% ouder 60 jaar dan 44% vrouw	<u>Inclusie</u> ≥ 45 jaar <u>Exclusie</u> onvoldoende data om de diagnose PNP te kunnen stellen	<u>Definite PNP</u> 1. eerder gediagnosticeerd door neuroloog na volledige work-up; 2. consensus door expert panel over afwijkend neurologisch onderzoek, typische symptomen, en passend geleidingsonderzoek; 3. consensus door expert panel over afwijkend neurologisch onderzoek en zeer typische symptomen <u>EMG bevestigd</u> n = 65	-Idiopathisch 46% -Diabetes 31% -Vitamine B12 14% -Alcohol 4% -Toxisch 6% -Erfelijk 1% -Immuun-gemedieerd 10% -Schildklier 7% -Nierfalen 7% -Systeemziekte 3%	-Immuun gemedieerd: monoclonale gammopathie en inflammatoir -Alcohol > 21 glazen per week -Systeemziekten: vasculitis, bindweefselziekten
Visser (2015)	<u>Studie type</u> Hospital-based <u>Setting</u> Statusonderzoek, alle ziekenhuizen in provincie Utrecht, opeenvolgende patiënten in 2010 <u>Land</u> Nederland <u>Financiering</u> Prinses Beatrix Spierfonds	<u>Aantal deelnemers</u> n = 673 <u>Leeftijd</u> Mediaan 67 jaar (18-92 jaar) <u>Geslacht</u> 42% vrouw	<u>Inclusie</u> Alle nieuwe PNP patiënten ≥ 18 jaar <u>Exclusie</u> Eerdere diagnose PNP	Diagnose op basis van volledige work-up volgens NVN en CBO richtlijn (symptomen, neurologisch onderzoek, en geleidingsonderzoek) <u>EMG bevestigd</u> n = 673	-Idiopathisch 26% -Diabetes 32% -Vitamine B12 3% -Alcohol 7% -Chemotherapie 7% -Erfelijk 5% -Immuun gemedieerd 9% -Metabool 4% -systeemziekten 5%	-Toxisch: alcohol en chemotherapie -Immuun-gemedieerd: CIDP, GBS, monoclonale gammopathie, paraneoplastisch, HIV -Metabool: schildklier en nierfalen -Systeemziekten: vasculitis, amyloidose, sarcoidose, bindweefselziekten
Gallagher (2013)	<u>Studie type</u> Hospital-based	<u>Aantal deelnemers</u> n = 225	<u>Inclusie criteria</u>	Diagnose PNP gesteld door neuromusculair arts	-Idiopathisch 20% -Diabetes 22%	In dit cohort zaten n= 52 (23.1%) patiënten met uitsluitend

Referentie	Studie karakteristieken	Patiënt karakteristieken	Inclusie en exclusie criteria	Diagnostische criteria	Prevalentie van risicofactoren	Opmerkingen
	<u>Setting</u> Retrospectief statusonderzoek, tertiair centrum, 2007-2008 <u>Land</u> Verenigde Staten <u>Financiering</u> Geen	<u>Leeftijd</u> Gemiddeld 63 jaar (51-72 jaar) <u>Geslacht</u>	Diagnose polyneuropathie gesteld door een neuromusculair arts <u>Exclusie criteria</u> -compressie neuropathie -traumatische neuropathie -radiculopathie	<u>EMG bevestigd</u> n = 175 (78%)	-Erfelijk 11% -Toxisch/chemotherapie 8% -Reumatologische aandoening 6% -Auto-immuun 5% -MGUS/anti-MAG 4% -alcohol 4% -nierinsufficiëntie 2% -vitamine B12 deficientie 3% -schildklier 1% -overige 2%	dunnevezel neuropathie, n = 5 (2.2%) met multipale mononeuropathieën, en n= 5 (2.2%) met neuronopathieën
Rudolph (2007)	<u>Studie type</u> Hospital-based <u>Setting</u> Retrospectief, status-onderzoek 2000-2005 <u>Land</u> Noorwegen <u>Financiering</u> Niet vermeld	<u>Aantal deelnemers</u> n = 226 <u>Leeftijd</u> Gemiddeld 65 jaar (9-92 jaar) <u>Geslacht</u> 40% vrouw	<u>Inclusie</u> Alle patiënten met zowel klinische als neurofysiologische karakteristieken passend bij PNP <u>Exclusie</u> asymmetrisch aangedane zenuwen bij EMG onderzoek (mononeuritis multiplex)	‘Definite PNP’ Diagnose op basis van zowel klinische symptomen, neurologisch onderzoek en EMG afwijkingen van minimaal 2 aangedane zenuwen (nn. medianus, radialis, peroneus, tibialis, suralis) <u>EMG bevestigd</u> n = 226	- idiopathisch 28% - diabetes 18% - vitamine B12 4% - alcohol 10% - erfelijk 14% - immuun gemedieerd 16% - hypothyreoidisme 4% - leverziekte 1% - collagenose 4% - maligniteit 3% - infectie 2%	-Immuun gemedieerd/inflammatoir: GBS 12% en CIDP 4%
Vrancken (2006)	<u>Studie type</u> Hospital-based <u>Setting</u> Prospectief multi-center (zowel algemene ziekenhuizen als UMC), 1999-2002 <u>Land</u> Nederland	<u>Aantal deelnemers</u> n=137 (na implementatie van de richtlijn) <u>Leeftijd</u> ≥ 18 jaar <u>Geslacht</u> Niet beschreven	<u>Inclusie</u> - Leeftijd ≥ 18 jaar - Klachten en NO passend bij PNP - EMG bevestiging - Work-up op de polikliniek - Eerste analyse voor PNP <u>Exclusie</u>	Symptomen en neurologisch onderzoek passend bij PNP, met EMG bevestiging <u>EMG bevestigd</u> n = 137	-idiopathisch 49% - diabetes 26% - vitamine deficiëntie 9% - alcohol 6% - toxisch 3% - erfelijk 7% - immuun gemedieerd 4% - nierziekte 4% - hypothyreoidie 3% - systeemziekte 4% - maligniteit 3%	-Toxisch: inclusief medicatie -Immuun gemedieerd: CIDP -Systeemziekte: incl auto-immuun ziekte

Referentie	Studie karakteristieken	Patiënt karakteristieken	Inclusie en exclusie criteria	Diagnostische criteria	Prevalentie van risicofactoren	Opmerkingen
	<u>Financiering</u> CVZ/VAZ doelmatigheidsproject “doelmatigheid academische ziekenhuizen”		Niet voldaan aan de criteria van de richtlijn PNP		- paraproteïnemie 9%	
Vergheze (2001)	<u>Studie type</u> Hospital-based <u>Setting:</u> Retrospectief cohort 1990-1998 Prospectief cohort 1998-1999 <u>Land</u> USA <u>Financiering</u> Niet vermeld	<u>Aantal deelnemers</u> n = 402 <u>Leeftijd</u> 65-74 jaar n = 231 75-84 jaar n = 142 ≥ 85 jaar n = 29 <u>Geslacht</u> Niet beschreven	<u>Inclusie</u> Verwezen voor EMG met vraagstelling PNP <u>Exclusie</u> patiënten met geïsoleerde mononeuropathie, radiculopathie, plexopathie en stoornissen van de neuromusculaire overgang, of voorhoornaandoeningen.	Diagnose op basis van tijdsrelatie, klinische karakteristieken en electrofysiologische veranderingen en klinisch beloop. Neurofysiologisch bevestigd indien abnormale bevindingen in 2 zenuwen: (n medianus en ulnaris in de armen en n peroneus en tibialis en suralis) in de benen) <u>EMG bevestigd:</u> n = 386	-idiopathisch 19% -diabetes 40% -vitamine B12 1% -alcohol 4% -toxisch 7% -erfelijk 8% -inflammatoir demyeliniserend 5% -MGUS 2% -uremie 2% -hypothyreoïdie 1% -vasculitis 1% -maligniteit 3% -critical illness 4% -ischemisch 1% -pseudoneuropathie 2%	-Toxisch: voornamelijk chemotherapie, minder vaak antibiotica en fenytoïne -Deze tabel toont gepoolde data van diverse leeftijdsgroepen -Retrospectieve en prospectieve data gecombineerd -89% van de deelnemers had symptomen passend bij polyneuropathie, 11% was comateus of had een typisch NO zonder klachten
Rosenberg (2001)	<u>Studie type</u> Hospital-based <u>Setting</u> Statusonderzoek 1993-1997 <u>Land</u> Nederland <u>Financiering</u> Niet vermeld	<u>Aantal deelnemers</u> n=172 <u>Leeftijd</u> 26–93 jaar <u>Geslacht</u> Niet beschreven	<u>Inclusie</u> Nieuwe verdenking PNP bij de neuroloog, op basis van symptomen of neurologisch onderzoek passend bij PNP, na introductie van de nieuwe richtlijn. <u>Exclusie</u> 2 nd opinion, al eerder (gedeeltelijk)	Diagnose op basis van anamnese, NO en EMG bevestiging EMG onderzoek volgens de richtlijn, in ten minste 2 armzenuwen en 1 zenuw in het been. <u>EMG bevestigd</u> n = 172	-idiopathisch 19% -diabetes 38% -vitamine B12 1% -alcohol 9% -Toxisch (medicatie) 5% -erfelijk 3% -GBS 1% -Nierfalen 4% -Schildklier 1% -HIV 12% -multipel myeloom 1% -lepra 1% -DADS neuropathie 1% -paraneoplastisch 1%	-Onderzoek uitgevoerd in tertiair verwijzingscentrum voor HIV

Referentie	Studie karakteristieken	Patiënt karakteristieken	Inclusie en exclusie criteria	Diagnostische criteria	Prevalentie van risicofactoren	Opmerkingen
			onderzocht op PNP, reeds gestelde PNP diagnose, en 'missing follow-up data'		-Sarcoidose 1% -Critical illness 1% -sclerodermie 1%	
Mygland (2001)	<u>Studie type</u> Hospital-based <u>Setting</u> Database onderzoek 1999 <u>Land</u> Noorwegen <u>Financiering</u> Niet vermeld	<u>Aantal deelnemers</u> n = 192 <u>Leeftijd</u> Niet beschreven <u>Geslacht</u> Niet beschreven	<u>Inclusie</u> Patiënten verwezen naar 2e lijn met verdenking PNP <u>Exclusie</u> Niet beschreven	Onderzocht door neuroloog met expertise in PNP (klinisch en neurofysiologisch) <u>EMG bevestigd</u> n = 192	-Idiopathisch 26% -Diabetes 19% -Alcohol 10% -Vitamine deficienties 4% -Toxisch 6% -Erfelijk 12% -CIDP 8% -Paraneoplastisch 4% -Paraproteïnemie 4% -Chronische Lyme 1% -Bindweefselziekte 5% -Sarcoidose 2% -Nierfalen 0% -Leverziekte 0% -Amyloidose 0% -HIV 0%	-Toxisch: medicatie; organische oplosmiddelen -Bindweefselziekte: reumatoïde artritis; Sjogren; sicca complex -Vitamine deficienties: B12, B1
Johannsen (200)	<u>Studie type</u> Hospital based <u>Setting</u> KNF afdeling 1993-1999 <u>Land</u> Denemarken <u>Financiering</u> Niet vermeld	<u>Aantal deelnemers</u> n = 135 <u>Leeftijd</u> Mediaan 52 jaar (20-69 jaar) <u>Geslacht</u> 36.7%	<u>Inclusie</u> 18-70 jaar oud, verwezen met vraagstelling PNP <u>Exclusie</u> Eerder gediagnosticeerd met PNP	' <u>Definite polyneuropathy</u> ' Passend geleidingsonderzoek <u>EMG bevestigd</u> n = 135	-Idiopathisch 22% -Diabetes 25% -Alcohol 20% -Diabetes én alcohol 7% -Vitamine (voeding) 2% -Toxisch (medicatie) 5% -Erfelijk 1% -Imuun-gemedieerd 2% -Metabool 2% -MGUS 5% -Lyme 1% -Bindweefselziekte 2% -Psoriasis 1% -Ischemisch 1% -Nierfalen 1% -Critical illness 1%	Totaal aantal deelnemers n = 147, echter n = 12 uitsluitend dunnevezel neuropathie, deze geëxcludeerd

Referentie	Studie karakteristieken	Patiënt karakteristieken	Inclusie en exclusie criteria	Diagnostische criteria	Prevalentie van risicofactoren	Opmerkingen
					-maligniteit 1%	
Beghi (1998) IGP study group (1995)	<u>Studie type</u> Population-based <u>Setting</u> Prospectief 1990-1993 <u>Land</u> Italië <u>Financiering</u> Consiglio Nazionale delle Ricerche, Rome, and Regine Lombardia, Milan; en Telethon Italian Committee	<u>Aantal deelnemers</u> n = 734, waarvan n = 151 diagnose 'probable polyneuropathy' <u>Leeftijd</u> Niet vermeld <u>Geslacht</u> 72% vrouw <u>'Probable polyneuropathy'</u> n = 151 Leeftijd gemiddeld 70 jaar 67% vrouw	<u>Inclusie criteria</u> ≥ 55 jaar, twee of meer symptomen van PNP <u>Exclusie criteria</u> nvt	<u>'Probable polyneuropathy'</u> Passende symptomen en ≥ 2 passende bevindingen bij neurologisch onderzoek door neuroloog <u>EMG bevestigd</u> n = 0	-Idiopathisch 37% -Diabetes 36% -Alcohol 5% -Toxisch 1% -Leverziekte (non-alcoholisch) 3% -Maligniteit 8% -Bindweefselziekte 1% -2 factoren 9%	-Toxisch: amiodarone

AMAN: Acute motore axonale neuropathie; CBO: Centraal Beleids Orgaan. CAP: chronisch idiopathisch of cryptogene axonale polyneuropathie. CIDP: chronisch idiopathische demyeliniserende polyneuropathie. EMG: electromyografie. GBS: Guillain-Barré syndroom; NVN: Nederlandse vereniging voor Neurologie. PNP: polyneuropathie

Deelvraag 2

Evidence-table UV 4b, multiple risicofactoren bij patiënten met polyneuropathie en diabetes mellitus

Referentie	Studie karakteristieken	Patiënt karakteristieken	Inclusie en exclusie criteria	Diagnostische criteria	Proportie patiënten met tweede etiologie	Etiologie	Opmerkingen
Hanewinckel (2016)	<u>Studie type</u> Population-based <u>Setting</u> Prospectief cohort 2013-2015 <u>Land</u> Nederland <u>Financiering</u> Prinses Beatrix Spierfonds, Janivo foundation, NOW, ZonMW.	<u>Aantal deelnemers</u> n = 1310, waarvan n = 72 diagnose polyneuropathie <u>Leeftijd</u> Gemiddeld 70 jaar <u>Geslacht</u> 55% vrouw	<u>Inclusie</u> ≥ 45 jaar <u>Exclusie</u> onvoldoende data om de diagnose PNP te kunnen stellen	<u>Definite PNP</u> 1. eerder gediagnosticeerd door neuroloog na volledige work-up; 2. consensus door expert panel over afwijkend neurologisch onderzoek, typische symptomen, en passend geleidingsonderzoek; 3. consensus door expert panel over afwijkend neurologisch onderzoek en zeer typische symptomen <u>EMG bevestigd</u> n = 65	Meerdere risicofactoren: n = 16 (22%) 2 risicofactoren: n = 13 (18%) 3 risicofactoren: n = 2 (3%) 4 risicofactoren: n = 1 (1%) In 72 patiënten werden 92 oorzaken gevonden (128%)	<u>Diabetes mellitus en:</u> -alcohol n = 2 -nierfunctiestoornis n = 3 -nierfunctiestoornis + vit B12 deficiëntie n = 1 -nierfunctiestoornis + schildklier n = 1 -toxisch n = 1 -vit B12 deficiëntie n = 3 -paraproteïnemie n = 2 <u>Overig:</u> -toxisch + systeemziekte n = 1 -toxisch + vit B12 deficiëntie + schildklier + paraproteïnemie n = 1 -toxisch + schildklier n = 1	Niet-gepubliceerde data
Gallagher (2013)	<u>Studie type</u> Hospital-based <u>Setting</u> Retrospectief statusonderzoek, tertiair centrum, 2007-2008 <u>Land</u> Verenigde Staten <u>Financiering</u> Geen	<u>Aantal deelnemers</u> n = 225 <u>Leeftijd</u> Gemiddeld 63 jaar (51-72 jaar) <u>Geslacht</u>	<u>Inclusie criteria</u> Diagnose polyneuropathie gesteld door een neuromusculair arts <u>Exclusie criteria</u> -compressie neuropathie -traumatische neuropathie -radiculopathie	Diagnose PNP gesteld door neuromusculair arts <u>EMG bevestigd</u> n = 175 (78%)	Meerdere risicofactoren: n = 24 (11%)	<u>Risicofactoren die in combinatie met andere factoren voorkwamen:</u> -diabetes n = 4 -erfelijk n = 6 -toxisch/chemotherapie n = 4 -reumatische aandoening n = 3 -auto-immuun n = 2 -MGUS/anti-MAG n = 2 -alcohol n = 5 -nierinsufficiëntie n = 1 -vitamine B12 deficiëntie n = 4 -schildklier n = 3	Niet vermeld welke combinaties van risicofactoren voorkwamen

Referentie	Studie karakteristieken	Patiënt karakteristieken	Inclusie en exclusie criteria	Diagnostische criteria	Proportie patiënten met tweede etiologie	Etiologie	Opmerkingen
Rudolph (2007)	<u>Studie type</u> Hospital-based <u>Setting</u> Retrospectief, status-onderzoek 2000-2005 <u>Land</u> Noorwegen <u>Financiering</u> Niet vermeld	<u>Aantal deelnemers</u> n = 226 <u>Leeftijd</u> Gemiddeld 65 jaar (9-92 jaar) <u>Geslacht</u> 40% vrouw	<u>Inclusie</u> Alle patiënten met zowel klinische als neurofysiologische karakteristieken passend bij PNP <u>Exclusie</u> asymmetrisch aangedane zenuwen bij EMG onderzoek (mononeuritis multiplex)	<u>'Definite PNP'</u> Diagnose op basis van zowel klinische symptomen, neurologisch onderzoek en EMG afwijkingen van minimaal 2 aangedane zenuwen (nn. medianus, radialis, peroneus, tibialis, suralis) <u>EMG bevestigd</u> n = 226	Meerdere risicofactoren: n = 21 (9%) 2 risicofactoren: n = 20 (9%) 3 risicofactoren: n = 1 (<1%)	<u>Diabetes mellitus in combinatie met:</u> -hypothyroidie n = 7 -alcohol n = 7 -toxische medicatie n = 1 -vit B12 deficiëntie n = 1 <u>Alcohol en hypothyroidie</u> n = 1 <u>Overig:</u> -Vit B12 deficiëntie + infectie n = 1 -Maligniteit en toxische medicatie n = 1 -Collagenose en hypothyroidie n = 1 -vit B12 deficiëntie + sarcoidose + hypothyroidie n = 1	Bij 2/3 van de patiënten met meerdere risicofactoren was diabetes mellitus één van de risicofactoren (n = 14)
Originele data uit studie Vrancken (2006)	<u>Studie type</u> Hospital-based <u>Setting</u> Prospectief multi-center (zowel algemene ziekenhuizen als UMC), 1999-2002 <u>Land</u> Nederland <u>Financiering</u> CVZ/VAZ doelmatigheidsproject "doelmatigheid academische ziekenhuizen"	<u>Aantal deelnemers</u> n = 308 <u>Leeftijd</u> ≥ 18 jaar <u>Geslacht</u> Niet beschreven	<u>Inclusie</u> -Leeftijd ≥ 18 jaar -klachten en NO passend bij PNP -EMG bevestiging -Work-up op de polikliniek -Eerste analyse voor PNP <u>Exclusie</u> Niet voldaan aan de criteria van de richtlijn PNP	Symptomen en neurologisch onderzoek passend bij PNP, met EMG bevestiging <u>EMG bevestigd:</u> n = 308	Meerdere risicofactoren: n = 34 (11%) 2 risicofactoren: n = 31 (10%) 3 risicofactoren: n = 3 (1%)	<u>Diabetes mellitus en:</u> -alcohol n = 8 -nierfunctiestoornis n = 3 -schildklier n = 1 -CIDP n = 1 - vit B1 def n = 1 -erfelijk n = 2 -systeemziekte n = 1 -toxisch n = 1 -nierfunctiestoornis + CIDP n = 1 - nierfunctiestoornis + alcohol n = 1 <u>Alcohol en:</u> -vit B1 deficiëntie n = 3 -nierfunctiestoornis n = 2 -nierfunctiestoornis + toxisch n = 1 <u>MGUS en:</u> -CIDP n = 1 -maligniteit n = 2 -vit B12 deficiëntie n = 1	Niet-gepubliceerde data

Referentie	Studie karakteristieken	Patiënt karakteristieken	Inclusie en exclusie criteria	Diagnostische criteria	Proportie patiënten met tweede etiologie	Etiologie	Opmerkingen
						<u>Toxisch en:</u> -maligniteit n = 2 -vit B12 deficiëntie n = 1 -nierfunctiestoornis n = 1	
Gorson (2006)	<u>Studie type</u> Hospital-based <u>Setting</u> Retrospectieve studie van diabetes patiënten met PNP 1999-2004 <u>Land</u> USA <u>Financiering</u> Niet vermeld	<u>Aantal deelnemers</u> n= 103 <u>Leeftijd</u> Gemiddeld 64 jaar (26-92 jaar) <u>Geslacht</u> 56% man	<u>Inclusie</u> -diabetes mellitus met PNP -Symptomen zijn 3 of meer maanden aanwezig, stabiel of langzaam progressief. -sensibele klachten of milde zwakte van teen extensoren of -flexoren <u>Exclusie</u> -MRC 4 of minder van de benen -Heup of armzwakte -Mononeuropathie of multipale mononeuropathieën -Plexopathie, radiculopathie of asymmetrie	<u>Diabetes:</u> Serum glucose van >126 mg/dl of >200 mg/dl na 2 uur glucose tolerantie test Symptomen en NO (vibratiezin, positiezin, aanraking en pinprick) passend bij een symmetrische PNP <u>EMG bevestigd:</u> n = 103	Extra risicofactor naast diabetes mellitus: n = 55 (53%) 1 risicofactor: n = 29 (28%) 2 risicofactoren: n = 18 (17%) 3 risicofactoren: n = 4 (4%) 4 risicofactoren: n = 4 (4%)	<u>Diabetes mellitus en:</u> -vit B1 deficiëntie n= 10 -vit B6 deficiëntie n = 11 -monoclonale gammopathie n = 8 -hypertriglyceridemie n = 8 -toxisch (medicatie) n = 7 -alcohol n = 6 -systeemziekte n = 6 -vit B12 deficiëntie n = 4 -vit B6 intoxicatie n = 2 -nierfunctiestoornis n = 4 -infectieus n = 0 -CIDP n = 9	Studiecohort bestaande uit diabetes mellitus patiënten
Rosenberg (2001)	<u>Studie type</u> Hospital-based <u>Setting</u> Statusonderzoek 1993-1997 <u>Land</u> Nederland <u>Financiering</u>	<u>Aantal deelnemers</u> n=172 <u>Leeftijd</u> 26–93 jaar <u>Geslacht</u> Niet beschreven	<u>Inclusie</u> Nieuwe verdenking PNP bij de neuroloog, op basis van symptomen of neurologisch onderzoek passend bij PNP, na introductie van de nieuwe richtlijn. <u>Exclusie</u>	Diagnose op basis van anamnese, NO en EMG bevestiging EMG onderzoek volgens de richtlijn, in ten minste 2 armzenuwen en 1 zenuw in het been. <u>EMG bevestigd</u>	Extra risicofactor naast diabetes mellitus n = 0 (0%)	nvt	NB onderzoek uitgevoerd in tertiair verwijzingscentrum voor HIV

Referentie	Studie karakteristieken	Patiënt karakteristieken	Inclusie en exclusie criteria	Diagnostische criteria	Proportie patiënten met tweede etiologie	Etiologie	Opmerkingen
	Niet vermeld		2 nd opinion, al eerder (gedeeltelijk) onderzocht op PNP, reeds gestelde PNP diagnose, en 'missing follow-up data'	n = 172			
Johannsen (2000)	<u>Studie type</u> Hospital based <u>Setting</u> KNF afdeling 1993-1999 <u>Land</u> Denemarken <u>Financiering</u> Niet vermeld	<u>Aantal deelnemers</u> n = 135 <u>Leeftijd</u> Mediaan 52 jaar (20-69 jaar) <u>Geslacht</u> 36.7%	<u>Inclusie</u> 18-70 jaar oud, verwezen met vraagstelling PNP <u>Exclusie</u> Eerder gediagnosticeerd met PNP	<u>'Definite polyneuropathy'</u> Passend geleidingsonderzoek <u>EMG bevestigd</u> n = 135	2 risicofactoren: n = 10 (7%)	Diabetes mellitus en alcohol n = 10	NB n = 147, echter n = 12 uitsluitend dunnevezel neuropathie, deze geëxcludeerd
Beghi (1998)	<u>Studie type</u> Population-based <u>Setting</u> Prospectief 1990-1993 <u>Land</u> Italië <u>Financiering</u> Consiglio Nazionale delle Ricerche, Rome, and Regine Lombardia, Milan; en Telethon Italian Committee	<u>Aantal deelnemers</u> n = 734, waarvan n = 151 diagnose 'probable polyneuropathy' <u>Leeftijd</u> Niet vermeld <u>Geslacht</u> 72% vrouw <u>'Probable polyneuropathy'</u> n = 151	<u>Inclusie criteria</u> ≥ 55 jaar, twee of meer symptomen van PNP <u>Exclusie criteria</u> nvt	<u>'Probable polyneuropathy'</u> Passende symptomen en ≥ 2 passende bevindingen bij neurologisch onderzoek door neuroloog <u>EMG bevestigd</u> n = 0	Meerdere risicofactoren: n = 13 (8%) 2 risicofactoren: n = 11 (7%) 3 risicofactoren: n = 2 (1%)	<u>Diabetes mellitus en:</u> -leverziekte (niet gerelateerd aan alcohol) n = 3 -maligniteit n = 2 -alcohol n = 2 -hypothyroëdie n = 2 -nierfunctiestoornis n = 1 -toxisch (allopurinol) n = 1 -alcohol en maligniteit n = 1 -maligniteit + toxisch (allopurinol) n = 1	

Referentie	Studie karakteristieken	Patiënt karakteristieken	Inclusie en exclusie criteria	Diagnostische criteria	Proportie patiënten met tweede etiologie	Etiologie	Opmerkingen
		Leeftijd gemiddeld 70 jaar 67% vrouw					
Dyck (1993)	<u>Studie type</u> Hospital-based <u>Setting</u> Cohort studie 1986 <u>Land</u> USA <u>Financiering</u> Niet vermeld	<u>Aantal deelnemers</u> n = 369, waarvan n = 171 diagnose polyneuropathie <u>Leeftijd</u> Gemiddeld 64 jaar (26-92 jaar) <u>Geslacht</u> 56% man	<u>Inclusie</u> -diabetes mellitus -Symptomen zijn 3 of meer maanden aanwezig, stabiel of langzaam progressief. -sensibele klachten of milde zwakte van teen extensoren of -flexoren <u>Exclusie</u> -	<u>Polyneuropathie</u> ≥2 symptomen passend bij polyneuropathie; afwijkend kwantitatief sensibel onderzoek, afwijkend kwantitatief autonoom onderzoek, ten minste 1 afwijking op EMG of bij kwantitatief onderzoek <u>EMG bevestigd:</u> n = 103	Extra risicofactor naast diabetes mellitus: n = 8 (5%)	<u>Diabetes mellitus en:</u> -erfelijk n = 3 -alcohol n = 2 -Guillain-Barré syndroom n = 1 -amyloidose n = 1 -monoclonale gammopathie n = 1	Studiecohort bestaande uit diabetes mellitus patiënten

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel**Deelvraag 1***Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel*

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Hanewinkel (2016)	Review; Belangrijk bron-artikel, echter betreft niet exclusief westerse populatie. Bredere opzet, waardoor niet beperkt tot populatie- en hospitaal-gebaseerde studies.
Merkies (2015)	Noemt oorzaken van PNP zonder prevalentie getallen, geen nieuwe data
Peters (2013)	Gericht op small-fiber polyneuropathie; geeft geen antwoord op de uitgangsvraag
Callaghan (2012)	Nieuwe diagnostische test voor polyneuropathie; geeft geen antwoord op de uitgangsvraag
Hoppitt (2011)	Review; gericht op progressieve neurologische aandoeningen, slechts Charcot-Marie-Tooth meegenomen van polyneuropathie spectrum; geeft geen antwoord op de uitgangsvraag
Hughes (2010)	Review; over mechanismen en behandeling CIDP; geeft geen antwoord op de uitgangsvraag
Laughlin (2009)	Beschrijft alleen incidentie en prevalentie van CIDP (1.6/100,000/year) and prevalence (8.9/100,000); geeft geen antwoord op de uitgangsvraag
Bruce (2008)	Gaat over diabetische neuropathie
Baldereschi (2007)	Gaat over diabetische neuropathie
Van Engelen (2007)	Beschrijving van Nederlandse nationale CRAMP database, methodebeschrijving; geeft geen antwoord op de uitgangsvraag
Mold (2004)	Beschrijving van voorspellers van klinische uitkomsten, niet gericht op etiologie.
Hughes (2002)	Review; gericht op de klinische management en karakteristieken van (verschillende vormen van) perifere neuropathie; geeft geen antwoord op de uitgangsvraag
MacDonald (2000)	Beschrijft prevalentie van neurologische ziekten, met betrekking tot polyneuropathie alleen diabetische polyneuropathie (54 (33-83)/100.000)
Martyn (1997)	Review; beschrijft ook mono-neuropathieën en radiculopathieën. Ook niet-westerse landen, en voornamelijk gebaseerd op IGPSG uit Italië. Literatuur geen toegevoegde waarde aan recentere literatuur
Hughes (1995)	Review; Literatuur geen toegevoegde waarde aan recentere literatuur
George (1986)	Literatuur geen toegevoegde waarde aan recentere literatuur

5 Deelvraag 2*Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel*

Auteur en jaartal	Reden van exclusie
Bruce (2008)	Gaat over risicofactoren voor diabetische polyneuropathie
Farhad (2016)	Studie kijkt niet naar dubbel/meervoudig voorkomen van risicofactoren bij polyneuropathie
Franklin (1994)	Gaat over risicofactoren voor diabetische polyneuropathie

Freeman (2009)	Review, geen nieuwe data
Hughes (2004)	Zoekt naar nieuwe risicofactoren voor polyneuropathie
McLeod (1984)	Studie kijkt niet naar dubbel/meervoudig voorkomen van risicofactoren bij polyneuropathie
Micco (2003)	Case report, slechts gebruikt om referentielijst na te gaan
Visser (2017)	Gaat over voeding als risicofactor voor polyneuropathie
Sharma (2002)	Beantwoordt de uitgangsvraag niet. Gaat over hoeveel mensen met diabetes mellitus ook CIDP hebben, en welk effect behandeling met immunglobuline daarop heeft.
Straub (1993)	Beantwoordt niet de uitgangsvraag. Vergelijkt vitamine levels in plasma van vrouwen met diabetes mellitus met en zonder polyneuropathie.
Lubec (1999)	Ontbrekende informatie (34 (27%) met meer dan 1 oorzaak, niet vermeld welke combinaties voorkwamen); Niet bij alle patiënten hetzelfde bloed onderzoek ingezet, maar veel op indicatie gedaan
Lozeron (2002)	Beantwoordt de uitgangsvraag niet. Gaat over welke andere neuropathieën bij diabetes mellitus patiënten voorkomen (CTS, CIDP, radiculopathie, etc), niet over welke andere risicofactoren/oorzaken voor polyneuropathie bij diabetes mellitus.

Zoekverantwoording

Deelvraag 1

Final search Pubmed:

- 5 ("Polyneuropathies"[Mesh] OR Polyneuropath*[tiab] OR neuropath*[tiab] OR polyradiculoneuropath*[tiab]) AND ("Epidemiologic Measurements"[Mesh] OR "Epidemiologic Methods"[Mesh] OR prevalenc*[tiab] OR incidenc*[tiab] OR epidemiol*[tiab]) AND (population*[tiab] OR communit*[tiab] OR hospital*[tiab] OR primary*[tiab]) NOT ("case report"[ti] OR "clinical trial"[ti] OR "trial"[ti] OR phase[ti]) NOT
- 10 (neurodegenerativ*[tiab]) NOT (chin*[tiab] OR japan[tiab] OR india*[tiab] OR asia*[tiab]) NOT (optic*[ti] OR auditor*[ti]) AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Dutch[lang] OR German[lang]) AND "adult"[MeSH Terms]) N= 4938 (7 juni 2017)

Cochrane

- 15 (Polyneuropath* OR neuropath* OR polyradiculoneuropath*) AND (incidenc* OR prevalenc* OR epidemiolog*) ☐ Search: title, abstract keywords

Embase

- 20 Polyneuropathies.mp. or (((polyneuropath* or polyradiculoneuropath* or neuropath*) not (optic* or auditor*)) and (incidence/ or prevalence/ or Epidemiology or (incidenc* or prevalen* or epidemiolog*)) and (population* or communit* or hospital or primary*)).ab,ti.

[mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]

- 5 limit 2 to (english language and humans and "all adult (19 plus years)" and (dutch or english) and humans and (classical article or clinical study or dataset or english abstract or guideline or journal article or letter or "review" or systematic reviews))

Deelvraag 2

- 10 1 exp *Polyneuropathies/ or polyneuropath*.ab,ti. or exp Diabetic Neuropathies/ or 'peripheral neuropath*'.ab,ti. (67947)
- 2 exp Diabetes Mellitus/ or diabet*.ab,ti. or alcohol*.ab,ti. (948191)
- 3 1 and 2 (25725)
- 4 (medication* or (vitamin adj2 defic*) or 'renal disease' or inflamm* or heredit* or
- 15 inherit* or vasculitis or 'risk factor*' or etiolog*).ab,ti. (2063054)
- 5 3 and 4 (4091)
- 6 limit 5 to (dutch or english) (3571)
- 7 (cause* or etiolog* or 'work-up' or riskfactor* or 'risk factor*' or suggestive).ti. (394207)
- 20 8 6 and 7 (417)

Bijlage

Bijlage. Afkapwaarden voor het vaststellen van diabetes mellitus, schildklierproblematiek, vitaminedeficiënties en alcoholmisbruik

25

DISCLAIMER: waarden kunnen per ziekenhuis en per lab verschillen

Diabetes mellitus	
glucose	Nuchter glucose ≥ 7.0 mmol/L
	Random glucose ≥ 11.1 mmol/L bij een patiënt met symptomen van hyperglycaemie
	Glucose ≥ 11.1 mmol/L tijdens orale glucose tolerantie test (OGTT)
HbA1c	≥ 48 mmol/mol
Schildklier	
	TSH: 0,4-4,0 mU/l
	vrije T ₄ : 9,0-24,0 pmol/l
Vitamine B1	100 - 230 nmol/l (ThPP)
Vitamine B12	Er is een absolute vit B12 def als het vit B 12 onder de <150 pmol/l (onder de ondergrens van de referentie waarde van het lab) doorgaans Bij vit B12 waarde tussen de 150 en 200 pmol/l, wordt geadviseerd om ook homocysteïne en methylmalonzuur te bepalen, om te onderzoeken of er een functioneel vit B12 tekort is.
Vitamine B6	50 - 200 nmol/L (PLP)
Foliumzuur	8.80 – 61.0 nmol/l
Nierfunctie	
Ureum	2.5-7.0 mmol/l
Kreatinine	45 – 90 μ mol/l
Alcoholmisbruik	

Overmatig alcoholgebruik; een drinkpatroon dat leidt tot lichamelijk klachten en/of psychische of sociale problemen. De Nationale Drug Monitor hanteert hiervoor bij vrouwen 15-35 en bij mannen 22-50 glazen per week. Indien er meer dan de aangegeven hoeveelheden worden genuttigd spreekt men van *excessief alcoholgebruik*.

Onder *binge drinken/excessief episodisch* drinken verstaat men grote hoeveelheden alcoholhoudende drank in een korte periode afgewisseld met dagen zonder alcoholgebruik; indien er op 2 of meer dagen per week 5 (vrouwen) of 6 (mannen) of meer glazen gedronken wordt (Richtlijn acute neurologie, 2009).

Module 4 Wat is de waarde van het EMG bij verdenking op een polyneuropathie?

Uitgangsvraag

- 5 4a) Bij welke patiënten met verdenking op een polyneuropathie is een EMG nodig?
4b) Aan welke criteria voldoet het EMG bij een polyneuropathie zonder
alarmsymptomen?
4c) Wat is de waarde van het EMG ter bevestiging van een demyeliniserende
polyneuropathie?

10

Inleiding

Dit hoofdstuk geeft aanbevelingen wanneer bij een verdenking van een polyneuropathie een EMG nodig is of mogelijk achterwege kan blijven. Ook wordt advies gegeven over de minimale voorwaarden van een EMG bij een polyneuropathie zonder alarmsymptomen en zonder verdenking op demyelinisatie. Verder wordt de waarde van het EMG bij verdenking op een demyeliniserende polyneuropathie beschreven.

15

Module 4a Indicatie EMG

20 Uitgangsvraag

Bij welke patiënten met verdenking op een polyneuropathie is een EMG nodig?

Inleiding

- 25 Als er op basis van anamnese en neurologisch onderzoek een verdenking op een polyneuropathie is, wordt meestal een EMG vervaardigd om de diagnose te bevestigen. Het merendeel van chronische distaal symmetrische polyneuropathieën zonder alarmsymptomen is axonaal. Enerzijds zal bevestiging hiervan met EMG vaak geen verandering van het beleid geven ten aanzien van verdere diagnostiek of behandeling. Anderzijds is het belangrijk om een demyeliniserende polyneuropathie niet te missen,
30 omdat dit richting kan geven aan te verrichten aanvullend onderzoek en behandelmogelijkheden.

Zoeken en selecteren

- 35 Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Hoe vaak geven de bevindingen van het EMG aanleiding tot verandering in diagnose of beleid bij een chronische polyneuropathie zonder alarmsymptomen?

- 40 **P** patiënten met verdenking polyneuropathie gezien op polikliniek neurologie
I anamnese en neurologisch onderzoek en EMG
C/R anamnese en neurologisch onderzoek
O verandering in diagnose en/of beleid

- 45 Er is geen vergelijking tussen twee testen mogelijk, omdat het EMG als gouden standaard wordt gezien. Daarom is er alleen beschrijvende informatie over hoe vaak de bevindingen van het EMG verandering geven van diagnose of beleid.

De literatuurzoekactie (augustus 2018) leverde 1.188 treffers op: 468 in Pubmed, 720 in EMBASE. Hiervan bleven 456 mogelijk relevante studies over na handmatige identificatie en verwijdering van duplicaatstudies, congresabstracts, studies in niet-westerse talen, dierstudies, studies bij personen jonger dan 18 jaar, case reports/case series, en studies over andere aandoeningen dan chronische polyneuropathie. Tevens werd de literatuurzoekactie van module 2 ('Zijn anamnese en neurologisch onderzoek voldoende om de klinische diagnose polyneuropathie te stellen?') gescreend op mogelijk bruikbare studies voor deze module. Op basis van titels en abstracts werden 30 studies voorgeselecteerd. Hiervan werden de referenties doorzocht, maar dit leverde geen aanvullende studies op.

Studies kwamen in aanmerking voor inclusie als 1) poliklinische evaluatie plaatsvond, 2) een neuroloog de waarschijnlijkheidsdiagnose chronische polyneuropathie stelde op basis van zowel anamnese als neurologisch onderzoek, 3) een neuroloog de indicatie stelde voor EMG, 4) de uitkomstmaat verandering in diagnostiek of behandeling door de EMG-bevindingen was. Op basis van raadpleging van de volledige tekst, zijn 28 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording). Twee onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

20 **Samenvatting literatuur en resultaten**

Beschrijving studies

De literatuurzoekactie leverde twee artikelen op die antwoord geven op de uitgangsvraag.

De retrospectieve studie van Callaghan (2014) uit de Verenigde Staten onderzocht in algemene ziekenhuizen in Nueces County te Texas de rol van de neuroloog en het EMG in het poliklinisch diagnostische proces en de daaruit volgende behandeling. Aan de hand van medische gegevens identificeerden de onderzoekers 458 patiënten die voldeden aan de Toronto Diabetic Neuropathic Expert Group consensusdefinitie voor 'waarschijnlijk polyneuropathie' wat neerkomt op twee of meer van de volgende criteria: neuropathische symptomen (zelf gerapporteerde pijn, doof gevoel, tintelingen in voeten en/of benen), verminderde distale sensatie of verlaagde/afwezige achillespeesreflex bij neurologisch onderzoek. Bij 353 van de 458 patiënten was een EMG uitgevoerd. De onderzoekers beschreven niet welke criteria zijn gehanteerd bij het besluit een EMG te verrichten of niet. Bij twee patiënten leidde het EMG tot een verandering van de diagnose polyneuropathie in geen polyneuropathie.

In de retrospectieve studie van Rosenberg (2001) kregen drie senior neurologen werkzaam in een Nederlands academisch ziekenhuis relevante informatie en uitslagen van routine laboratoriumonderzoek van 213 poliklinische patiënten met klachten of bevindingen passend bij chronische polyneuropathie die volgens een lokale richtlijn waren geëvalueerd. Alle patiënten waren primair verwezen voor diagnostiek van de mogelijke polyneuropathie. Aan de hand van de beschikbare informatie kwamen de neurologen tot consensus over de werkdiagnose, en of de onderzoeken inclusief EMG adequaat en nodig waren geweest voor de diagnose. Bij 172 van de 213 patiënten was een EMG uitgevoerd. De studie rapporteerde niet over de beweegredenen waarom wel of geen EMG verricht was. EMG bevestigde de diagnose niet bij drie patiënten met een klinisch beeld passend bij polyneuropathie zonder oorzaak, evenmin bij 29 patiënten die volgens het neurologienpanel geen polyneuropathie hadden en het EMG was niet bijdragend bij 10 van deze 29 patiënten. Het EMG bleek onnodig bij 72 van de 84 patiënten met diabetes, overmatig alcoholgebruik, nierinsufficiëntie, HIV of medicatie als oorzaak van de polyneuropathie. Het is onduidelijk waarom een EMG wel nodig werd geacht bij 12 patiënten die axonale polyneuropathie

bleken te hebben. Bij zes patiënten toonde EMG een demyeliniserende polyneuropathie, hetgeen op klinische gronden al verwacht werd zonder dat vermeld wordt op grond waarvan dat het geval was. In de groep van 41 patiënten zonder EMG leek het aannemelijk dat dit bijdragend zou zijn geweest voor zes patiënten bij wie de diagnose polyneuropathie
 5 twijfelachtig was en de origine onduidelijk bleef. Bij de overige 56 patiënten was het EMG niet bijdragend voor vier van zeven patiënten met een demyeliniserende polyneuropathie, omdat er al een bekende oorzaak was. Er werd geen uitspraak gedaan of EMG nodig was bij de 49 patiënten met een axonale polyneuropathie, waarvan drie patiënten erfelijke polyneuropathie (CMT2), 11 patiënten een andere oorzaak, en 35 patiënten idiopathische
 10 polyneuropathie hadden. De studie concludeerde dat een EMG niet bijdragend was bij patiënten met een langer dan zes weken bestaande karakteristieke presentatie van distale symmetrische polyneuropathie bij een bekende oorzaak.

Bewijskracht

- 15 De GRADE beoordeling is voor alle twee de studies afzonderlijk uitgevoerd, wegens heterogeniteit van uitkomst en de patiëntpopulaties. De uitgangspositie van de bewijskracht bij diagnostische studies is 'hoog'.

Callaghan, 2014

- 20 De bewijskracht van deze studie is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksoptzet (risk of bias, zie risk of bias tabel) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). De bewijskracht komt uit op 'laag'.

Rosenberg, 2001

- 25 De bewijskracht van deze studie is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksoptzet (risk of bias, zie risk of bias tabel) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). De bewijskracht komt uit op 'laag'.

Conclusies

Laag GRADE	Er zijn aanwijzingen dat, indien een neuroloog op basis van anamnese en neurologisch onderzoek de waarschijnlijkheidsdiagnose chronische distaal symmetrische sensibele polyneuropathie stelt, de polyneuropathie beperkt is tot voeten/onderbenen en voldoet aan de Toronto Diabetic Neuropathic Expert Group consensus definitie voor 'waarschijnlijk neuropathie', een EMG in zeer weinig gevallen (<1%) leidt tot een verandering in beleid. <i>Bron: Callaghan, 2014</i>
-------------------	--

30

Laag GRADE	Er zijn aanwijzingen dat bij een deel van de patiënten met een aantoonbare oorzaak voor polyneuropathie het EMG bijdragend is in de diagnostiek, en vooral indien de klinische presentatie niet karakteristiek is. <i>Bron: Rosenberg, 2001</i>
-------------------	--

Overwegingen

- In de geëxcludeerde studies vonden de evaluaties niet altijd poliklinisch plaats, was onduidelijk op basis van welke criteria de klinische diagnose polyneuropathie gesteld was,
 35 en de indicatiestelling en verwijzing voor EMG waren veelal door niet-neurologen gedaan. Dit is een duidelijk verschil met de klinische praktijk in Nederland, waar eigenlijk voornamelijk neurologen de indicatie stellen voor een EMG bij de verdenking op een polyneuropathie. Het op gestandaardiseerde wijze uitvoeren van het neurologisch

onderzoek en interpretatie van de bevindingen is van belang voor het stellen van de klinische diagnose polyneuropathie en de indicatiestelling voor EMG (Dyck 2012). Het is aannemelijk dat niet-neurologen hiervoor waarschijnlijk minder toegerust zijn, en dit kan verklaren dat in de geëxcludeerde studies de verwijfsdiagnose “polyneuropathie” op grond van EMG bevindingen vaak onjuist bleek en dus ook vaak aanleiding gaf tot verandering in beleid.

De diagnose polyneuropathie kan op basis van anamnese en neurologisch onderzoek gesteld worden zonder bevestiging met EMG. Redelijkerwijs geldt dit voor patiënten met een chronische distale symmetrische sensibele polyneuropathie beperkt tot de voeten/onderbenen (Callaghan, 2014) en voor patiënten met een polyneuropathie zonder alarmsymptomen bij wie er een afdoende verklaring voor de polyneuropathie aanwezig is (Rosenberg, 2001). Dit wordt verder ondersteund door een prospectieve studie van Höffken (2010), die een screeningsinstrument ontwikkelde voor de waarschijnlijkheid dat EMG al dan niet afwijkend zou zijn op basis van anamnestiche gegevens en bevindingen van neurologisch onderzoek bij patiënten met verdenking polyneuropathie. Hoe lager de score met het screeningsinstrument, hoe geringer de polyneuropathie en des te minder waarschijnlijk dat het EMG afwijkend zou zijn. De sensitiviteit van het screeningsinstrument om polyneuropathie te detecteren was 88%, en de specificiteit was 74%.

Ook al heeft EMG bij bepaalde patiënten geen toegevoegde waarde, dan kan het toch nodig zijn een EMG te verrichten voor bijvoorbeeld objectieve bevestiging van de diagnose, vastleggen van de mate van axonale degeneratie of demyelinisatie, en onderscheid met andere diagnoses.

Bij verdenking op een erfelijke polyneuropathie bij een ogenschijnlijke geïsoleerde patiënt, is EMG ter differentiatie tussen axonaal en demyeliniserend van belang omdat dit richting geeft aan de genetische analyse (Ramchandren, 2017). Bij een patiënt zonder een aantoonbare oorzaak voor de polyneuropathie, kan de diagnose chronische idiopathische axonale polyneuropathie (CIAP) formeel pas gesteld worden nadat EMG een demyeliniserende polyneuropathie heeft uitgesloten (Vrancken, 2002). Vermoedelijk is EMG meestal niet bijdragend, mede omdat patiënten met CIAP doorgaans geen alarmsymptomen hebben. Er zijn echter geen studies die hebben onderzocht of op grond van anamnese en neurologisch onderzoek met voldoende betrouwbaarheid een uitspraak gedaan zou kunnen worden of een patiënt een axonale of demyeliniserende polyneuropathie heeft en wat de toegevoegde waarde van EMG is. De werkgroep is daarom van mening dat het vooralsnog raadzaam is een EMG te verrichten om de diagnose CIAP met afdoende zekerheid te kunnen stellen.

Aanbeveling

Verricht een EMG bij een polyneuropathie met alarmsymptomen of wanneer de oorzaak niet duidelijk is.

Meestal is het niet nodig een EMG te verrichten bij een patiënt met :

- een distaal symmetrische sensibele polyneuropathie beperkt tot de voeten/onderbenen
- een karakteristieke distaal symmetrische polyneuropathie die past bij de onderliggende oorzaak

Literatuur

- Callaghan BC, Kerber KA, Lisabeth LL, Morgenstern LB, Longoria R, Rodgers A, Longwell P, Feldman EL. Role of neurologists and diagnostic tests on the management of distal symmetric polyneuropathy. JAMA Neurol 2014;71(9):1143-9. PMID: 25048157. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1279.
- Rosenberg NR, Portegies P, de Visser M, Vermeulen M. Diagnostic investigation of patients with chronic polyneuropathy: evaluation of a clinical guideline. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;71(2):205-9. PMID:11459893
- Dyck PJ, Overland CJ, Low PA, Litchy WJ, Davies JL, Dyck PJ, Carter RE, Melton LJ, Andersen H, Albers JW, Bolton CF, England JD, Klein CJ, Llewelyn G, Mauermann ML, Russell JW, Selvarajah D, Singer W, Smith AG, Tesfaye S, Vella A. "Unequivocally Abnormal" vs "Usual" Signs and Symptoms for Proficient Diagnosis of Diabetic Polyneuropathy: CI vs N Phys Trial. Arch Neurol 2012;69(12):1609-14. PMID: 22986424. doi: 10.1001/archneurol.2012.1481.
- Höffken O, Maier C, Richter H, Tegenthoff M, Schwenkreis P. A simplified screening protocol predicts pathological electroneurographic results in patients with suspected polyneuropathy. Int J Neurosci 2010;120(1):28-35. doi:10.3109/00207450903411125. PubMed PMID: 20128669.
- 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(4):533-40. PubMed PMID:11939887.
- Ramchandren S. Charcot-Marie-Tooth Disease and Other Genetic Polyneuropathies. Continuum 2017;23(5, Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders):1360-1377. doi: 10.1212/CON.0000000000000529. Review. PubMed PMID:28968366.

Bijlagen module 4a Indicatie EMG

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regi houder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Indicatie EMG	NVN	2019	2024	5 jaar	NVN	Nieuwe inzichten

Implementatieplan

Module	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1 tot 3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijke voor acties ³	Overige opmerkingen
--------	---	---------------------------	---	---	--	--	---------------------

¹ Naam van de module

² Regi houder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regi houders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Indicatie EMG	<1 jaar	Mogelijk minder kosten	Geen	Geen	Geen	NVN	-
---------------	---------	------------------------	------	------	------	-----	---

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Evidence-tabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Callaghan (2014)	Type of study: Retrospective cohort study Setting: neurologists in a community setting in Nueces County, Texas Country: USA Conflicts of interest: Dr Callaghan reported receiving research support from Impeto Medical and performing center certifications for the ALS Association. Dr Kerber reported receiving speaker honoraria from the American Academy of	Inclusion criteria: 1) to meet the Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group consensus panel definition of probable neuropathy. 2) documentation of a diagnosis of neuropathy in the medical record. Exclusion criteria: Patients who were seen in the hospital only, underwent electrodiagnostic testing only, or were previously diagnosed as having neuropathy by a neurologist in Corpus Christi. N= 458 Prevalence: The mean (SD) age of the patients was 65.8 (12.9) years, and 258 (56.3%) were women. Mean age $\pm$ SD: Sex: % M / % F Other important characteristics:	Describe index test: neurological and physical examination; Toronto Diabetic Neuropathy (the 3 criteria for the Toronto consensus definition of probable neuropathy, time since symptom onset, family history of neuropathy, pain, weakness on examination, and the 5 warning signs of an atypical neuropathy, including acute, subacute, or relapsing presentation; asymmetry; non-length dependent; motor predominant; and prominent autonomic features) Comparator test: Cut-off point(s):	Describe reference test: Electrodiagnostic studies [not further specified]	Time between the index test and reference test: Not specified For how many participants were no complete outcome data available? 90 (20%) patients did not have electrodiagnostic studies Reasons for incomplete outcome data described? Did not have electrodiagnostic studies	Electrodiagnostic studies (n = 368) led to a change in cause and/or management in 2 patients with the referring diagnosis of distal symmetric polyneuropathy. In both these patients, the change in cause was from a neuropathy diagnosis to a non-neuropathy diagnosis.	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	Neurology and Munson Medical Center and serving as a consultant for the American Academy of Neurology and TheWeinberg Group. No other disclosures were reported						
Rosenberg (2001)	Type of study: Setting: neurology outpatient department Country: Netherlands Conflicts of interest: Not reported	Inclusion criteria: outpatients who had presented between 1993 and 1997 with symptoms or signs of a polyneuropathy after introduction of the diagnostic guideline. Exclusion criteria: Exclusion criteria were second opinion, investigation already (partly) carried out, polyneuropathy already diagnosed, and missing follow up data. N= 213 Prevalence:	Describe index test: signs and symptoms (present for longer than 6 weeks)	Describe reference test: electrophysiologic tests. he electrophysiological studies included motor and sensory conduction velocities in at least two arm nerves and one leg nerve, F responses of the ulnar nerve and peroneal nerve, H reflex of the soleus muscle, and EMG of distal arm and leg muscles Cut-off point(s): Polyneuropathy was classified as demyelinating when fulfilling the neurophysiological criteria for demyelination as defined by the ad	Time between the index test and reference test: For how many participants were no complete outcome data available? N (%) 41, unclear why these patients did not receive EMG	In 82 (48%) patients the results of these studies did not contribute to the final diagnosis, because the cause of polyneuropathy was obvious (56 diabetes, three alcoholism, five uraemia, six HIV, two drug induced), or polyneuropathy was considered very unlikely after history and examination (n=10). In all of these 82 patients, the diagnosis had not changed after the electrophysiological	The authors concluded: "In patients with signs and symptoms of a distal symmetric polyneuropathy with a duration of more than 6 weeks and a known cause for this polyneuropathy, confirmation of peripheral neuropathy by neurophysiological studies is unnecessary. In our study this was the case in more than half

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		Mean age $\pm$ SD: 62 (range: 26-93) Sex: % M / % F 64% M/35% F		hoc subcommittee. ^{6 7} If these criteria were not fulfilled, but there was neurophysiological evidence of polyneuropathy, the polyneuropathy was classified as axonal.		studies.	(55%) of all referred patients."

Risk of bias assessment diagnostic accuracy studies (QUADAS II, 2011)

Research question: Bij welke patiënten met verdenking op polyneuropathie is een EMG nodig?

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
Callaghan (2014)	<u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Case-capture method in medical records <u>Was a case-control design avoided?</u> Yes <u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> No, patients were required to meet the Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group consensus panel definition of probable neuropathy	<u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> No <u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> No	<u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> No reference test <u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> No reference test	<u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> No reference test <u>Did all patients receive a reference standard?</u> No reference test <u>Did patients receive the same reference standard?</u> No reference test <u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes	<u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Yes <u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> Unclear <u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: HIGH	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: HIGH	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? RISK: UNCLEAR	
Rosenberg (2001)	<u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear <u>Was a case-control design avoided?</u> Yes <u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes	<u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> No <u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes	<u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> No reference test <u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> No reference test	<u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> No reference test <u>Did all patients receive a reference standard?</u> No reference test <u>Did patients receive the same reference standard?</u>	<u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No <u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
				No reference test <u>Were all patients included in the analysis?</u> No	<u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: HIGH	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? RISK: HIGH	

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur, jaartal	Redenen van exclusie
AANEM (2018)	Expert opinion
Abraham (2018a)	Uitkomstmaat voldoet niet aan PICO
Abraham (2018b)	Uitkomstmaat voldoet niet aan PICO
Abraham (2017)	Uitkomstmaat voldoet niet aan PICO
Banach (2015)	Studiepopulatie en uitkomstmaat voldoen niet aan PICO
Bodofsky (2016)	Expert opinion
Bodofsky (2017)	Expert opinion, reactie op Callaghan 2017
Callaghan (2017)	Reactie op Bodofsky, 2017
Cocito (2006)	Studiepopulatie en uitkomstmaat voldoen niet aan PICO
Cho (2004)	Studiepopulatie voldoet niet aan PICO
Höffken (2010)	Uitkomstmaat voldoet niet aan PICO
Johanssen (2000)	Uitkomstmaat voldoet niet aan PICO
Kothari (1998)	Studiepopulatie voldoet niet aan PICO
Kothari (1995)	Studiepopulatie voldoet niet aan PICO
Marques Junior (1992)	Uitkomstmaat voldoet niet aan PICO
Mondelli (2014)	Studiepopulatie en uitkomstmaat voldoen niet aan PICO
Mondelli (1998)	Studiepopulatie en uitkomstmaat voldoen niet aan PICO
Nardin (2002)	Studiepopulatie en uitkomstmaat voldoen niet aan PICO
Nikolic (2016)	Studiepopulatie en uitkomstmaat voldoen niet aan PICO
Perry (2009)	Studiepopulatie en uitkomstmaat voldoen niet aan PICO
Podnar (2004)	Studiepopulatie en uitkomstmaat voldoen niet aan PICO
Pourhamidi (2004)	Studiepopulatie en uitkomstmaat voldoen niet aan PICO
Rigler (2007)	Studiepopulatie en uitkomstmaat voldoen niet aan PICO
Rosenberg (2005)	Studiepopulatie en uitkomstmaat voldoe niet aan PICO
Sheperd (2010)	Studiepopulatie voldoet niet aan PICO
Smith (2014)	Expert opinion
Vrancken (2006)	Uitkomstmaat voldoet niet aan PICO
Zhao (2016)	Studiepopulatie en uitkomstmaat voldoen niet aan PICO

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1946 – oktober 2017	(exp *Polyneuropathies/ or polyneuropath*.ab,ti.) and (exp Medical History Taking/ or 'history taking'.ab,ti. or anamnes*.mp. or exp Neurologic Examination/ or 'neurologic examination'.ab,ti.) and (exp Electromyography/ or electromyograph*.ab,ti. or emg.ab,ti. or exp Neural Conduction/ or 'neural conduction'.ab,ti. or 'nerve conduction'.ab,ti.) and (exp "Sensitivity and Specificity"/ or (Sensitiv* or Specific*).ti,ab. or (predict* or ROC-curve or receiver-operator*).ti,ab. or (likelihood or LR*).ti,ab. or exp Diagnostic Errors/ or (inter-observer or intra-observer or interobserver or intraobserver or validity or kappa or reliability).ti,ab. or reproducibility.ti,ab. or (test adj2 (re-test or retest)).ti,ab. or "Reproducibility of Results"/ or accuracy.ti,ab. or Diagnosis, Differential/ or Validation Studies.pt.) (= diagnostisch filter) = 217 (194 uniek)	194

Module 4b Criteria waaraan een EMG moet voldoen

Uitgangsvraag

Aan welke criteria dient een EMG te voldoen (zenuwgeleidingsonderzoek, naaldonderzoek)?

5

Inleiding

Als er op basis van anamnese en neurologisch onderzoek een verdenking op een polyneuropathie is, wordt meestal een EMG vervaardigd om de diagnose te bevestigen. De minimale voorwaarden van een EMG bij een polyneuropathie zonder alarmsymptomen en zonder verdenking op demyelinisatie worden besproken.

10

Zoeken en selecteren

Voor deze vraag is ervoor gekozen wel een systematische literatuursearch uit te voeren voor deze vraag, maar geen literatuuranalyse met niveau van bewijs te verrichten. In databases Pubmed en EMBASE is tot augustus 2018 met relevante zoektermen gezocht. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 650 treffers op. Bij uitgebreid literatuuronderzoek werd geen vergelijkend onderzoek gevonden tussen verschillende sets van onderzochte arm- en beenzenuwen. Om toch inzicht te krijgen in de diagnostische opbrengst van geleidingsonderzoek van afzonderlijke zenuwen bij polyneuropathie, is vervolgens gezocht naar studies geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: de studie rapporteert primair (origineel) vergelijkend onderzoek van minstens 50 patiënten met de klinische diagnose polyneuropathie en minstens 50 controles of de studie is een systematische review, waarbij sensibel en motorisch geleidingsonderzoek van sets van arm- en beenzenuwen zijn onderzocht en de studie rapporteert van afzonderlijke sensibele en motorische zenuwen het percentage dat een afwijkende zenuwgeleidingsfunctie heeft. Twee studies voldeden aan deze selectiecriteria (Heise, 2012; Ziegler, 1987). Er zijn geen evidencetabellen gemaakt en geen GRADE beoordelingen uitgevoerd. De resultaten van deze studies worden besproken in de overwegingen.

30

Overwegingen

Wetenschappelijke onderbouwing

Heise, 2012 vonden in een cohortstudie van 100 patiënten met diabetes mellitus en 200 controles met een lumbaal radiculair syndroom voor het stellen van de diagnose diabetische polyneuropathie voor een verlaagde SNAP van de n. suralis een sensitiviteit van 62,5% (bij 2 SD) en 56% (bij 2,5 SD) en een specificiteit van 97% (bij 2 SD) en 99,5% (bij 2,5 SD). De sensitiviteit en specificiteit van de andere onderzochte zenuwen staan beschreven in de tabel.

35

Ziegler (1987) vond in 74 patiënten met diabetes mellitus en klinische verschijnselen van polyneuropathie het meest frequent afwijkingen van de sensibele geleidingssnelheid van de n. suralis (73%) verder vonden zij ook afwijkende sensibele geleidingssnelheden van n. medianus (60%) en afwijkende motorische geleidingssnelheden van n. medianus (61%) en n. peroneus (60%).

40

45 **Tabel 5.1** Sensitiviteit en specificiteit bij het afkappunt van 2 en 2,5 standaarddeviaties voor het vaststellen van diabetische polyneuropathie

	Sensitiviteit (%)		Specificiteit (%)	
	2 SD	2,5 SD	2 SD	2,5 SD
Gecombineerde index	81,0	74,0	97,0	98,0
n. suralis, sensore actiepotentiaal ¹	62,5	56,0	97,0	98,0

n.suralis, sensore geleidingssnelheid	57,0	48,0	97,0	99,8
n. peroneus superficialis, sensore actiepotentiaal ¹	58,5	52,5	98,0	98,8
n. peroneus, motore geleidingssnelheid	64,5	55,5	96,3	99,5
n. tibialis, F-M minimale latentie	59,0	53,0	96,0	99,0
Ten minste één afwijkend zenuwsegment	84,0	70,0	81,0	94,5

1= natuurlijke logaritme van de amplitude van de SNAP

Afkortingen: sd standaarddeviatie

Diagnostische nauwkeurigheid van verschillende zenuwen

- 5 Uit andere studies met minder patiënten of controles dan gedefinieerd in de selectiecriteria komt een vergelijkbaar beeld naar voren:
- Vrancken (2002) vond bij 96 patiënten met een idiopathische axonale polyneuropathie (CIAP) en bij 49 leeftijdsgematchte controlepersonen voor het stellen van de diagnose axonale polyneuropathie voor een afwezige n. suralis-SNAP een sensitiviteit van 51% en een specificiteit van 98%. Claus (1993) onderzocht 36 patiënten met diabetes mellitus met klinische aanwijzingen voor polyneuropathie die allen sensibele symptomen passend bij polyneuropathie hadden en 100 normale controles. Zij vonden een afwijkende geleidingssnelheid van de n. suralis in 61% en een afwijkende SNAP amplitude van de n. suralis in 48%. Indien een afwijkend EMG werd gedefinieerd als een verlaagde geleidingssnelheid van n. medianus en n. peroneus en/of n. suralis was de sensitiviteit 80% en de specificiteit 93%.

Eenzijdig of tweezijdig meten

- 20 Voor een elektrofysiologische ondersteuning zijn bij zenuwgeleidingsonderzoek een afwijkende geleidingsfunctie in twee afzonderlijke zenuwen noodzakelijk. Hierbij moet volgens de AAN en AAEM criteria in ieder geval de zenuwgeleiding van de n suralis gestoord zijn (England, 2005). Dit sluit goed aan bij de bevindingen in de literatuur dat een afwijkende SNAP van de n. suralis de grootste sensitiviteit en specificiteit heeft voor een distale symmetrische polyneuropathie. Om de kans op het vinden van geleidingsstoornissen te vergroten worden meerdere zenuwen gemeten. Er kan gezien de symmetrie van de aandoening worden volstaan met eenzijdige metingen. Dit blijkt ook uit onderzoek van Perkins (2002). Zij vonden in 426 patiënten met DM en 52 controles behoudens eenzijdige verlaagde SNAP van de rechter nervus medianus bij alle andere onderzochte zenuwen symmetrische afwijkingen bij sensibel (n. ulnaris, n. suralis) en motorisch (n. medianus, n. ulnaris, n. peroneus en n. tibialis) geleidingsonderzoek. Deze bevindingen komen overeen met de bevindingen van Bromberg et al. 1998, waarbij ook geleidingsonderzoek van n. medianus en n. ulnaris van de dominante hand meer afwijkingen toonde dan van de niet-dominante hand.
- 35 Lo (2008) vond bij 132 patiënten met distale sensorimotorische polyneuropathie in 10 patiënten asymmetrische bevindingen bij geleidingsonderzoek. Dit betrof vooral mensen met als oorzaak van de neuropathie autoimmuunziekten zoals vasculitis.

Aan benen en armen meten

- 40 Er zijn argumenten om niet alleen aan de benen, maar ook aan de armen zenuwgeleidingsonderzoek te verrichten. Ten eerste kan een diffuse polyneuropathie worden aangetoond. Ten tweede kan hiermee, naast afwijkingen bij het sensibel geleidingsonderzoek aan de benen, de diagnose polyneuropathie worden ondersteund in plaats van een aandoening die alleen de benen betreft zoals een lumbale kanaalstenose. Ten derde kan bij forse axonale schade (distale CMAP-amplitude negatieve piek $\leq 1\text{mV}$) in de

benen, waardoor de geleidingssnelheden in de benen niet meer zijn te interpreteren, met meer zekerheid aangegeven worden dat het gaat om een axonale en niet om een demyeliniserende polyneuropathie.

5 Waarde van suralis-SNAP/radialis-SNAP amplituderatio (SRAR)

De werkgroep is nagegaan of de suralis SNAP / radialis SNAP toegevoegde waarde heeft voor het vaststellen van een polyneuropathie. Rutkove (1997) vond bij 30 patiënten met een axonale polyneuropathie, vastgesteld op grond van neurologisch onderzoek en/of naald-EMG-afwijkingen, en vergeleken met 30 controlepersonen, dat indien het EMG bestond uit
10 een meting van de n. suralis-SNAP-amplitude en van de radialis-SNAP-amplitude en indien een afwijkend EMG werd gedefinieerd als een suralis-SNAP-amplitude/radialis-SNAP-amplitude (SRAR) minder dan 0,40, een sensitiviteit van 90% en een specificiteit van 90%. In hetzelfde onderzoek een suralis SNAP-amplitude van kleiner dan 6 microvolt een specificiteit van 93% en slechts een sensitiviteit van 66%. Gezien het design (case-control studie) is de
15 gerapporteerde diagnostische nauwkeurigheid waarschijnlijk overschat. Rajabally (2009) vond in 52% van de patiënten met een normale suralis SNAP een SRAR < 0.21 gevonden met een specificiteit van 84%. Zij vonden een toegevoegde waarde voor het elektrofysiologisch vaststellen van een lengte afhankelijke sensibele polyneuropathie van een SRAR < 0.21 ten opzichte van een verlaagde suralis SNAP-amplitude (<7uV, tussen 20-39 jaar, < 5uV, tussen
20 40-59 jaar, <3 uV boven 60 jaar) alleen. Echter, Barnett (2011) vond in geen van de patiënten met een normale suralis SNAP-amplitude een afwijkende SRAR en geen toegevoegde waarde van de SRAR < 0.21 boven de suralis SNAP-amplitude alleen bij de diagnose van diabetische neuropathie. Vrancken et al. (2008) vonden in 297 onderzochte patiënten met chronische axonale polyneuropathie een afwijkende SRAR in 41% vergeleken met een
25 afwijkende suralis SNAP-amplitude in 58%.

Reproduceerbaarheid

Bij de keus welke zenuw het beste onderzocht kunnen worden is ook de reproduceerbaarheid van belang. Uit diverse studies blijkt goede reproduceerbaarheid van
30 geleidingsfunctie van de n. medianus, de n. tibialis en de n. peroneus gevolgd door de n. suralis (Valensi, 1993; Bril, 1998; Kohara, 2000; Bird, 2006; Spinola, 2008; Ward, 2013).

Waarde van late responsies

Het nut van late responsies is vooral onderzocht in studies naar subklinische
35 polyneuropathie bij patiënten met diabetes. Dit is een ander uitgangspunt dan de presentatie van een patiënt met de klinische verdenking op een polyneuropathie bij de neuroloog, en dergelijke studies geven geen antwoord op de vraag of onderzoek naar late responsen de klinische diagnose polyneuropathie kunnen ondersteunen. Amova (2014) vond
40 in 28 patiënten met diabetische polyneuropathie, 32 gezonde controles en 68 patiënten met een lumbale stenose dat het onderscheidend vermogen van late responsies om onderscheid te maken tussen polyneuropathie en een lumbosacrale radiculopathie laag is. De werkgroep is van mening dat het verrichten van F-responsen of H-reflexen waarschijnlijk geen ander inzicht geeft bij patiënten met een (verdenking op) polyneuropathie zonder verdenking op
45 een demyeliniserende polyneuropathie of alarmsymptomen, waarbij het geleidingsonderzoek geen afwijkingen laat zien.

Waarde van naaldonderzoek

Er is geen literatuur gevonden die heeft onderzocht wat de (aanvullende) waarde van
50 naaldonderzoek bij patiënten met klinische aanwijzingen voor een polyneuropathie. Dit geldt ook voor de aanvullende waarde bij patiënten zonder afwijkingen bij geleidingsonderzoek. De werkgroep is van mening dat bij een patiënt, waarbij anamnese en

neurologisch onderzoek aanwijzingen geven voor (een verdenking op) polyneuropathie en er bij het geleidingsonderzoek ondersteuning wordt gevonden voor een polyneuropathie, naaldonderzoek geen toegevoegde waarde heeft. Het blijft onduidelijk of bij patiënten met klinische aanwijzingen voor een polyneuropathie zonder afwijkingen bij geleidingsonderzoek het naaldonderzoek aanvullende waarde heeft.

Temperatuur

De onderbouwing uit de richtlijn polyneuropathie 2005 over temperatuur is opgenomen als bijlage. In aanvulling hierop zijn er twee recentere studies over verschillende methodes van opwarmen. Drenthen (2008) onderzocht bij 10 gezonden de invloed op de geleidingssnelheden en distale latentietijden van de n. medianus, n. peroneus en n. suralis, waarbij werd opgewarmd met warm water dekens. Na 25 minuten opwarmen vanaf een initiële temperatuur van 28 graden Celsius waren de waardes van alle zenuwen in de normale range. Kasius (2014) onderzocht bij 10 gezonden in een cross-over design de effectiviteit van hot packs, die gedurende tenminste een uur warmte afgeven van 40-50 graden Celsius in vergelijking met stromend warm waterbaden van 37 graden Celsius gedurende 30 minuten op de geleidingssnelheden en distale latentietijden van de n. medianus, n. ulnaris, n. peroneus en n. suralis. De methodes gaven geen relevante verschillen. In navolging op de vorige richtlijn wordt geadviseerd om voorafgaand aan het EMG de huidtemperatuur te meten en bij waarden onder 32 °C op te warmen. Naast de stromend warm waterbaden van 37 gr Celsius gedurende 30 minuten (Franssen, 1994), blijkt het gebruik van warm water dekens gedurende 25 minuten (Drenthen, 2008) en van hot packs die gedurende tenminste een uur warmte afgeven van 40-50 graden Celsius (Kasius, 2014) effectief zijn om adequaat op te warmen. Een kanttekening is dat deze twee laatste methodes alleen onderzocht zijn bij gezonden, terwijl de stromend warm waterbaden zijn onderzocht bij patiënten met zowel axonale als demyeliniserende vormen van polyneuropathie (Franssen, 1999; Notermans, 1994).

Aanbevelingen

Verricht bij verdenking op een chronische polyneuropathie zonder alarmsymptomen, waarbij elektrofysiologische ondersteuning nodig is, tenminste het volgende zenuwgeleidingsonderzoek:

- motorische geleiding van n. ulnaris of n. medianus in onderarm-segment
- sensibele geleiding van n. radialis, of n. ulnaris of n. medianus
- motorische geleiding van n. peroneus en n. tibialis
- sensibele geleiding van n. suralis

Meet voor aanvang van het EMG-onderzoek de huidtemperatuur van pols en enkel.

Warm de ledematen adequaat op indien de huidtemperatuur van pols of enkel lager is dan 32 graden Celsius. Vermeld in het EMG-verslag per ledemaat de huidtemperatuur bij aanvang van het zenuwgeleidingsonderzoek.

Als opwarmen niet mogelijk is, vermeld dan in het EMG-verslag de huidtemperatuur en de ongecorrigeerde waarden van het zenuwgeleidingsonderzoek.

Verwijs naar een centrum met optimale opwarmingsmogelijkheden als er twijfel blijft bestaan over de interpretatie van het EMG vanwege suboptimale temperatuursomstandigheden.

Literatuur

- Kasius KM, Riphagen JH, Verhagen WI, Meulstee J. An easily applicable alternative method for warming cold limbs in nerve conduction studies. *Neurophysiol Clin.* 2014 Apr;44(2):219-26. doi: 10.1016/j.neucli.2014.03.001. Epub 2014 Mar 28. PubMed PMID: 24930944.
- 5 Drenthen J, Blok JH, van Heel EB, Visser GH. Limb temperature and nerve conduction velocity during warming with hot water blankets. *J Clin Neurophysiol.* 2008 Apr;25(2):104-10. doi: 10.1097/WNP.0b013e31816a3b28. PubMed PMID: 18340275.
- 10 Perkins BA, Ngo M, Bril V. Symmetry of nerve conduction studies in different stages of diabetic polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 2002 Feb;25(2):212-7. PubMed PMID: 11870689.
- Valensi P, Attali JR, Gagant S. Reproducibility of parameters for assessment of diabetic neuropathy. The French Group for Research and Study of Diabetic Neuropathy. *Diabet Med.* 1993 Dec;10(10):933-9. PubMed PMID: 8306589.
- 15 Heise CO, Machado FC, Amorim SC, Toledo SM. Combined nerve conduction index in diabetic polyneuropathy. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012 May;70(5):330-4. PubMed PMID: 22618785.
- 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 Apr;59(4):533-40. PubMed PMID: 11939887.
- 20 Lo YL, Leoh TH, Lim LL, Fook-Chong S, Ng YL, Ratnagopal P. The laterality index in the evaluation of distal sensorimotor neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2008 Sep;10(1):18-21. doi: 10.1097/CND.0b013e3181856306. PubMed PMID: 18772696.
- 25 Bromberg MB, Jaros L. Symmetry of normal motor and sensory nerve conduction measurements. *Muscle Nerve.* 1998 Apr;21(4):498-503. PubMed PMID: 9533784.
- England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT, Cohen JA, Fisher MA, Howard JF, Kinsella LJ, Latov N, Lewis RA, Low PA, Sumner AJ; American Academy of Neurology; American Association of Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology.* 2005 Jan 25;64(2):199-207. Review. PubMed PMID: 15668414.
- 30 Bril V, Ellison R, Ngo M, Bergstrom B, Raynard D, Gin H. Electrophysiological monitoring in clinical trials. Roche Neuropathy Study Group. *Muscle Nerve.* 1998 Nov;21(11):1368-73. PubMed PMID: 9771658.
- Pinheiro DS, Manzano GM, Nóbrega JA. Reproducibility in nerve conduction studies and F-wave analysis. *Clin Neurophysiol.* 2008 Sep;119(9):2070-3. doi: 10.1016/j.clinph.2008.05.006. Epub 2008 Jul 14. PubMed PMID: 18621579.
- 40 Adamová B, Kopacik R, Vohánka S, Dusek L, Bednarik J. Is Electrophysiology Useful in the Differential Diagnostics of Lumbar Spinal Stenosis and Diabetic Polyneuropathy? *Cesk Slov Ne urol N* 2014; 77/ 110(6): 684–690
- Kohara N, Kimura J, Kaji R, Goto Y, Ishii J, Takiguchi M, Nakai M. 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 Jul;43(7):915-21. PubMed PMID: 10952465.
- 45

- Bird SJ, Brown MJ, Spino C, Watling S, Foyt HL. Value of repeated measures of nerve conduction and quantitative sensory testing in a diabetic neuropathy trial. *Muscle Nerve*. 2006 Aug;34(2):214-24. PubMed PMID: 16708368.
- 5 Ward RE, Boudreau RM, Vinik AI, Zivkovic SA, Njajou OT, Satterfield S, Harris TB, Newman AB, Strotmeyer ES. Reproducibility of peroneal motor nerve conduction measurement in older adults. *Clin Neurophysiol*. 2013 Mar;124(3):603-9. doi: 10.1016/j.clinph.2012.07.027. Epub 2012 Sep 26. PubMed PMID: 23022036; PubMed Central PMCID: PMC3562564.
- 10 Claus D, Mustafa C, Vogel W, Herz M, Neundörfer B. Assessment of diabetic neuropathy: definition of norm and discrimination of abnormal nerve function. *Muscle Nerve*. 1993 Jul;16(7):757-68. PubMed PMID: 8505932.
- 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 Oct;20(10):1236-41. PubMed PMID: 9324079.
- 15 Rajabally YA, Beri S, Bankart J. Electrophysiological markers of large fibre sensory neuropathy: a study of sensory and motor conduction parameters. *Eur J Neurol*. 2009 Sep;16(9):1053-9. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02651.x. Epub 2009 May 22. PubMed PMID: 19486140.
- 20 Barnett C, Perkins BA, Ngo M, Todorov S, Leung R, Bril V. Sural-to-radial amplitude ratio in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2012 Jan;45(1):126-7. doi: 10.1002/mus.22166. PubMed PMID: 22190318.
- Vrancken AF, Notermans NC, Wokke JH, Franssen H. The realistic yield of lower leg SNAP amplitudes and SRAR in the routine evaluation of chronic axonal polyneuropathies. *J Neurol*. 2008 Aug;255(8):1127-35. doi: 10.1007/s00415-008-0817-7. Epub 2008 Aug 24. PubMed PMID: 18719962.
- 25

Bijlagen module 4b Criteria waaraan een EMG moet voldoen

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regiehouder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Criteria EMG	NVN	2019	2024	5 jaar	NVN	Internationale richtlijn

30

Implementatieplan

¹ Naam van de module

² Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1 tot 3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
1 ^e	1-3 jaar	Geen	Betrekken NVKNF	Geen	Aanpassen kwaliteitsindicator PNP	NVN	--
2 ^e	1-3 jaar	Afname in kosten	Betrekken NVKNF	Geen	Aanpassen kwaliteitsindicator PNP	NVN	

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Bijlage

Tekst over opwarmen uit richtlijn Polyneuropathie 2005

Geerlings (1985) onderzocht de invloed van afkoelen en opwarmen (van 20 naar 35 °C) op de geleidingssnelheid van de n. medianus in het onderarmtraject bij acht gezonde personen.

De relatie tussen huidtemperatuur, weefseltemperatuur en geleidingssnelheid 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.

Conceptrichtlijn Polyneuropathie

Commentaarfase november 2018

Franssen (1994) onderzocht de invloed van temperatuur op verschillende zenuwgeleidingsparameters van de n. tibialis en n. suralis bij acht gezonde personen. 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 (1994) onderzocht 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. 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 (1999) onderzocht 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 (1999) onderzocht de invloed van temperatuur (25 en 40 °C) op het voorkomen 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.

Overige overwegingen

De werkgroep (richtlijn 2005) 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

- 5 vermeld conform de richtlijnen van de Nederlandse Vereniging van Klinische Neurofysiologie.

Literatuur

- Geerlings AHC, Mechelse K. Temperature and nerve conduction velocity. Some practical problems. Electromyogr Clin Neurophysiol 1985;25:253-60.
- 10 Franssen H, Wieneke GH. Nerve conduction and temperature: Necessary warming time. Muscl Nerve 1994;17:336-44.
- 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.
- 15 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.
- Franssen H, Wieneke GH, Wokke JHJ. The influence of temperature on conduction block. Muscle Nerve 1999;22:166-73.

20 Zoekverantwoording

Database	Zoektermen			Totaal
Medline- juli 2018	#37	Add	Search (#33 NOT #36) Sort by: PublicationDate 1019 11:45:40	650
	#36	Add	Search "multifocal motor neuropathy" OR "Guillain-Barre" OR "AIDP" OR "acute inflammatory demyelinating" Sort by: PublicationDate 9909 11:44:25	
	#33	Add	Search (#31 NOT #32) Sort by: PublicationDate 1123 11:42:41	
	#32	Add	Search rat OR mouse OR mice OR dog OR rabbit OR guinea Sort by: PublicationDate 3794975 11:37:10	
	#31	Add	Search (#29 NOT #30) Sort by: PublicationDate 1128 11:36:29	
	#30	Add	Search "case report" OR child OR children OR girl OR girls OR boy OR boys OR infant OR infants OR pediatric OR pediatrics OR paediatric OR paediatrics OR "old man" OR "old woman" OR "a man" OR "a woman" OR "a case" OR "old case" OR "old female" OR "old male" Sort by: PublicationDate 4712976 11:36:08	

	#29	Add	Search (#23 NOT #28) Sort by: PublicationDate 1239 11:31:09	
	#23	Add	Search (#21 NOT #22) Sort by: PublicationDate 1976 11:30:48	
	#28	Add	Search (#21 NOT #22) Sort by: PublicationDate Filters: Case Reports; Comment; Editorial; Guideline; Review 737 11:30:44	
	#14	Add	Search (#12 NOT #13) Sort by: PublicationDate 3605 11:26:27	
	#22	Add	Search (#12 NOT #13) Sort by: PublicationDate Filters: Child: birth-18 years 891 11:26:23	
	#21	Add	Search (#12 NOT #13) Sort by: PublicationDate Filters: Adult: 19+ years; Young Adult: 19-24 years; Middle Aged: 45-64 years; Middle Aged + Aged: 45+ years; Aged: 65+ years; Adult: 19-44 years; 80 and over: 80+ years 2574 11:25:41	
	#13	Add	Search #9 OR #11 Sort by: PublicationDate Filters: Other Animals 540 11:14:02	
	#12	Add	Search #9 OR #11 Sort by: PublicationDate 4145 11:13:38	
	#11	Add	Search #1 AND #10 Sort by: PublicationDate 96 11:11:15	
	#10	Add	Search "diagnostic test" OR "diagnostic evaluation" OR "diagnostic investigation" Sort by: PublicationDate 24898 11:11:04	
	#9	Add	Search #7 AND #8 Sort by: PublicationDate 4073 11:10:36	
	#8	Add	Search sensitivity OR establish OR established OR establishes OR support OR supported OR supports OR supportive OR confirm OR confirmed OR confirms OR confirmatory OR confirmation OR confirmative OR contribute OR contributed OR contributes OR contribution OR contributive OR "additional value" OR "diagnostic value" OR usefulness OR useful OR utility OR	

	"differential diagnosis" OR "added value" OR "alternative diagnosis" OR "alternative diagnoses" Sort by: PublicationDate 11772951 11:10:06 #7 Add Search #1 AND #6 Sort by: PublicationDate 7501 11:08:40 #6 Add Search #2 OR #5 Sort by: PublicationDate 239605 11:08:30 #5 Add Search #3 AND #4 Sort by: PublicationDate 19383 11:08:19 #4 Add Search nerve Sort by: PublicationDate 589301 11:08:04 #3 Add Search electrodiagnostic OR electrophysiologic OR electrophysiological OR electroneurographic Sort by: PublicationDate 94532 11:07:53 #2 Add Search "nerve conduction" OR EMG OR ENG Sort by: PublicationDate 225869 11:07:41 #1 Add Search (polyneuropathy OR "peripheral neuropathy") Sort by: PublicationDate 48348 11:07:17	
EMBASE-juli 2018	#36. #26 NOT #35 #35. #11 OR #34 #34. #8 AND #33 #33. #27 AND #32 #32. #28 OR #31 #31. #29 AND #30 #30. nerve #29. electrodiagnostic OR electrophysiologic OR electrophysiological #28. 'nerve conduction' #27. 'polyneuropathy'/exp OR polyneuropathy #26. #24 NOT #25 #25. 'case report' OR child OR children OR girl OR girls OR boy OR boys OR infant OR infants OR pediatric OR pediatrics OR paediatric OR	

	paediatrics OR 'old man' OR 'old woman' OR 'a man' OR 'a woman' OR 'a case' OR 'old case' #24. #21 OR #23 #23. #20 AND 'nonhuman'/de AND 'human'/de #22. #20 AND 'nonhuman'/de #21. #20 AND 'human'/de #20. #15 OR #19 #19. #12 NOT #18 #18. #15 OR #17 #17. #12 AND #14 #16. #13 NOT #15 #15. #13 AND #14 #14. 'case report'/de #13. #12 AND ([adolescent]/lim OR [adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim) #12. #9 OR #11 #11. #1 AND #10 #10. 'diagnostic test' OR 'diagnostic evaluation' OR 'diagnostic investigation' #9. #7 AND #8 #8. sensitivity OR establish OR established OR establishes OR support OR supported OR supports OR supportive OR confirm OR confirmed OR confirms OR confirmatory OR confirmation OR confirmative OR contribute OR contributed OR contributes OR contribution OR contributive OR 'additional value' OR 'diagnostic value' OR usefulness OR useful OR utility OR 'differential diagnosis' OR 'added value' OR 'alternative diagnosis' OR 'alternative diagnoses' #7. #1 AND #6 #6. #2 OR #5	
--	--	--

	#5. #3 AND #4 #4. nerve #3. electrodiagnostic OR electrophysiologic OR electrophysiological OR electroneurographic #2. 'nerve conduction' OR emg OR eng #1. 'polyneuropathy'/exp OR polyneuropathy OR 'peripheral neuropathy'/mj	
--	---	--

Module 4c Onderscheid EMG demyeliniserende polyneuropathie

Uitgangsvraag

- 5 Wat is de diagnostische nauwkeurigheid van EMG-uitkomsten in het onderscheiden van demyeliniserende en axonale polyneuropathie in patiënten met verdenking (verworven) polyneuropathie?

Inleiding

- 10 Het EMG wordt in de praktijk niet alleen toegepast om de diagnose polyneuropathie te bevestigen, maar ook om een onderscheid te maken tussen axonale en demyeliniserende polyneuropathie.
- Wanneer op grond van anamnese en lichamelijk onderzoek een erfelijke vorm van polyneuropathie wordt overwogen, kan het onderscheid tussen axonaal en demyeliniserend van belang zijn voor de verdere classificatie en eventuele (betekenis van) DNA-diagnostiek.
- 15 Over het algemeen kan dan worden volstaan met een EMG zoals ook ter ondersteuning van een axonale polyneuropathie wordt verricht (zie uitgangsvraag 5b).
- Bij de overweging van een subacute of chronische verworven vorm is het onderscheid tussen axonaal en demyeliniserende polyneuropathie van belang, omdat met name verworven demyeliniserende polyneuropathieën potentieel behandelbare aandoeningen
- 20 zijn. Om die reden is een hoge sensitiviteit van aanvullend onderzoek nodig. Hoge specificiteit is van belang, omdat het gaat om intensieve behandelingen met risico op bijwerkingen en vaak hoge kosten.

Zoeken en selecteren

- 25 Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat is de diagnostische nauwkeurigheid van EMG-uitkomsten voor het diagnosticeren van patiënten met (verdenking op) een verworven demyeliniserende polyneuropathie?

- 30
- P** patiënten met polyneuropathie, met verdenking (verworven) demyeliniserende polyneuropathie
- I** EMG-uitkomsten
- C/R** diagnostische criteria voor demyeliniserende polyneuropathie (bijvoorbeeld EFNS/PNS) of diagnose op basis van neurologisch onderzoek, EMG en het klinische
- 35 beloop
- O** diagnostische nauwkeurigheid: sensitiviteit en specificiteit

Relevante uitkomstmaten

- 40 De werkgroep achtte voor de uitkomst diagnostische nauwkeurigheid in het bijzonder specificiteit gevolgd door sensitiviteit voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

- 45 In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 18 januari 2018 gezocht naar relevante studies. De zoektermen en zoekstrategie zijn weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 437 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- 50
1. *Patiënten met ongespecificeerde polyneuropathie*
Of: studies met een groep patiënten met demyeliniserende polyneuropathie en een groep patiënten met axonale polyneuropathie

Conceptrichtlijn Polyneuropathie
Commentaarfase november 2018

2. Uitgevoerd EMG-onderzoek

3. Diagnostische nauwkeurigheid: sensitiviteit en specificiteit

- 5 Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 15 studies voorgeselecteerd die de diagnostische nauwkeurigheid beoordelen bij het vermoeden op een chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP). Bij twee studies werd de diagnostische nauwkeurigheid van criteriastelsels vergeleken, waarbij het EMG-onderzoek (geleidingsonderzoek) een belangrijke plaats in nam (Breiner, 2014; Rajabally, 2009). In de
10 overige voorgeselecteerde studies werd van één of enkele aanvullende EMG-metingen de diagnostische nauwkeurigheid bepaald. Bij alle beschreven studies bestond de patiëntengroep niet uit patiënten *verdacht* van demyeliniserende polyneuropathie, maar uit een groepen patiënten met een reeds gestelde CIDP diagnose gebaseerd op (elektro)diagnostische criteria, dan wel definitieve diagnose van een neuromusculair
15 specialist. De controlegroep bestond in ieder geval uit een groep patiënten met een vorm van axonale polyneuropathie.

- De werkgroep besloot op grond van de twee studies die de diagnostische nauwkeurigheid van criteriastelsels vergeleken (Breiner, 2014; Rajabally, 2009) de EFNS/PNS criteria 2010 als
20 uitgangspunt te nemen (van den Bergh, 2010) en daarnaast studies te beschrijven die EMG-metingen onderzochten die niet in de EFNS/PNS elektrodiagnostische criteria werden beschreven. Studies die metingen van EMG-uitkomsten onderzochten waarbij geen diagnostische nauwkeurigheid te berekenen was werden geëxcludeerd, evenals studies die al onderdeel uitmaken van de EFNS/PNS elektrodiagnostische criteria (zie tab
25 “Exclusietabel”). Uitzondering hierop waren studies over het gebruik van de distale CMAP-duur, gezien de discussies hierover in de literatuur. Studies over het gebruik van het sensibel geleidingsonderzoek werden wel geïnccludeerd, omdat deze op dit moment slechts onderdeel uitmaken van de ondersteunende EFNS/PNS criteria. Er werden acht studies geïnccludeerd. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de
30 evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

- Naast de consensus criteria voor CIDP, bestaan er ook consensus criteria voor multifocale motorische neuropathie (MMN), waarbij met name in de EFNS/PNS criteriastelsel de nadruk
35 ligt op het vinden van geleidingsblokkades (van Schaik, 2010; Vlam, 2011). Gezien onder meer het zeldzame voorkomen van deze aandoening en de differentiaal diagnose met name motorische voorhoornaandoeningen is besloten de elektrodiagnostische bijdrage in de diagnostiek in deze richtlijn niet uitgebreid te bespreken.

40 **Samenvatting literatuur**

- De studie van Breiner (2014) onderzocht in een single center studie de diagnostische nauwkeurigheid van verschillende diagnostische criteriastelsels, waaronder de gereviseerde European Federation of Neurological Societies (EFNS/PNS) uit 2010 (Van den Bergh, 2010), American Academy of Neurology (AAN), Neuropathy Association en de Koski criteria (Koski,
45 2009). De definitieve diagnose voor chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP) werd door een neuromusculair specialist gesteld bij 56 patiënten aan de hand van combinatie van klinische kernmerken, geleidingsonderzoek, onderzoek van het hersenvocht, zenuwbiopsie, klinisch beloop en behandelrespons. De groep
50 controlepatiënten bestond uit 37 patiënten met diabetische polyneuropathie en 39 patiënten met ALS. Diabetische polyneuropathie werd vastgesteld aan de hand van de England criteria (England, 2005) en de diagnose ALS werd gesteld aan de hand van de El

Escorial criteria (Brooks, 1994). De studie liet zien dat de EFNS/PNS criteria de hoogste diagnostische nauwkeurigheid gaf in het onderscheiden van demyeliniserende polyneuropathie van axonale polyneuropathie (tabel 1). Van belang is dat in deze studie de diagnostische nauwkeurigheid onderzocht is van het gehele criteriastelsel en niet alleen van de elektrodiagnostische criteria.

De studie van Rajabally 2009 onderzocht in een multicenter studie de diagnostische nauwkeurigheid van elektrodiagnostische criteria van de Koski criteria (Koski, 2009), de EFNS/PNS criteria 2006 (Hughes, 2006), van den Bergh and Piéret criteria (van den Bergh, 2004) en de AAN criteria (AAN, 1991). De definitieve diagnose voor CIDP werd gesteld bij 151 patiënten, waarbij de redenen om tot deze diagnose niet volledig in het artikel zijn beschreven. De controlepatiënten bestond uit 162 patiënten met een chronische distale sensomotore axonale polyneuropathie. Deze studie liet zien dat de elektrodiagnostische criteria van de EFNS/PNS 2006 de meest sensitieve criteria voor het vaststellen van demyeliniserende polyneuropathie zijn, waarbij een specificiteit van 100% wordt gemeld. Ondanks de beperkingen van deze studies, heeft de werkgroep op grond van de resultaten van deze twee studies besloten de gereviseerde EFNS/PNS criteria uit 2010 als uitgangspunt te nemen met een aantal (praktische) aanvullingen. Daarnaast worden studies beschreven met EMG-metingen die niet in de EFNS/PNS elektrodiagnostische criteria zijn opgenomen en studies welke EMG-uitkomsten onderzochten die mogelijk ge-update dienen te worden.

Tabel 4c.1. Sensitiviteit, specificiteit van EFNS/PNS 2006 criteria (zeker, waarschijnlijk en mogelijk protocol), van den Bergh and Piéret criteria (protocol I), American Academy of Neurology (AAN), Magda/Neuropathy Association en Koski electrodiagnostische criteria.
Bron: Breiner, 2014

Criteria	Sensitiviteit	Specificiteit
EFNS/PNS <i>zeker</i>	73,2% (59,7-84,2%)	88,2% (78,7-94,4%)
EFNS/PNS <i>waarschijnlijk</i>	76,8 (63,6-87,0%)	84,2% (74,0-91,6%)
EFNS/PNS <i>mogelijk</i>	91,1% (80,4-97,0%)	65,8 (54,0-76,3%)
Van den Bergh <i>zeker</i>	62,5% (48,5-75,1%)	86,8% (77,1-93,5%)
van den Bergh and Piéret <i>waarschijnlijk</i>	66,1% (52,2-78,2%)	78,9% (68,1-87,5%)
AAN <i>zeker</i>	3,6% (0,4-12,3%)	100,0% (95,3-100,0%)
AAN <i>probable</i>	12,5% (5,2-24,1%)	100,0% (95,3-100,0%)
AAN <i>possible</i>	25% (14,4-38,4%)	100,0% (95,3-100,0%)
Magda/Neuropathy Association	75,0% (61,6-85,6%)	82,9% (72,5-90,6%)
Koski criteria	50,0% (36,3-63,7%)	84,2% (74,0-91,6%)

Distale CMAP duur

Isoe, 2009 includeerde in een case-control onderzoek 60 patiënten met CIDP, 40 patiënten met acute inflammatoire demyeliniserende polyradiculoneuropathie (AIDP), 18 met Charcot-Marie Tooth 1A (CMT1A), 23 met polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes (POEMS), 61 met amyotrofische laterale sclerose (ALS) en 62 patiënten met diabetische neuropathie en 145 gezonde vrijwilligers zonder klinische of electrodiagnostische aanwijzingen voor de aanwezigheid van polyneuropathie. De sensitiviteit werd bepaald bij het afkappunt dat een specificiteit van 98% oplevert in het onderscheiden van CIDP van gezonde vrijwilligers. Distale negatieve piek-duur van de CMAP was gedefinieerd als de tijdsperiode tussen de aanvang van de initiële negatieve fase tot terugkeer naar de basislijn van de laatste negatieve fase van de CMAP. Deze werd gemeten met een hoogdoorlaatfilter van 20 Hz en een laagdoorlaatfilter van 20 kHz. Distale CMAPs afgeleid van nervus medianus, ulnaris, peroneus en tibialis geïnnerveerde spieren en werden beoordeeld met een onbekende sensitiviteit.

Rajabally (2012) onderzocht in een case-control studie met 110 CIDP patiënten en 110 patiënten met chronische sensorische/sensomotorische axonale neuropathie het afkappunt van de distale CMAP-duur, dat een specificiteit van tenminste 98% oplevert in het onderscheiden van CIDP van sensorische/sensorisch-motore axonale neuropathie. De definitieve diagnose voor CIDP was vooraf vastgesteld aan de hand van EFNS/PNS criteria. Distale CMAP-duur van de CMAP was gedefinieerd als de tijdsperiode tussen de aanvang van de initiële negatieve fase tot terugkeer naar de basislijn van de laatste negatieve fase van de CMAP. Deze werden gemeten met een hoogdoorlaatfilter tussen 2 en 10 Hz en een laagdoorlaatfilter tussen 3 en 10 kHz. Distale CMAPs afgeleid van nervus medianus, ulnaris, peroneus en tibialis geïnnerveerde spieren en werden beoordeeld met een sensitiviteit van 500 μ V/divisie.

Lagarde (2014) includeerde 50 patiënten met CIDP en 50 patiënten met axonale polyneuropathie in een case-control studie. De definitieve diagnose voor CIDP was vooraf vastgesteld aan de hand van EFNS/PNS criteria. De studie onderzocht het afkappunt van 1) de distale CMAP-duur gemeten aan de hand van de negatieve piek-duur, *eindigend na de laatste negatieve fase*, en 2) de totale distale CMAP duur gemeten aan de hand van de totale duur, eindigend na de laatste positieve fase (tot inflectie punt), dat een specificiteit van tenminste 98% oplevert in het onderscheiden van CIDP van axonale polyneuropathie. Deze werd gemeten met een hoogdoorlaatfilter van 10 Hz en een laagdoorlaatfilter van 5 kHz. Beide EMG-uitkomsten werden handmatig gemeten voor de nervus medianus, ulnaris, peroneus en tibialis met een sensitiviteit van 500 μ V/divisie.

Mitsuma (2014) onderzocht in een case-control studie 59 patiënten met CIDP, 100 patiënten met diabetische polyneuropathie en 147 gezonde controles oppervlakte onder the ROC curve voor het onderscheiden van CIDP en gezonde controles. De definitieve diagnose voor CIDP was vooraf vastgesteld aan de hand van EFNS/PNS criteria. Distale CMAP-duur van de CMAP was gedefinieerd als de tijdsperiode tussen de aanvang van de initiële negatieve fase tot terugkeer naar de basislijn van de laatste negatieve fase van de CMAP. Deze werden gemeten met een hoogdoorlaatfilter van 2, 5, 10, en 20 Hz en een laagdoorlaatfilter van 10 kHz. Distale CMAPs werden afgeleid van nervus medianus, ulnaris, peroneus en tibialis geïnnerveerde spieren en werden beoordeeld met een sensitiviteit van 500 μ V/divisie /divisie.

Sensibel geleidingsonderzoek

Tamura (2005) onderzocht 21 patiënten met AIDP/CIDP, 71 patiënten met diabetische neuropathie en 20 patiënten met andere axonale neuropathieën in een case-control studie. De definitieve diagnose voor CIDP was vooraf vastgesteld aan de hand van American Academy of Neurology (AAN) criteria. In alle patiënten werd ten minste één n. medianus, n. radialis en n. suralis getest en werd de aanwezigheid van het abnormale n. medianus/normale n. suralis-patroon (AMNS), het abnormale n. medianus /normale n. radialis-patroon (AMNS) en het abnormale n. medianus/normale n. radialis-patroon (AMNR) gemeten.

Rajabally (2007) includeerde 20 patiënten met CIDP en 20 patiënten met axonale neuropathieën in een case-control studie en onderzocht verschillende sensorische patronen voor het vaststellen van CIDP. De definitieve diagnose voor CIDP was vooraf vastgesteld aan de hand van ten minste één criteriastelsel: AAN, 1991; Hughes et al., 2001; Nicolas et al., 2002; Thaisetthawatkul et al., 2002 en Van den Bergh and Piéret, 2004. In alle patiënten werd ten minste één n. medianus, n. radialis en n. suralis getest en werd de aanwezigheid

onderzocht van het abnormale n. medianus/normale n. suralis-patroon (AMNS), het abnormale n. radialis/normale n. suralis-patroon (ARNS), het abnormale n. medianus/normale n. radialis-patroon (AMNR) en de afwezigheid van het abnormale n. suralis/normale radialis-patroon (ASNR) en het abnormale n. suralis/normale n. medianus-patroon (ASNM).

Vertraagde sensibele geleidingssnelheid

Bragg (2007) includeerde 26 patiënten met CIDP en 35 patiënten met axonale polyneuropathie en onderzocht of met behulp van de sensibele geleidingssnelheid CIDP kon worden onderscheiden van axonale polyneuropathie. De definitieve diagnose was vooraf vastgesteld aan de hand van motorisch geleidingsonderzoek of aanwezigheid van demyeliniserende karakteristieken bij een zenuwbiopsie. Een vertraagde sensibele geleidingssnelheid werd vastgesteld indien de snelheid minder dan 80% van de LLN (lower limit of normal) bedroeg of <70% als SNAP amplitude <80% van LLN. De sensibele geleidingssnelheid werd onderzocht van de nervus medianus, ulnaris, radialis en de suralis.

Resultaten

Distale CMAP duur

Afkappunt distale CMAP-duur (negatieve piek-duur)

Vier studies onderzochten de diagnostische nauwkeurigheid van distale CMAP-duur gemeten aan de hand van de negatieve piek-duur: Iose, 2009; Rajabally, 2012; Mitsuma, 2015 en Lagarde, 2014. Iose, 2009; Rajabally, 2013 en Lagarde, 2014 onderzochten het afkappunt dat tenminste een specificiteit van 98% opleverde. Mitsuma, 2014 onderzocht het afkappunt dat tenminste een specificiteit van 100% opleverde gemeten met hoogdoorlaatfilter van 2, 5, 10, en 20 Hz en een laagdoorlaatfilter van 10 kHz.

Nervus medianus: In Iose, 2009, Rajabally, 2012 en Lagarde, 2014 betroffen afkappunten respectievelijk 6,6; 8,0 en 7,7 ms. Bij Iose, 2009 en Rajabally, 2012 leverde dit een sensitiviteit van 50% en 45,4% op. In Mitsuma, 2014 betroffen de afkappunten 8,4; 8,0; 7,8 en 7,4 ms bij respectievelijk 2, 5, 10 en 20 Hz filter, die een sensitiviteit van respectievelijk 40, 45, 36 en 36% opleverde.

Nervus ulnaris: In Iose, 2009, Rajabally, 2012 en Lagarde, 2014 berekenden afkappunten van respectievelijk 6,7; 9,0 en 8,6 ms, die bij Iose, 2009 en Rajabally, 2012 een sensitiviteit van 57% en 27,1% opleverden. In Mitsuma, 2014 betroffen de afkappunten 9,6; 8,6; 8,5 en 7,8 ms bij respectievelijk 2, 5, 10 en 20 Hz filter, die een sensitiviteit van respectievelijk 25, 42, 27 en 35% opleverde.

Nervus peroneus: De berekende afkappunten in Iose, 2009 en Rajabally, 2012 van respectievelijk 7,6 en 9,1 leverden een sensitiviteit van 31% en 37,5% op. In Mitsuma, 2014 betroffen de afkappunten 8,8; 8,5; 8,3 en 8,1 ms bij respectievelijk 2, 5, 10 en 20 Hz filter, die een sensitiviteit van respectievelijk 36, 41, 36 en 27% opleverden.

Nervus tibialis: In Iose, 2009, Rajabally, 2012 en Lagarde, 2014 berekenden afkappunten van respectievelijk 8,8; 8,7; en 8,9 ms, die bij Iose, 2009 en Rajabally, 2012 een sensitiviteit van 45% en 60% opleverden. In Mitsuma, 2014 betroffen de afkappunten 9,2; 8,3; 8,2 en 8,0 ms bij respectievelijk 2, 5, 10 en 20 Hz filter, die een sensitiviteit van respectievelijk 26, 31, 28 en 27% opleverden.

Tenminste één zenuw: Het overschrijden van het afkappunt in tenminste één zenuw leverde een sensitiviteit op van 77; 69,1 en 66% in de studies van respectievelijk Iose, 2009, Rajabally, 2012 en Lagarde, 2014. De specificiteit was 99,1% in Rajabally, 2012 en 92% in Lagarde, 2014. In Mitsuma, 2014 betrof de sensitiviteit 58, 66, 51 en 54% bij een filter van respectievelijk 2, 5, 10 en 20 Hz en een specificiteit van 100%.

Afkappunt totale CMAP-duur

Enkel Lagarde (2014) onderzocht totale distale CMAP-duur. Voor de nervus medianus werd het afkappunt van 16,1 ms gevonden met een sensitiviteit van 42% en een specificiteit van 100%; voor de nervus ulnaris betrof het afkappunt 17,2 ms wat een sensitiviteit van 41% en een sensitiviteit van 100% opleverde; voor de nervus peroneus werd een afkappunt 17,1 ms gevonden welke een sensitiviteit van 41% en een sensitiviteit van 100% opleverde; bij de nervus tibialis betrof het afkappunt 17,4 ms wat een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 47 en 100% opleverde. Het overschrijden van het afkappunt in tenminste één zenuw leverde een sensitiviteit op van 70% en een specificiteit van 92%.

Sensibel geleidingsonderzoek

Abnormale n. medianus/normale n. suralis-patroon (AMNS)

Twee studies (Tamura, 2005 en Rajabally, 2007) onderzochten de sensitiviteit en de specificiteit van aanwezigheid van AMNS-patroon voor het vaststellen van CIDP versus axonale neuropathie. Tamura, 2005 en Rajabally, 2007 lieten een sensitiviteit van respectievelijk 32 en 30% zien. De specificiteit van beide studies was 95%.

Abnormale n. radialis/normale n. suralis-patroon (ARNS)

Twee studies (Tamura, 2005 en Rajabally, 2007) onderzochten de sensitiviteit en de specificiteit van aanwezigheid van ARNS-patroon voor het vaststellen van CIDP versus axonale neuropathie. Tamura, 2005 en Rajabally, 2007 lieten een sensitiviteit van respectievelijk 18 en 25% zien en een specificiteit van respectievelijk 95 en 100%.

Abnormale n. medianus/normale n. radialis-patroon (AMNR)

Twee studies (Tamura, 2005 en Rajabally, 2007) onderzochten de sensitiviteit en de specificiteit van afwezigheid van AMNS-patroon voor het vaststellen van CIDP versus axonale neuropathie. Tamura, 2005 en Rajabally, 2007 lieten een sensitiviteit van respectievelijk 18 en 15% zien en een specificiteit van respectievelijk 90 en 50%.

Afwezigheid abnormale n. suralis/normale n. medianus-patroon (ASNM)

Enkel Rajabally, 2007 onderzocht de sensitiviteit en de specificiteit van de afwezigheid van ASNM-patroon voor het vaststellen van CIDP versus axonale neuropathie. Deze waarden waren respectievelijk 85 en 30%.

Afwezigheid abnormale n. suralis/normale n. radialis-patroon (ASNR)

Enkel Rajabally, 2007 onderzocht de sensitiviteit en de specificiteit van de afwezigheid van ASNR-patroon voor het vaststellen van CIDP versus axonale neuropathie. Deze waarden waren respectievelijk 80 en 75%.

Vertraagde sensibele geleidingssnelheid

Eén studie (Bragg, 2008) onderzocht de diagnostische nauwkeurigheid van vertraagde sensibele geleidingssnelheid in het onderscheiden van CIDP van axonale polyneuropathie. De sensitiviteit bedroeg in alle zenuwen $\leq 16,7\%$ en de specificiteit bedroeg in alle zenuwen 100%.

Bewijskracht van de literatuur

Criteriastelsels

De uitgangspositie van de bewijskracht in een diagnostische studie is 'hoog', de bewijskracht komt uit op 'redelijk'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat is met één niveau verlaagd gezien de extrapolatie (bias ten gevolgen van indirectheid: afwijkende patiëntenpopulatie, één gradering aftrekken).

Conceptrichtlijn Polyneuropathie

Commentaarfase november 2018

Afkappunt distale CMAP-duur (negatieve piek-duur)

De uitgangspositie van de bewijskracht in een diagnostische studie is 'hoog', de bewijskracht komt uit op 'zeer laag'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: zie risk of bias tabel, één gradering aftrekken); extrapoleerbaarheid (bias ten gevolgen van indirectheid: afwijkende patiëntenpopulatie, één gradering aftrekken) en heterogeniteit (inconsistentie, één gradering aftrekken).

10 Afkappunt totale CMAP-duur

De uitgangspositie van de bewijskracht in een diagnostische studie is 'hoog', de bewijskracht komt uit op 'zeer laag'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat is met vier niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: zie risk of bias tabel, één gradering aftrekken); extrapoleerbaarheid (bias ten gevolgen van indirectheid: afwijkende patiëntenpopulatie, één gradering aftrekken) en het geringe aantal patiënten (imprecisie, twee graderingen aftrekken).

Abnormale n. medianus/normale n. suralis-patroon (AMNS)

20 De uitgangspositie van de bewijskracht in een diagnostische studie is 'hoog', de bewijskracht komt uit op 'zeer laag'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: zie risk of bias tabel, één gradering aftrekken); extrapoleerbaarheid (bias ten gevolgen van indirectheid: afwijkende patiëntenpopulatie, één gradering aftrekken) en het geringe aantal patiënten (imprecisie). Het niveau van bewijskracht wordt geclassificeerd als 'zeer laag'.

25

Abnormale n. radialis/normale n. suralis-patroon (ARNS)

30 De uitgangspositie van de bewijskracht in een diagnostische studie is 'hoog', de bewijskracht komt uit op 'zeer laag'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: zie risk of bias tabel, één gradering aftrekken); extrapoleerbaarheid (bias ten gevolgen van indirectheid: afwijkende patiëntenpopulatie, één gradering aftrekken); het geringe aantal patiënten (imprecisie).

Abnormale n. medianus/normale n. radialis-patroon (AMNR)

35 De uitgangspositie van de bewijskracht in een diagnostische studie is 'hoog', de bewijskracht komt uit op 'zeer laag'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat is met vier niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: zie risk of bias tabel, één gradering aftrekken); tegenstrijdige resultaten (inconsistentie); extrapoleerbaarheid (bias ten gevolgen van indirectheid: afwijkende patiëntenpopulatie, één gradering aftrekken); het geringe aantal patiënten (imprecisie, twee graderingen aftrekken).

40

Afwezigheid abnormale n. suralis/normale n. medianus-patroon (ASNM)

45 De uitgangspositie van de bewijskracht in een diagnostische studie is 'hoog', de bewijskracht komt uit op 'zeer laag'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat is met vier niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: zie risk of bias tabel, één gradering aftrekken); extrapoleerbaarheid (bias ten gevolgen van indirectheid: afwijkende patiëntenpopulatie, één gradering aftrekken); het geringe aantal patiënten (imprecisie, twee graderingen aftrekken).

Afwezigheid abnormale n. suralis/normale n. radialis-patroon (ASNR)

50 De uitgangspositie van de bewijskracht in een diagnostische studie is 'hoog', de bewijskracht komt uit op 'zeer laag'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat is met vier niveaus verlaagd

gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: zie risk of bias tabel, één gradering aftrekken); extrapoleerbaarheid (bias ten gevolgen van indirectheid: afwijkende patiëntenpopulatie, één gradering aftrekken); het geringe aantal patiënten (imprecisie, twee graderingen aftrekken).

5

Vertraagde sensibele geleidingssnelheid

De uitgangspositie van de bewijskracht in een diagnostische studie is 'hoog', de bewijskracht komt uit op 'zeer laag'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat is met vier niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: zie risk of bias tabel, één gradering aftrekken); extrapoleerbaarheid (bias ten gevolgen van indirectheid: afwijkende patiëntenpopulatie, één gradering aftrekken); het geringe aantal patiënten (imprecisie, twee graderingen aftrekken).

10

Conclusies

Redelijk GRADE	<i>Criteriaastelsels</i> Het EFNS/PNS criteriastelsel heeft een goede diagnostische nauwkeurigheid (weinig fout-negatieven en fout-positieven) in het onderscheiden van CIDP van axonale polyneuropathie. De EFNS/PNS criteria heeft een hogere diagnostische nauwkeurigheid vergeleken met andere criteriastelsels. <i>Bronnen: Rajabally, 2009; Breiner 2014</i>
------------------------------	---

15

Zeer laag GRADE	<i>Afkappunt distale CMAP-duur (negatieve piek-duur)</i> Het is onduidelijk of het overschrijden van het afkappunt voor distale CMAP-duur (negatieve piek-duur) in tenminste één zenuw een sensitieve en specifieke maat is voor het onderscheiden van CIDP van axonale polyneuropathie. <i>Bronnen: Iose, 2009; Rajabally, 2012; Lagarde 2014; Mitsuma, 2014</i>
-------------------------------	--

Zeer laag GRADE	<i>Afkappunt totale distale CMAP-duur</i> Er zijn aanwijzingen dat het overschrijden van het afkappunt voor totale distale CMAP-duur iets sensitiever is in het onderscheiden van CIDP van axonale polyneuropathie vergeleken met distale CMAP-duur gemeten aan de hand van de negatieve piek-duur. <i>Bron: Lagarde, 2014</i>
-------------------------------	---

Zeer laag GRADE	<i>Abnormale n. medianus/normale n. suralis-patroon (AMNS)</i> Er zijn aanwijzingen dat de aanwezigheid van een AMNS-patroon een lage sensitiviteit oplevert en een zeer goede specificiteit in het onderscheiden van CIDP van axonale polyneuropathie. <i>Bronnen: Tamura, 2005 en Rajabally, 2007</i>
-------------------------------	--

Zeer laag GRADE	<i>Abnormale n. radialis/normale n. suralis-patroon (ARNS)</i>
-------------------------------	---

	Er zijn aanwijzingen dat de aanwezigheid van een ARNS-patroon een lage sensitiviteit en een zeer goede specificiteit oplevert in het onderscheiden van CIDP van axonale polyneuropathie. <i>Bronnen: Tamura, 2005 en Rajabally, 2007</i>
--	--

Zeer laag GRADE	<i>Abnormale n. medianus/normale n. suralis-patroon (AMNR)</i> Er zijn aanwijzingen dat de aanwezigheid van een AMNR-patroon een lage sensitiviteit heeft in het onderscheiden van CIDP van axonale polyneuropathie. Echter, de specificiteit is onduidelijk, door zeer heterogene resultaten. <i>Bronnen: Tamura, 2005 en Rajabally, 2007</i>
------------------------	---

Zeer laag GRADE	<i>Afwezigheid abnormale n. suralis/normale n. radialis-patroon (ASNR)</i> Er zijn enige aanwijzingen dat de aanwezigheid een ASNM-patroon een lage sensitiviteit en een matige specificiteit heeft in het onderscheiden van CIDP van axonale polyneuropathie. <i>Bron: Rajabally, 2007</i>
------------------------	--

Zeer laag GRADE	<i>Afwezigheid abnormale n. suralis/normale n. medianus-patroon (ASNM)</i> Er zijn enige aanwijzingen dat de aanwezigheid een ASNM-patroon een lage sensitiviteit en specificiteit heeft in het onderscheiden van CIDP van axonale polyneuropathie. <i>Bron: Rajabally, 2007</i>
------------------------	---

5

Zeer laag GRADE	<i>Vertraagde sensibele geleidingssnelheid</i> Er zijn enige aanwijzingen dat een vertraagde sensibele geleidingssnelheid een lage sensitiviteit en een hoge specificiteit heeft in het onderscheiden van CIDP van axonale polyneuropathie. <i>Bron: Bragg, 2008</i>
------------------------	---

Overwegingen

- Het EFNS/PNS 2010 criteriastelsel voor CIDP (Van den Bergh, 2010) lijkt op dit moment de meest werkbaar elektrofyysiologische criteria te omvatten. In vergelijking met andere criteriastelsels is er een acceptabele sensitiviteit en specificiteit. De consensuscriteria zijn opgebouwd uit een klinisch deel, de elektrofyysiologische criteria en een aantal ondersteunende criteria. De elektrofyysiologische criteria geeft een aantal definities van demyeliniserende kenmerken bij motorisch geleidingsonderzoek. Belangrijk is dat bij al deze maten de distale CMAP amplitude van voldoende amplitude is om het criterium te kunnen beoordelen; praktisch gezien is dit bij een negatieve piek CMAP amplitude van meer dan 1 mV. Belangrijk is dat voor de armen wordt gesproken van abnormale temporele dispersie van bij een CMAP-duur toename van meer dan 30%; voor de benen moet in principe een Conceptrichtlijn Polyneuropathie
- Commentaarfase november 2018

hoger percentage worden aangehouden (in de praktijk meer dan 100%). Verder wordt in de toelichting van de elektrofysiologische criteria gesproken over het bepalen van het CMAP amplitude verval van de armzenuwen tussen pols en Erb. Het gaat juist om CMAP amplitude verval in segmenten van de armen (met uitzondering van de segmenten met bekende drukplaatsen, zoals het elleboogsegment van de n. ulnaris). De EFNS/PNS CIDP criteria gaan uit van CMAP amplitude reductie voor het bepalen de aanwezigheid van een motorische geleidingsblokkade; de voorkeur is echter uit te gaan van CMAP oppervlakte reductie en rekening te houden met abnormale temporele dispersie. Dit is dan ook in lijn met de definities voor motorische geleidingsblokkade, zoals worden aangehouden voor multifocale motorische neuropathie (van Schaik, 2010; Vlam 2011).

Voor de criteria, waaraan de F-responsen moeten voldoen, is wat later een erratum verschenen: het gaat om een verlenging van de latentietijd van de F-respons van $\geq 20\%$ (en niet $\geq 30\%$) boven de ULN, wat in lijn is met de EFNS/PNS criteria 2006 (Hughes, 2006). Verder is van belang dat de afwezigheid van F-responsen voorzichtig moet worden geïnterpreteerd: de F-responsen van de n. peroneus zijn ook bij gezonden vaak afwezig. De distale negatieve piek-duur van de CMAP is al opgenomen in de EFNS/PNS 2010 criteria, waarbij de waardes van Iose, 2009 zijn gebruikt. Later is veel discussie ontstaan, omdat niet alle centra en studies dezelfde filter settings gebruiken. Belangrijk is de filter settings van de eigen afdeling te kennen. Er is onvoldoende reden over te gaan op totale distale CMAP duur (Lagarde, 2014), omdat de sensitiviteit niet heel duidelijk toeneemt en met name omdat de definitie zoals in het artikel is gegeven (tot aan het inflectiepunt), niet overeenkomt met de meting in de praktijk (tot en met passeren baseline).

De armzenuwen zijn van grotere betekenis dan de beenzenuwen in de diagnostiek van verworven demyeliniserende polyneuropathieën. De richtlijn geeft een advies over de te meten zenuwen en de volgorde van metingen. Bij voldoende ervaring met meer proximale metingen in de armen ter hoogte van de oksel en Erb kan ervoor gekozen worden deze metingen meteen te verrichten en niet in tweede instantie.

Op dit moment is er geen reden meer waarde toe te kennen aan het sensibele geleidingsonderzoek dan al in de ondersteunende criteria van de EFNS/PNS 2010 wordt gedaan. In deze criteria is de normale n. suralis met abnormale n. medianus (exclusie van distale medianopathia ten gevolge van carpaletunnelsyndroom) of n. radialis sensory nerve action potential (SNAP) amplitudes al opgenomen. Na 2010 zijn er geen nieuwe studies uit de literatuur search gekomen die het gebruik van sensibele ratio's hebben onderzocht. De werkgroep is niet van mening dat het gebruik van andere sensibele ratio's zinvol is, enerzijds omdat de sensitiviteit en specificiteit voor het onderscheid te laag is, anderzijds omdat bepaalde ratio's ook bij gezonden gevonden zouden kunnen worden. De studie over de waarde (Bragg, 2007) van de sensibele geleidingssnelheid is al verwerkt in het criteriastelsel en er zijn geen aanvullende studies uit de literatuur search gekomen.

Gezien de samengestelde opbouw van de CIDP consensus criteria, is ook onderzocht wat de sensitiviteit en specificiteit van de gehele criteriastelsel is (inclusief klinische en ondersteunende criteria); ook dan komen de EFNS/PNS 2010 goed uit de vergelijking (Breiner and Brannagan, 2014). Op dit moment worden EFNS/PNS criteria gereviseerd; wanneer de revisie is verschenen zal deze richtlijn tekst worden aangepast.

45

Aanbevelingen

Maak een beperkter EMG voor het bepalen van het onderscheid tussen een axonale en demyeliniserende polyneuropathie bij een verdenking van een erfelijke polyneuropathie. Dit EMG voldoet in ieder geval aan de minimale voorwaarden zoals gesteld in de module 'Criteria EMG' (hyperlink).

Verricht een uitgebreider EMG, wanneer een verworven subacute of chronische demyeliniserende polyneuropathie wordt overwogen, op grond waarvan met voldoende zekerheid een uitspraak gedaan kan worden of de bevindingen voldoen aan de elektrodiagnostische criteria van de EFNS/PNS (Van den Bergh, 2010). Hierbij is voldoende ervaring in de uitvoering en interpretatie noodzakelijk.

Zie bijlage: Elektrodiagnostische criteria (EFNS/PNS – Van den Bergh, 2010)

Literatuur

- 5 Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *Neurology*. 1991 May;41(5):617-8. Review. PubMed PMID: 2027473.
- Van den Bergh PY, Piéret F. Electrodiagnostic criteria for acute and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve*. 2004 Apr;29(4):565-74. PubMed PMID: 15052622.
- 10 Bragg JA, Benatar MG. Sensory nerve conduction slowing is a specific marker for CIDP. *Muscle Nerve*. 2008 Dec;38(6):1599-603. doi: 10.1002/mus.21186. PubMed PMID: 19016547.
- 15 Breiner A, Brannagan TH. Comparison of sensitivity and specificity among 15 criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2014 Jul;50(1):40-6. doi: 10.1002/mus.24088. Epub 2013 Dec 11. PubMed PMID: 24338746.
- Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *J Neurol Sci* 1994;124(suppl):96–107. 28.
- 20 England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT, et al. Distal symmetrical polyneuropathy: a definition for clinical research. A report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American
- 25 Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:167–174
- Hughes RA, Bouche P, Cornblath DR, Evers E, Hadden RD, Hahn A, Illa I, Koski CL, Léger JM, Nobile-Orazio E, Pollard J, Sommer C, Van den Bergh P, van Doorn PA, van Schaik IN. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol*. 2006 Apr;13(4):326-32. PubMed PMID: 16643309.
- 30 Koski CL, Baumgarten M, Magder LS, Barohn RJ, Goldstein J, Graves M, Gorson K, Hahn AF, Hughes RA, Katz J, Lewis RA, Parry GJ, van Doorn P, Cornblath DR. Derivation and validation of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Sci*. 2009 Feb 15;277(1-2):1-8. doi: 10.1016/j.jns.2008.11.015. Epub 2008 Dec 16. PubMed PMID: 19091330.
- 35 Lagarde J, Viala K, Fournier E. Is total duration of distal compound muscle action potential better than negative peak duration in the diagnosis of chronic inflammatory
- 40

- demyelinating polyneuropathy? *Muscle Nerve*. 2014 Jun;49(6):895-9. doi: 10.1002/mus.24080. PubMed PMID: 24114712.
- 5 Mitsuma S, Van den Bergh P, Rajabally YA, Van Parijs V, Martin-Lamb D, Sonoo M, Inaba A, Shimizu T, Iose S, Sato Y, Komori T, Misawa S, Kuwabara S; Tokyo Metropolitan Neuromuscular Electrodagnosis Study Group. Effects of low frequency filtering on distal compound muscle action potential duration for diagnosis of CIDP: A Japanese-European multicenter prospective study. *Clin Neurophysiol*. 2015 Sep;126(9):1805-10. doi: 10.1016/j.clinph.2014.11.027. Epub 2014 Dec 27. PubMed PMID: 25591830.
- 10 Nicolas G, Maisonneuve T, Le Forestier N, Léger JM, Bouche P. Proposed revised electrophysiological criteria for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve*. 2002 Jan;25(1):26-30. PubMed PMID: 11754181.
- 15 Rajabally YA, Narasimhan M. The value of sensory electrophysiology in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Clin Neurophysiol*. 2007 Sep;118(9):1999-2004. Epub 2007 Jul 23. PubMed PMID: 17644033.
- Rajabally YA, Nicolas G, Piéret F, Bouche P, Van den Bergh PY. Validity of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a multicentre European study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Dec;80(12):1364-8. doi: 10.1136/jnnp.2009.179358. Epub 2009 Jul 20. PubMed PMID: 19622522.
- 20 Rajabally YA, Lagarde J, Cassereau J, Viala K, Fournier E, Nicolas G. A European multicentre reappraisal of distal compound muscle action potential duration in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Eur J Neurol*. 2012 Apr;19(4):638-42. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03605.x. Epub 2011 Dec 5. PubMed PMID: 22136662.
- 25 Tamura N, Kuwabara S, Misawa S, Mori M, Nakata M, Hattori T. Superficial radial sensory nerve potentials in immune-mediated and diabetic neuropathies. *Clin Neurophysiol*. 2005 Oct;116(10):2330-3. PubMed PMID: 16122982.
- 30 Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, Koski CL, Léger JM, Nobile-Orazio E, Pollard J, Sommer C, van Doorn PA, van Schaik IN; European Federation of Neurological Societies; Peripheral Nerve Society. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. *Eur J Neurol*. 2010 Mar;17(3):356-63. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02930.x. Erratum in: *Eur J Neurol*. 2011 May;18(5):796. PubMed PMID: 20456730.
- 35 Van Schaik IN, Léger J-M, Nobile-Orazio E, Cornblath DR, Hadden RDM, Koski CL, Pollard JD, Sommer C, Illa I, van den Bergh PYK, van Doorn PA. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. *J Peripher Nerv Syst*. 2010;15:295-301.
- 40 Thaisethawatkul P, Logigian EL, Herrmann DN. Dispersion of the distal compound muscle action potential as a diagnostic criterion for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 2002 Nov 26;59(10):1526-32. PubMed PMID: 12451191.
- 45 Vlam L, van der Pol WL, Cats EA, Straver DC, Piepers S, Franssen H, van den Berg LH. Multifocal motor neuropathy: diagnosis, pathogenesis and treatment strategies. *Nat Rev Neurol*. 2011 Nov 22;8(1):48-58. doi: 10.1038/nrneurol.2011.175. Review. PubMed PMID: 22105211

Bijlagen module 4c Onderscheid EMG demyeliniserende polyneuropathie

Elektrodiagnostische criteria (EFNS/PNS – Van den Bergh, 2010)

5 Aanpassingen aan criteria cursief gedrukt en verantwoord in overwegingen en voetnoten.

• **Zeker (Definite)**

Tenminste een van de volgende:

- 10 (a) Toename van de distale motorische latentietijd van $\geq 50\%$ van de ULN (upper limit of normal) in 2 zenuwen (exclusie van distale medianopathie ten gevolge van carpaletunnelsyndroom)
- 15 (b) Reductie van de motorische geleidingssnelheid $\geq 30\%$ onder de LLN (lower limit of normal) in 2 zenuwen
- 15 (c) Verlenging van de latentietijd van de F-respons van $\geq 20\%$ ^a boven de ULN in 2 zenuwen ($\geq 50\%$ als de distale negatieve piek CMAP amplitude $< 80\%$ van de LNN is)
- 20 (d) Niet afleidbare F-respons in 2 zenuwen (voorwaarde: negatieve piek CMAP amplitude bij distaal stimuleren: $> 20\%$ van LLN, *of distale CMAP amplitude ≤ 1 mV* ^f) in combinatie met ≥ 1 ander demyeliniserend kenmerk in ≥ 1 zenuw
- 20 (e) Zekere motorische geleidingsblokkade ^c in 2 zenuwen, of in 1 zenuw in combinatie met ≥ 1 ander demyeliniserend kenmerk in andere ≥ 1 zenuw
- 20 (f) Abnormale temporale dispersie in ≥ 2 zenuwen
- Armen:
- >30% toename tussen proximale en distale negatieve piek CMAP duur
- Benen:
- 25 >100% toename tussen proximale en distale negatieve piek CMAP duur ^{b,d}
- 25 (g) Distale CMAP duur (interval tussen begin eerste negatieve piek en terugkeer naar basislijn van de laatste negatieve piek) toename in ≥ 1 zenuw in combinatie met ≥ 1 ander demyeliniserend kenmerk in ≥ 1 andere zenuw ^e

30 **(2) Waarschijnlijk (Probable)**

Waarschijnlijke motorische geleidingsblokkade ^c in 2 zenuwen, of waarschijnlijke motorische geleidingsblokkade ^c in 1 zenuw in combinatie met ≥ 1 ander demyeliniserend kenmerk in ≥ 1 zenuw

35 **(3) Mogelijk (Possible)**

Als in (1) maar dan slechts in 1 zenuw

- 40 • Om deze criteria toe te passen, wordt geadviseerd eerst de n. medianus, n. ulnaris (gestimuleerd distaal van de elleboog) te onderzoeken in de onderarm, n. peroneus (gestimuleerd distaal van de fibulakop) en n. tibialis aan een zijde te testen. Wanneer niet wordt voldaan aan de criteria, worden dezelfde zenuwen aan de andere zijde getest, en/of worden de n. ulnaris en n. medianus bilateraal onderzocht bij de oksel en bij het punt van Erb. ^f
- 45 • Motorische geleidingsblokkades en demyeliniserende kenmerken gelden niet voor de bekende druk-segmenten:
n. ulnaris te hoogte van de elleboog-segment
n. peroneus ter hoogte van de fibula-segment ^b

- Doe in principe geen uitspraak over demyelinisatie of geleidingsblokkade indien distale CMAP amplitude ≤ 1 mV^b.
- Temperatuur dient voldoende hoog te zijn (tenminste 33 °C in de handpalm).

5

Voetnoten

^a Erratum in: Eur J Neurol, 2011; 18:796.

^b Toegevoegd aan de richtlijn

10 ^c Geleidingsblokkade

1. Zekere motorische geleidingsblokkade

Arm zenuwen:

15 Negatieve piek CMAP *oppervlakte*^g reductie bij proximale versus distale stimulatie van tenminste 50%, ongeacht het zenuwsegment tot de oksel. Voorwaarde: CMAP amplitude (negatieve piek) bij distaal stimuleren is $> 20\%$ van LLN **en is meer dan 1 mV en toename van de CMAP duur bij proximaal stimuleren is $\leq 30\%$** ^b.

20 Been zenuwen:

Negatieve piek CMAP *oppervlakte*^g reductie bij proximale versus distale stimulatie van tenminste 50% in het onderbeen. Voorwaarde: CMAP amplitude (negatieve piek) bij distaal stimuleren is $> 20\%$ van LLN **en is meer dan 1 mV en toename van de CMAP duur bij proximaal stimuleren is $\leq 100\%$** ^b.

25

2. Waarschijnlijke motorische geleidingsblokkade

Armzenuwen:

30 Negatieve piek CMAP *oppervlakte*^g reductie bij proximale versus distale stimulatie van tenminste 30%. Voorwaarde: CMAP amplitude (negatieve piek) bij distaal stimuleren is $> 20\%$ van LLN **en is meer dan 1 mV en toename van de CMAP duur bij proximaal stimuleren is $\leq 30\%$** ^b.

OF

35 - Negatieve piek CMAP *oppervlakte*^g reductie bij proximale versus distale stimulatie van tenminste 50% met een toename van de CMAP duur bij proximaal stimuleren $> 30\%$. Voorwaarde: CMAP amplitude (negatieve piek) bij distaal stimuleren is $> 20\%$ van LLN **en is meer dan 1 mV**^b.

OF

40 - Negatieve piek CMAP *oppervlakte*^g reductie van tenminste 50% bij stimuleren in Erb ten opzichte van oksel. Voorwaarde: CMAP amplitude (negatieve piek) bij distaal stimuleren is $> 20\%$ van LLN **en is meer dan 1 mV en toename van de CMAP duur bij proximaal stimuleren is $\leq 30\%$** ^b. Daarbij mag contralateraal in hetzelfde zenuwsegment geen CMAP amplitude (*oppervlakte*) reductie worden gevonden, zodat substimulatie onwaarschijnlijk is.

45 Beenzenuwen:

Negatieve piek CMAP *oppervlakte*^g reductie bij proximale versus distale stimulatie van tenminste 30% (in n. tibialis geen waarschijnlijke motorische geleidingsblokkade mogelijk). Voorwaarde: CMAP amplitude (negatieve piek) bij distaal stimuleren is $> 20\%$ van LLN **en is meer dan 1 mV en toename van de CMAP duur bij proximaal stimuleren is $\leq 100\%$** ^b.

50 OF

- Negatieve piek CMAP *oppervlakte*^g reductie bij proximale versus distale stimulatie van

Conceptrichtlijn Polyneuropathie

Commentaarfase november 2018

tenminste 50% met een toename van de CMAP duur bij proximaal stimuleren >100% (in n. tibialis geen waarschijnlijke motorische geleidingsblokkade mogelijk). Voorwaarde: CMAP amplitude (negatieve piek) bij distaal stimuleren is > 20% van LLN **en is meer dan 1 mV**^b.

5 ^d Expert opinion

^e Aan te houden afkapwaardes afhankelijk van filter settings van het EMG apparaat

^f Van deze volgorde kan beredeneerd worden afgeweken

^g CMAP amplitude vervangen door CMAP oppervlakte

10 In de ondersteunende criteria EFNS/PNS, 2010 zijn opgenomen:

Abnormaal sensibel geleidingsonderzoek in ten minste een zenuw:

a. Normale n. suralis met abnormale n. medianus (exclusie van distale medianopathie ten gevolge van carpaletunnelsyndroom) of n. radialis sensory nerve action potential (SNAP) amplitudes

15 b. Sensibel geleidingssnelheid van <80% dan LNN (<70% als SNAP amplitude <80% van LLN)

c. Verlengde latentietijden somatosensorische evoked potentials (SSEP) zonder aandoeningen van het centrale zenuwstelsel.

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regi houder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
EMG: onderscheid demyeliniserende PNP	NVN	2019	2024	5 jaar	NVN	Nieuwe internationale richtlijn

20

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1 tot 3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
1 ^e	1-3 jaar	Geen	Expertise op het gebied van EMG (geleidingsonderzoek)	Geen	Betrekken NVKNF	NVN	-

¹ Naam van de module

² Regi houder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regi houders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Evidence-tabellen

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Breiner (2014)	Type of study¹: Case-control Setting: neurology department? Country: Canada Conflicts of interest: "This study was supported by the National Center for Advancing Translational Sciences, National Institutes of Health (UL1 TR000040) and the Michael D. Rothman CIDP Research Fund"	Inclusion criteria: CIDP: CIDP patients carried a formal diagnosis of definite CIDP, as determined by a neuromuscular specialist. Presentations consistent with MADSAM (multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy) 21 or idiopathic distal acquired demyelinating symmetrical neuropathy²² were also included. Exclusion criteria: Exclusion criteria were hereditary demyelinating neuropathies, anti-MAG neuropathy with IgM antibodies	Describe index tests: Electrophysiological Studies executed according to EFNS/PNS criteria (protocol I, II, III, IV), van den Bergh Pierot criteria, Koski criteria, and the American Academy of Neurology (AAN) electrodiagnostic criteria, Magda/Neuropathy Association and many others	Describe reference test²: CIDP: clinical features, electrodiagnostic studies, cerebrospinal fluid (CSF) profile, nerve biopsy, longitudinal disease course, and treatment response ALS: El Escorial Criteria Diabetic PNP: England et al. criteria	Time between the index test and reference test: Probably no For how many participants were no complete outcome data available? 0 Reasons for incomplete outcome data described? n.a.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available)⁴: <u>EFNS/PNS definite</u> Sensitivity: 73,2% (59,7-84,2%) Specificity: 88,2% (78,7-94,4%) <u>EFNS/PNS probable</u> Sensitivity: 76,8 (63,6-87,0%) Specificity: 84,2% (74,0-91,6%) <u>EFNS/PNS possible</u>	Note: case-control study. Included patients were not suspected of PNP, but were already diagnosed

¹ In geval van een case-control design moeten de patiëntkarakteristieken per groep (cases en controls) worden uitgewerkt. NB; case control studies zullen de accuratesse overschatten (Lijmer et al., 1999)

² De referentiestandaard is de test waarmee definitief wordt aangetoond of iemand al dan niet ziek is. Idealiter is de referentiestandaard de Gouden standaard (100% sensitief en 100% specifiek). Let op! dit is niet de "comparison test/index 2".

⁴ Beschrijf de statistische parameters voor de vergelijking van de indextest(en) met de referentietest, en voor de vergelijking tussen de indextesten onderling (als er twee of meer indextesten worden vergeleken).

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		targeted to myelin-associated glycoproteins, 23,24 multifocal motor neuropathy,25 or POEMS syndrome (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) secondary to osteosclerotic myeloma N= CIDP: 56 Controls: Diabetic PNP: 37 ALS: 39 Mean age $\pm$ SD: CIDP: 53.1$\pm$17.3 Control: 59.2$\pm$10.7 Sex: % M / % F - Other important characteristics: -				Sensitivity: 91,1% (80,4-97,0%) Specificity: 65,8 (54,0-76,3%) <u>These</u> diagnostic accuracy measures were higher than the accuracy measures from the other criteria sets.	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Rajabally (2009)	retrospective cohort study Setting: 4 centers in UK, France and Belgium Country: UK, Source of funding: Not reported	<u>Inclusion criteria:</u> progressive, stepwise or relapsing proximal and distal weakness of more than one limb developing over at least 2 months. In addition, we included patients with Lewis–Sumner syndrome, predominantly distal weakness, focal involvement and those with associated concomitant diseases: diabetes mellitus, IgG and IgA monoclonal gammopathy, and IgM monoclonal gammopathy without anti-MAG activity. <u>Exclusion criteria:</u> history of drug or toxin exposure, genetic neuropathy and the presence of a	Describe index test: Electrophysiological Studies executed according to EFNS/PNS criteria (protocol I, II, III, IV), van den Bergh Pierot criteria, Koski criteria, and the American Academy of Neurology (AAN) electrodiagnostic criteria. Number of nerves studied having varied from four to eight. The CMAPs were evoked from the median nerve (stimulating at wrist, elbow and, in some, axilla, Erb's point and recording at the abductor pollicis brevis muscle), ulnar nerve (stimulating at wrist, below elbow and, in some, above elbow, axilla, Erb's point and recording at the abductor digiti minimi muscle), common peroneal nerve (stimulating at ankle and fibular neck	Describe reference test ¹ : Clinical diagnosis of CIDP (EFNS/PNS)	Time between the index test and reference test: - For how many participants were no complete outcome data available? 22 Reasons for incomplete outcome data described? Controls from Brussels were not included in the calculation of specificity of EFNS/PNS criteria, as their data did not include distal CMAP duration. Only 22 (from 32) of the controls from	Sensitivity Koski: 80/126 (63%) EFNS/PNS (protocol I): 100/123 (81.3%) EFNS/PNS (protocol II): 119/123 (97.7%) EFNS/PNS (protocol III): 119/123 (97.7%) EFNS/PNS (protocol IV): 122/123 (99.2%) Van den Bergh and Pieret's (protocol I): 120/151 (79.5%) AAN: 69/151 (45.7%) <u>Specificity:</u> Koski: 99.3% EFNS/PNS (protocol I): 96.1%	Not: Retrospective study. Included patients were not suspected of PNP. 1 group of patients with CIDP and 1 group of patients with axonal PNP were included.

¹ De referentiestandaard is de test waarmee definitief wordt aangetoond of iemand al dan niet ziek is. Idealiter is de referentiestandaard de Gouden standaard (100% sensitief en 100% specifiek). Let op! dit is niet de "comparison test/index 2".

⁴ Beschrijf de statistische parameters voor de vergelijking van de indextest(en) met de referentietest, en voor de vergelijking tussen de indextesten onderling (als er twee of meer indextesten worden vergeleken).

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		sensory level or sphincter disturbance. N= CIDP (I): 151 Axonal (C): 162 <u>Important prognostic factors</u>²: I: 52.5 years C: 61.2 years Sex: I: 95 males /56 females C: 93 males / 69 females Groups comparable at baseline? No, controls were older.	and recording at the extensor digitorum brevis muscle) and tibial nerve (stimulating at ankle and popliteal fossa and recording at the abductor hallucis muscle). All nerve conductions were performed at an ankle temperature of >30°C and palm temperature of >33°C.¹		Brussels were used to determine the specificity of Koski et al's criteria, as detailed clinical records were required for that purpose and were unavailable for 10	EFNS/PNS (protocol II): 69.2% EFNS/PNS (protocol III): 79.3% EFNS/PNS (protocol IV): 61% Van den Bergh and Pieret's (protocol I): 96.9% AAN: 100%	
Isose (2009)	Type of study: Case-control Setting: Neurology department? Country: Japan	Inclusion criteria: - Exclusion criteria: - N=	Describe index test: distal CMAP duration, as assessed by negative peak duration. Measurements were done in the unilateral median, ulnar, peroneal,	Describe reference test: -A diabetic neuropathy was defined on the basis of known diabetes mellitus, the presence of symmetric sensorydominant polyneuropathy, and exclusion of other	Time between the index test and reference test: See comment For how many participants	A specificity of ≥98% gave cut-offpoints and a sensitivity of: Median: 6.6ms, 50% sens Ulnar: 6.7ms, 57% sens	Note: case-control study. Included patients were not suspected of PNP, but were already diagnosed

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	Conflicts of interest: work was supported in part by the Health and Labour Sciences Research Grant on intractable diseases (neuroimmunological diseases) from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan	60 typical CIDP 36 asymmetric CIDP 40 AIDP 18 CMT1a 23 POEMS ?carpal tunnel syndrome (CTS) 61 ALS 62 diabetic neuropathy 145 normal controls Mean age, range CIDP: 49, 8-81 aCIDP: 40, 11-65 AIDP: 47, 5-81 CMT1a: 44, 10-74 POEMS: 58, 34-84 CTS: 59, 29-80 ALS: 66, 42-88 Diabetic neuropathy: 59, 25-84 Normal volunteers: 45, 11-80 Sex: n M/ n F CIDP: 40/20 aCIDP: 20/20 AIDP: 25/15 CMT1A: 11/7 POEMS: 16/7 CTS: 5/? ALS: 36/25 Diabetic neuropathy: 37/25 normal volunteers: 66/79	and tibial nerves. Distal CMAP duration, defined as the time period from onset of the initial negative phase to return to baseline of the last negative deflection of the CMAP, in the median, ulnar, peroneal and tibial nerve by EMG, with a filter set as '20 Hz to 20 kHz'. Cut-off point(s): At a specificity of $\geq 98\%$	cause for polyneuropathy. -A diagnosis of carpal tunnel syndrome was made on typical clinical signs/symptoms with electrophysiologic confirmation of focal conduction slowing across the carpal tunnel using median-ulnar comparative sensory nerve conduction study. -A diagnosis of POEMS syndrome was made based on published criteria of Kuwabara et al. (2008). -All CMT1A patients were genetically diagnosed (duplication of PMP22 gene) with typical symptoms/signs. - All normal controls were healthy volunteers without clinical and electrophysiological evidence of peripheral neuropathy. -Condition of all the CIDP patients met published criteria (Saperstein et al., 2001). Typical CIDP was defined as having chronic symmetric proximal and distal muscle weakness, and sensory dysfunction of all extremities, developing over at least 2 months, and absent or reduced tendon reflexes in all extremities	were no complete outcome data available? 0	Peroneal: 7.6ms, 31% sens Tibial: 8.8ms, 45% ≥ 1 nerve: sensitivity of 77%	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
				(Joint Task Force of the EFNS and the PNS, 2005). Asymmetric CIDP [multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy -MADSAM was defined as typical manifestation of mononeuropathy multiplex, or right-left differences in homonymous muscle weakness by 1 or more grade on the Medical Research Council (MRC) scale, range from 0 ("no contraction") to 5 ("normal strength") (Saperstein et al., 1999			
Rajabally (2012)	Type of study: case-control Setting: 4 "centers in UK, France and Belgium Country: UK Conflicts of interest: "The authors declare no financial or other conflict of interests."	Inclusion criteria: See reference test Exclusion criteria: CIDP: As per EFNS/PNS Guidelines, patients with IgM monoclonal gammopathy and anti-myelin-associated-glycoprotein were excluded. N= 110 CIDP 110 chronic sensory/sensory-motor axonal neuropathy. Mean age $\pm$ SD: CIDP: 56.4	Describe index test: Distal CMAP duration was measured manually and individually for the median, ulnar, peroneal and tibial nerve at a sensitivity of 500 IV/cm for precise cursor positioning Standard low- and high-frequency filter settings were of 3 Hz and 10 KHz in Leicester, 10 and 5 kHz in Paris and 2 and 3 kHz in Angers, respectively. Cut-off point(s): Was established at a specificity of $\geq 98\%$	Describe reference test: CIDP: EFNS/PNS electrophysiological criteria, excluding distal CMAP duration prolongation. Controls: None of the controls fulfilled EFNS/PNS clinical criteria for typical CIDP, and none fulfilled electrophysiological criteria for CIDP, excluding consideration of distal CMAP duration prolongation.	Time between the index test and reference test: See comment. For how many participants were no complete outcome data available? 0	A specificity of $\geq 98\%$ gave cut-offpoints and a sensitivity of: Median: 8.0 ms, sens 45.4%, and specificity of 100% Ulnar: 9.0 ms, offering a sensitivity of 27.1% and specificity of 100% Peroneal: 9.1 ms, offering a sensitivity of 37.5% and specificity of 98.1%	Note: case-control study. Included patients were not suspected of PNP. 1 group of patients with CIDP, 1 group of patients with axonal PNP and 1 group with myopathy were included.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		Axonal: 59.1 Sex: n M / n F CIDP: 54/56 Axonal: 57/54				Tibial: 8.7 ms, providing a sensitivity of 60% and specificity of 99% ≥ 1 nerve: Sensitivity: 69.1%	
Lagarde (2014)	Type of study: case-control Setting: Neurology department? Country: France Conflicts of interest: not reported	Inclusion criteria: (see reference test) Exclusion criteria: - N= 50 CIDP 50 axonal PNP Mean age ± SD: CIDP 52.4 Axonal PNP: 64.3 Sex: n M / n F CIDP: 21/29 Axonal PNP: 25/25	Describe index test 1: <i>Total</i> * distal CMAP duration (* contrary to negative peak duration) Index test 2: Distal CMAP duration as defined by negative peak duration Both tests were performed in the median nerve, ulnar nerve, fibular nerve, tibial nerve. Low- and high-frequency filter settings were 10 HZ and 5 kHz, respectively.	Describe reference test: CIDP: EFNS/PNS consensus criteria. Axonal PNP: ?	Time between the index test and reference test: See comment For how many participants were no complete outcome data available?	A specificity of ≥98% gave cut-offpoints and a sensitivity of: Index test 1: total distal CMAP duration Median: 16.1ms, sens 42% Ulnar: 17.2ms, sens 40.8% Fibular: 17.1ms, sens 40.9% Tibial: 17.4 ms, 47.1% Distal CMAP duration by negative peak: Median: 7.7ms Ulnar: 8.6ms Fibular: 8.5ms Tibial: 8.9ms ≥ 1 nerve:	Note: case-control. Included patients were not suspected of PNP. 1 group of patients with CIDP, 1 group of patients with axonal PNP and 1 group with myopathy were included.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
						Sensitivity: 70%	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Mitsuma, 2014	Type of study¹: case-control Setting: Multicenter study, neurology department Country: Subjects from Japan, UK and Belgium. First author from Japan Conflicts of interest:	Inclusion criteria: CIDP: All typical CIDP patients fulfilled revised EFNS/PNS clinical (symmetric symptoms, proximal as well as distal muscle weakness, and areflexia in all 4 limbs) and electrodiagnostic criteria (Van den Bergh et al., 2010). Diabetic PNP: A diabetic neuropathy was defined on the basis of known diabetes mellitus, the presence of symmetric sensory-dominant polyneuropathy, and exclusion of other cause for polyneuropathy. Normal controls: All normal controls were healthy volunteers without	Describe index test: DCMAP duration was defined as the time period from onset of the initial negative phase to return to baseline of the last negative deflection of the CMAP, at sensitivity of 500 IV/division	Describe reference test ² : See inclusion criteria	Time between the index test and reference test: See comment For how many participants were no complete outcome data available? 0 Reasons for incomplete outcome data described? n.a.	At a specificity of 100% gave cut-off point for... <i>Nervus medianus</i>: cut-off points 8.4; 8.0; 7.8 and 7.4 ms with a 2, 5, 10 and 20 Hz filter respectively, gave a sensitivity of 40, 45, 36 and 36% <i>Nervus ulnaris</i>: cut-off point 9.6; 8.6; 8.5 en 7.8 ms with a 2, 5, 10 and 20 Hz filter respectively, gave a sensitivity of 25, 42, 27 and 35%. <i>Nervus peroneus</i>: cut offpoint 8.8; 8.5;	

¹ In geval van een case-control design moeten de patiëntkarakteristieken per groep (cases en controls) worden uitgewerkt. NB; case control studies zullen de accuratesse overschatten (Lijmer et al., 1999)

² De referentiestandaard is de test waarmee definitief wordt aangetoond of iemand al dan niet ziek is. Idealiter is de referentiestandaard de Gouden standaard (100% sensitief en 100% specifiek). Let op! dit is niet de "comparison test/index 2".

⁴ Beschrijf de statistische parameters voor de vergelijking van de indextest(en) met de referentietest, en voor de vergelijking tussen de indextesten onderling (als er twee of meer indextesten worden vergeleken).

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		clinical and electrophysiological evidence of peripheral neuropathy. Exclusion criteria: Variants of CIDP, such as Lewis-Sumner syndrome/asymmetric CIDP, pure motor or sensory CIDP, and focal variants were excluded. Coincidental carpal tunnel syndrome was carefully excluded using median-ulnar comparative sensory nerve conduction studies. N= CIDP: 59 Diabetic PNP: 100 Normal controls: 147 Mean age (range): CIDP: 53 (11–84) Diabetic PNP: 66 years (38–86) Normal controls: 40 (16–85) Sex: % M / % F CIDP: 41% Diabetic PNP: 43% Normal controls: 55%				8.3 en 8.1 ms with a 2, 5, 10 and 20 Hz filter respectively gave a sensitivity of 36, 41, 36 and 27% . <i>Nervus tibialis:</i> cut-off points 9.2; 8.3; 8.2 and 8.0 ms with a 2, 5, 10 and 20 Hz filter respectively gave a sensitivity of 26, 31, 28 and 27%. <i>At least one nerve:</i> Sensitivity: 58, 66, 51 and 54% at a filter of 2, 5, 10 and 20 Hz, respectively.	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		Other important characteristics: -					
Tamura (2005)	Type of study: case-control study Setting: patients referred with peripheral neuropathy to the EMG clinic Country: Japan	Inclusion criteria: Patients referred to EMG clinic. AIDP and CIDP patients had to fulfil the AAN criteria. And healthy volunteers. Exclusion criteria:	Describe index test: 'abnormal median-normal radial (AMNR)', 'abnormal radial-normal sural (ARNS) and 'abnormal median normal Sural'(AMNS)	Describe reference test: AAN criteria	Time between the index test and reference test: See comment For how many participants were no complete	AMNS: Sensitivity 32% Specificity: 95% ARNS: Sensitivity 18% Specificity: 95% Absence of AMNR:	Note: case-control. Included patients were not suspected of PNP. 1 group of patients with AICP/CIDP, 1 group of patients with diabetes and 1 group with other

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	Conflicts of interest: Not reported	patients with M-protein and antimyelin-associated glycoprotein antibody, vasculitic patients who showed obvious multiple mononeuropathy but included three patients with chronic progressive vasculitic neuropathy, who eventually developed symmetric polyneuropathy. N= AIDP/CIDP: 22 Axonal: 27 Mean age $\pm$ range: AIDP/CIDP: 44, 19-66 Diabetes: 61, 29-75 Axonal: 52, 38-70 Normal: 47, 11-76 Sex: % M / % F Not reported	Index tests were recorded in median, superficial radial, and sural nerves.		outcome data available? N (%) Reasons for incomplete outcome data described?	Sensitivity 82%% Specificity: 5%	neuropathy were included.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Rajabally (2007)	Type of study: Retrospective cohort study Setting: Neurology department Country: UK Conflicts of interest: Not reported	Inclusion criteria: (see reference test) Exclusion criteria: Patients with diabetes N= 20 CIDP 20 axonal PNP 20 myopathy Mean age $\pm$ SD: Sex: % M / % F CIDP: 60/40 Axonal PNP: 55/45	Describe index test: Establishing presence "abnormal median normal sural" ("AMNS"), "abnormal radial normal sural" ("ARNS") "abnormal sural normal radial" ("ASNR"), "abnormal median normal radial" ("AMNR") and "abnormal sural normal median" ("ASNM") by EMG-studies	Describe reference test: CIDP: All patients had fulfilled at least one set of published elect rodiagnostic criteria for CIDP (Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Taskforce, 1991; Hughes et al., 2001; Nicolas et al., 2002; Thai setthawatkul et al., 2002; Van den Bergh and Piéret, 2004) Axonal PNP: All had axonal sensory abnormalities, consistent with large fiber involvement, but motor electrophysiology was	Time between the index test and reference test: see comment For how many participants were no complete outcome data available? 0	AMNS: Sensitivity: 30% Specificity: 95% ARNS: Sensitivity: 25% Specificity: 100% Absence of AMNR: Sensitivity: 85% Specificity: 50% Absence of ASNR: Sensitivity: 80% Specificity	Note: Retrospective study. Included patients were not suspected of PNP. 1 group of patients with CIDP, 1 group of patients with axonal PNP and 1 group with myopathy were included.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
				not reviewed prior to inclusion to avoid the bias of excluding those with unexpected demyelinating range defects.		: 75% Absence of ASNM: Sensitivity: 85% Specificity: 30%	
Bragg (2008)	Type of study ¹ : Retrospective cohort study Setting: EMG laboratory Country: USA Conflicts of interest: Not reported	Inclusion criteria: Patients referred to EMG laboratory. Exclusion criteria: patients with final diagnoses other than CIDP or axonal polyneuropathy N= CIDP=26 Axonal= 35 Mean age ± SD: CIDP: 55.1 (± 15.8) Axonal: 65.6 (±15.8) Sex: % M	Describe index test: sensory conduction velocity Cut-off classified as showing slowing in the demyelinating range if the CV was less than 80% of LLN (for SNAP amplitude 80% of LLN) or if the CV was less than 70% of LLN (for SNAP amplitude 80% of LLN).	Describe reference test ² : The CIDP: diagnosis of CIDP was defined on the basis of the results of motor NCS that demonstrated the presence of two or more motor NCS demyelinating features or the presence of demyelinating features on nerve biopsy, such as segmental demyelination, on ionbulbs, or perivascular inflammation	Time between the index test and reference test: Probably same time For how many participants were no complete outcome data available? 0 Reasons for incomplete outcome data described? n.a.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available) ⁴ : CIDP from axonal Sensitivity: 9.4% Specificity: 100%	Note: retrospective study with consecutive patient, but patients with other diagnoses than CIDP or axonal polyneuropathy were excluded before analyses.

¹ In geval van een case-control design moeten de patiëntkarakteristieken per groep (cases en controls) worden uitgewerkt. NB; case control studies zullen de accuratesse overschatten (Lijmer et al., 1999)

² De referentiestandaard is de test waarmee definitief wordt aangetoond of iemand al dan niet ziek is. Idealiter is de referentiestandaard de Gouden standaard (100% sensitief en 100% specifiek). Let op! dit is niet de "comparison test/index 2".

⁴ Beschrijf de statistische parameters voor de vergelijking van de indextest(en) met de referentietest, en voor de vergelijking tussen de indextesten onderling (als er twee of meer indextesten worden vergeleken).

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		CIDP:54% Axonal: 69%					

Risk of bias assessment diagnostic accuracy studies (QUADAS II, 2011)

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
Isose (2009)	<u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear <u>Was a case-control design avoided?</u> No <u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> No	<u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Unclear <u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes	<u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Unclear <u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes	<u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> No <u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes <u>Did patients receive the same reference standard?</u> No <u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes	<u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Yes: 'control group' also includes AIDP patients <u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No <u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: HIGH	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: UNCLEAR	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION: Could the patient flow have introduced bias? RISK: HIGH	
Rajabally (2012)	<u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear	<u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u>	<u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes	<u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> No	<u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u>

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
	<u>Was a case-control design avoided?</u> No <u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> No	Unclear <u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes	<u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes	<u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes <u>Did patients receive the same reference standard?</u> No <u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes	Yes; predefined diagnosis of CIDP/axonal PNP. <u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No <u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: HIGH	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: LUNCLEAR	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? RISK: HIGH	
Lagarde (2014)	<u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear <u>Was a case-control design avoided?</u> No <u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> No	<u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Unclear <u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes	<u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes <u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes	<u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> No <u>Did all patients receive a reference standard?</u> Unclear how axonal PNP was diagnosed <u>Did patients receive the same reference standard?</u> No <u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes	<u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Yes; predefined diagnosis of CIDP/axonal PNP. <u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No <u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: HIGH	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: UNCLEAR	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? RISK: HIGH	
Tamura (2005)	<u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear <u>Was a case-control design avoided?</u> No <u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> No	<u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Unclear <u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> N.a.	<u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Unclear <u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes	<u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes/No/Unclear <u>Did all patients receive a reference standard?</u> Unclear <u>Did patients receive the same reference standard?</u> No <u>Were all patients included in the analysis?</u> No	<u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Yes, CIDP group also contains patients with AIDP <u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No <u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: HIGH	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: UNCLEAR	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? RISK: HIGH	
Rajabally, (2007)	<u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes, consecutive but with predefined condition <u>Was a case-control design avoided?</u> No <u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> No	<u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Unclear <u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> N.a.	<u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Unclear <u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes	<u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> No <u>Did all patients receive a reference standard?</u> No <u>Did patients receive the same reference standard?</u>	<u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Yes; predefined diagnosis of CIDP/axonal PNP. <u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
				No <u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes	<u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: HIGH	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: UNCLEAR	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? RISK: HIGH	

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
Bragg (2008)	<u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Consecutive <u>Was a case-control design avoided?</u> No (for analyses) <u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> No	<u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> unclear <u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes	<u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes <u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear	<u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Probably no <u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes <u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes <u>Were all patients included in the analysis?</u> No	<u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Yes <u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No <u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: HIGH	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: UNCLEAR	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION: Could the patient flow have introduced bias? RISK: HIGH	
Breiner (2014)	<u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> No <u>Was a case-control design avoided?</u> No <u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> No	<u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Unclear <u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> n.a.	<u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes <u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear	<u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Probably no <u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes <u>Did patients receive the same reference standard?</u> No <u>Were all patients included in the analysis?</u>	<u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Yes <u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No <u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: HIGH	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: LOW	Yes CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? RISK: LOW	
Mitsuma (2014)	<u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> No <u>Was a case-control design avoided?</u> No <u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> No	<u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Unclear <u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes	<u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes <u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear	<u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Probably no <u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes <u>Did patients receive the same reference standard?</u> Unclear <u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes	<u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Yes <u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No <u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: HIGH	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: UNCLEAR	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? RISK: UNCLEAR	

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Nodera (2016)	Geen diagnostische nauwkeurigheid maten berekend of maten bekend waarmee deze berekend kunnen worden.
Tankisi (2007)	Geen diagnostische nauwkeurigheid maten berekend of maten bekend waarmee deze berekend kunnen worden.
Magda (2005)	Geen diagnostische nauwkeurigheid maten berekend of maten bekend waarmee deze berekend kunnen worden.
Grimm (2016)	Geen diagnostische nauwkeurigheid maten berekend of maten bekend waarmee deze berekend kunnen worden.
Nodera (2012)	Geen diagnostische nauwkeurigheid maten berekend of maten bekend waarmee deze berekend kunnen worden.
Rajabally (2006)	Onderzochte EMG-meting reeds in EFNS/PNS criteria
de Sousa (2009)	Niet over EMG-uitkomsten, maar aantal zenuwen

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen
Medline (OVID) 2005 - januari 2018	1 exp Peripheral Nervous System Diseases/ or neuropath*.ab,ti. or exp Polyneuropathies/ or polyneuropath*.ab,ti. or polyradiculoneuropath*.ab,ti. or radiculoneuropath*.ab,ti. or cidp.ab,ti. or 'lewis sumner syndrome'.ab,ti. or lss.ab,ti. or dads.ab,ti. or hmsn.ab,ti. or cmt.ab,ti. or 'charcot marie tooth'.ab,ti. or multifocal motor neuropath*.ab,ti. or mmn.ab,ti. (244469) 2 demyelin*.ab,ti. (30688) 3 1 and 2 (9709) 4 exp Ultrasonography/ or echo*.ab,ti. or 'ultrasound'/exp or ultrasound*.ab,ti. or exp Electromyography/ or electromyogra*.ab,ti. or emg*.ab,ti. or hrus.ab,ti. or sonograph*.ab,ti. or neurophysiology.ab,ti. or 'neuro imaging'.ab,ti. or ultrasonography.ab,ti. or electrophysiological.ab,ti. or electrodiagnostic.ab,ti. or cmap*.ab,ti. or muap*.ab,ti. or snap*.ab,ti. or sncv.ab,ti. or dcmap*.ab,ti. (866822) 5 3 and 4 (2396) 6 limit 5 to yr="2005 -Current" (1217) 7 limit 6 to english language (1081) 8 7 not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (990) 9 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (379387)

	10 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1922015) 11 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (3225571) 12 8 and 9 (46) 13 8 and 10 (83) 14 8 and 11 (358) 15 12 or 13 or 14 (427) = 427
Embase (Elsevier)	('neuropathy'/exp OR neuropath*:ab,ti OR 'polyneuropathy'/exp OR polyneuropath*:ab,ti OR polyradiculoneuropath*:ab,ti OR radiculoneuropath*:ab,ti OR cidp:ab,ti OR 'lewis sumner syndrome':ab,ti OR lss:ab,ti OR dads:ab,ti OR hmsn:ab,ti OR cmt:ab,ti OR 'charcot marie tooth':ab,ti OR 'multifocal motor neuropath*':ab,ti OR mmn:ab,ti) AND demyelin*:ab,ti AND ('echography'/exp OR echo*:ab,ti OR 'ultrasound'/exp OR ultrasound*:ab,ti OR 'electromyogram'/exp OR electromyogra*:ab,ti OR emg*:ab,ti OR hrus:ab,ti OR sonograph*:ab,ti OR neurophysiology:ab,ti OR 'neuro imaging':ab,ti OR ultrasonography:ab,ti OR electrophysiological:ab,ti OR electrodiagnostic:ab,ti OR cmap*:ab,ti OR muap*:ab,ti OR snap*:ab,ti OR sncv:ab,ti OR dcmmap*:ab,ti) AND [english]/lim AND [2005-2018]/py NOT 'conference abstract':it NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)) <u>Gebruikte filters:</u> SR:

	((('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp))) RCT's: ((('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it))" Observationele studies: ('clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (case:ab,ti AND ((control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR (follow:ab,ti AND ((up NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti))) = 260
--	---

Module 5 Identificatie behandelbare polyneuropathieën met echo

Uitgangsvraag

- 5 Wat is de diagnostische nauwkeurigheid van zenuwechografie in het identificeren van chronisch inflammatoire polyneuropathieën?

Inleiding

- 10 Subacuut/chronisch inflammatoire polyneuropathieën beslaan een groep van zeldzame maar behandelbare vormen van verworven demyeliniserende polyneuropathieën, zoals CIDP (chronisch inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie) en varianten daarvan (o.a. multifocale inflammatoire demyeliniserende neuropathie of Lewis-Sumner syndrome (LSS)) en multifocale motorische neuropathie (MMN)). Deze patiënten reageren vaak op immuun-modulerende behandeling. Momenteel wordt de diagnose subacuut/chronisch inflammatoire polyneuropathie (CIDP) aan de hand van consensus
- 15 criteria gesteld. Internationaal wordt het EFNS/PNS 2010 criteriastelsel ([hyperlink module 4c](#)) vaak gebruikt, waarbij EMG-onderzoek (geleidingsonderzoek) centraal staat en moet voldoen aan criteria voor demyelinisatie (geleidingsblokkade, sterk vertraagde motorische geleiding en daarvan afhankelijke variabelen). In de stap na het EMG (klinische verdenking maar onvoldoende bewijs bij geleidingsonderzoek) staan in dit criteriastelsel
- 20 ondersteunende criteria voor de diagnose, zoals afwijkingen op MRI-plexus (brachialis of lumbosacralis), liquor met uitsluitend verhoogd totaal eiwit en objectieve respons op immuun-modulerende behandeling. Zenuwechografie is een relatief nieuw diagnosticum voor de detectie van subacuut/chronische inflammatoire polyneuropathieën. De belangrijkste echoparameter is op het moment de zenuwdikte (cross-sectional area (CSA))
- 25 die wordt gemeten in transversale richting. Er is gebleken dat bij subacuut/chronisch inflammatoire polyneuropathieën perifere zenuwen verdikt kunnen zijn en er is onderzocht of deze bevindingen bij kunnen dragen om tot een diagnose te komen.

Zoeken en selecteren

- 30 Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Wat is de diagnostische nauwkeurigheid van zenuwechografie in het identificeren van subacuut/chronisch inflammatoire polyneuropathieën?

35

- P: Patiënten met verdenking op subacuut/chronisch inflammatoire polyneuropathie
I: Zenuwechografie
C/R: Diagnostische criteria stelsel voor subacuut/chronisch inflammatoire polyneuropathie volgens EFNS/PNS of AAN
40 O: Diagnostische nauwkeurigheid: sensitiviteit en specificiteit

Relevante uitkomstmaten

- 45 De werkgroep achtte diagnostische nauwkeurigheid in het bijzonder sensitiviteit gevolgd door specificiteit voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline, Embase en de Cochrane Library is met relevante zoektermen gezocht naar relevante studies. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad

Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 427 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- 5 1. Patiënten met een subacuut/chronisch inflammatoire polyneuropathie zoals CIDP, LSS, MMN in combinatie met controlegroep met in ieder geval patiënten met een axonale polyneuropathie.
2. Uitgevoerde zenuwechografie
- 10 3. Diagnostische nauwkeurigheid: sensitiviteit/specificiteit/positief voorspellende waarde/negatief voorspellende waarde

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 9 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 6 studies geëxcludeerd (zie
15 exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 3 studies geselecteerd. Daarnaast werden nog 4 studies geselecteerd: die via cross-referencing werden gevonden. In alle geselecteerde studies bestond de patiëntengroep niet uit patiënten met ongespecificeerde polyneuropathie, maar uit een groep patiënten met reeds een nader gespecificeerde vorm van polyneuropathie. De studie van Grimm (2015) heeft na het retrospectieve deel wel een
20 ongespecificeerde groep ter validatie geïnccludeerd en dit gold ook voor de studie van Loewenbrück (2016) waarbij in cohort 2 opeenvolgende patiënten met een klinische verdenking werden geïnccludeerd. Alle studies hadden een patiëntengroep met een vorm van chronisch inflammatoire polyneuropathie (in sommige gevallen was dit gemengd (sub)acut en chronisch) en een groep patiënten met een vorm van axonale polyneuropathie (ook dit
25 was in een aantal gevallen een gemengde groep met verschillende diagnoses). Indien de controlegroep of interventiegroep niet volledig aan de PICO voldeed is dit per studie apart vermeld.

Zeven onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling
30 van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Samenvatting literatuur

De studie van Grimm (2014) onderzocht de diagnostische waarde van zenuwechografie van de cross-sectional area (CSA) in meerdere zenuwen in een cohort van 25 patiënten met
35 inflammatoire polyneuropathieën (7 GBS, 15 CIDP, 3 MMN) en 20 controlepatiënten met axonale polyneuropathie. Voor de n. medianus, n. ulnaris, n. peroneus en de n. tibialis werd proximaal, midden en distaal CSA afkappunten berekend welke de hoogste diagnostische nauwkeurigheid opleverde.

40 De studie van Rajabally (2012) onderzocht de diagnostische waarde van zenuwechografie in een pilotstudie van 14 CIDP patiënten en 14 met sensore axonale polyneuropathieën. Het echoprotocol bestond uit metingen van de dikte (mediale naar laterale diameter), dikte (anterieure naar posterieure diameter) en CSA op dwarse echo opnames van de n. medianus in de pols en onderarm. Door middel van een ROC-curve werd een optimale afkapwaarde
45 voor dikte van de n. medianus berekend om CIDP te onderscheiden.

De studie van Zaidman (2009) onderzocht de diagnostische waarde van zenuwechografie in 36 patiënten met CIDP, 11 CMT1A en 36 axonale polyneuropathieën. Zenuwoppervlakte werd gemeten van de n. medianus en n. ulnaris. Van ieder individu werd de 'nerve size
50 index' (NSI) berekend. Deze maat is gecorrigeerd voor de lengte van het individu. Verdikking

werd gedefinieerd als een NSI > twee standaarddeviaties van het gemiddelde van de gezonde controles.

De studie van Goedee (2017) onderzocht de waarde van zenuwechografie in een nested case-control studie van opeenvolgende patiënten met CIDP (n=44), MMN (n=22), LSS (n=9) en 70 controles (axonaal n=50, ALS n=20). Meerdere zenuwen werden onderzocht (n. medianus, n. ulnaris, 3 trunci/wortels van plexus brachialis, n. peroneus, n. tibialis en n. suralis). Door middel van ROC-curves werd een protocol van de volgende zenuwen gevormd met de hoogste sensitiviteit en specificiteit ter detectie van CIDP/LSS/MMN: ≥ 1 verdikking van de zenuwoppervlakte van de n. medianus onderarm/bovenarm of een van de 3 trunci/wortels van de plexus brachialis.

De studie van Grimm (2015) onderzocht de diagnostische waarde van zenuwechografie in een case-control studie met 15 CIDP patiënten en 74 controles. Een protocol waarbij verschillende zenuwen werden gemeten (n. medianus, n. ulnaris, n. peroneus, n. tibialis en n. suralis) werd uitgevoerd. In het eerste deel van de studie werden subscores gecreëerd en van deze subscores werd de sensitiviteit en specificiteit van zenuwechografie voor de detectie van CIDP berekend versus de totale studiestudiepopulatie (onder anderen GBS, gezonde controle en axonale controles). Daarna werden in een groep van 24 patiënten (10 vooraf gespecificeerde polyneuropathieën en 14 opeenvolgende ongespecificeerde polyneuropathieën) de verschillende scores gevalideerd.

De studie van Loewenbrück (2016) onderzocht de diagnostische waarde van zenuwechografie in een case-control studie van 13 MMN patiënten en als controle 24 ALS/lower motor neuron disease (LMND) patiënten en 17 patiënten met andere diagnoses. In cohort I werden door middel van ROC-analyses 28 verschillende zenuwechografie modellen ontwikkeld. In cohort II werden in een groep van opeenvolgende patiënten met een klinische verdenking op ALS/LMND/MMN de verschillende modellen getest en werd de sensitiviteit en specificiteit van zenuwechografie voor de modellen berekend voor de detectie van MMN.

In de studie van Grimm (2017) werd in een groep van 327 opeenvolgende patiënten de diagnostische waarde van verschillende scoringssystemen getest (Padua classificatie, NUP score, Zaidman classificatie, UPS scores) In deze groep werden 61 CIDP, 12 LSS, 17 MMN en 18 CMT1 patiënten geïncludeerd. Daarnaast werden er nog 219 patiënten geïncludeerd met variërende diagnoses (bijvoorbeeld vasculitis, axonale PNP). Per scoringssysteem werd een deel van de totale studiestudiepopulatie geïncludeerd waarvoor het systeem ontwikkeld was. De UPSS en homogeneity score voldeden aan onze PICO, voor de overige scoringssystemen was dit niet het geval en deze werden zodoende niet meegenomen in de beoordeling.

Resultaten

De resultaten van de studies zijn samengevat in Tabel 1.

Tabel 5.1. Sensitiviteit en specificiteit van echo in het onderscheiden van demyeliniserende polyneuropathie

Studie	Patiëntengroep	Zenuw(en)	Meting	Afkapwaarde	Sensitiviteit (%)	Specificiteit (%)
Grimm (2014)	CIDP, GBS, MMN ten opzichte van axonale	n. medianus proximaal	CSA	$\geq 10 \text{ mm}^2$	84,6	71,4

	polyneuropathie					
		n. medianus, midden	CSA	$\geq 11,5 \text{ mm}^2$	84,6	71,4
		n. medianus, distaal	CSA	$\geq 10 \text{ mm}^2$	61,5	85,4
		n. ulnaris, proximaal	CSA	$\geq 9,5 \text{ mm}^2$	61,5	85,7
		n. ulnaris, distaal	CSA	$\geq 8,5 \text{ mm}^2$	60,9	91,7
		n. peroneus	CSA	$\geq 11,5 \text{ mm}^2$	65,2	79,2
		n. tibialis, proximaal	CSA	$\geq 29,5 \text{ mm}^2$	76,9	85,7
		n. tibialis distal	CSA	$\geq 10,5 \text{ mm}^2$	92,3	71,4
		Er is geen diagnostische nauwkeurigheid bekend voor het overschrijden van het afkappunt bij ≥ 1 zenuw.				
Rajabally (2012)	CIDP ten opzichte van sensore axonale neuropathie	n. medianus op elk willekeurig punt	Dikte	$> 2,55 \text{ mm}$	57,1	92,9
Zaidman (2009)	CIDP, CMT1-a ten opzichte van axonale polyneuropathie	Gemiddelde van gecombineerd de n. Medianus onderarm en bovenarm en n. Ulnaris onderarm en bovenarm	NSI	Verdikking: NSI $> 2 \text{ SD}$ van gemiddelde van gecombineerd medianus en ulnaris van gezonde controles	89,4	80,5
Goedee (2017)	CIDP, LSS t.o.v axonale polyneuropathie	Protocol: ≥ 1 verdikking van n. medianus onderarm, bovenarm of een van de trunci/wortels van plexus brachialis	CSA	n. medianus onderarm: $> 10 \text{ mm}^2$ n. medianus bovenarm $> 13 \text{ mm}^2$ Trunci/wortels plexus brachialis $> 8 \text{ mm}^2$	95	98 (90-100)
		Protocol: ≥ 2 verdikking van n. medianus onderarm, bovenarm of een van de trunci/wortels van plexus brachialis			83 (73-90)	100 (93-100)

	MMN ten opzichte van ALS	Protocol: ≥ 1 verdikking van n. medianus onderarm, bovenarm of een van de trunci/wortels van plexus brachialis			95 (78-99)	100 (84-100)
		Protocol: ≥ 2 verdikking van n. medianus onderarm, bovenarm of een van de trunci/wortels van plexus brachialis			68 (47-84)	100 (84-100)
	Beoordeling van losse zenuwen: N. Medianus onderarm en bovenarm, of een van de trunci/wortels van de plexus brachialis, n. ulnaris distaal en proximal sulcus, bovenarm lieten allen een area under the ROC curve zien van boven de 0,70					
Grimm (2015)	CIDP ten opzichte van GBS, axonale neuropathieën en gezonde controles	<u>UPS-A</u> n. medianus bovenarm, midden-onderarm en elleboog n. ulnaris bovenarm, midden-onderarm n. tibialis knie en enkel n. peroneus knie Verdikking < 50% van de afkapwaarde; 1 punt Verdikking >50% van de afkapwaarde: 2 punten Totaal 16 punten <u>UPS-B</u> C5/C6 en n. Vagus Verdikking; 1 punt Totaal: 3 punten <u>UPS-C</u> n. Suralis	<u>UPS-A</u> CSA <u>UPS-B</u> diameter (C5/C6) en CSA (n. vagus) <u>UPS-C</u> CSA	Voor afkapwaard en <u>UPS-A</u> zie bovenstaand in tabel bij studie: Grimm et al Muscle and Nerve 2014. De som van deze acht metingen is 16 punten. <u>UPSS</u> De <u>UPSS</u> wordt berekend a.d.h.v de som van de <u>UPS-A</u> , <u>UPS-B</u> en <u>UPS-C</u> . Deze score is maximaal <u>20 punten</u> . <u>UPS-B</u> C5: > 2,9 mm C6: > 3,9 mm	<u>UPS-A ≥ 7</u> : 80,0 <u>UPSS ≥ 10</u> : 78,5	<u>UPS-A ≥ 7</u> : 95,9 <u>UPSS ≥ 10</u> : 97,3

		Verdikking 1 punt: totaal 1 punten <u>UPSS</u> som UPS-A + UPS-B + UPS-C; totaal 20 punten		N. vagus > 3 mm ² Maximaal drie punten <u>UPS-C</u> N suralis >3 mm ² Maximaal één punt.		
Loewenbrück (2016)	MMN ten opzichte van ALS en andere neuromusculaire ziekten	Zenuweechografie model 1: n. Ulnaris onderarm, n. Medianus onderarm en bovenarm, n. Tibialis onderbeen, n. Ischiadicus bovenveen, n. Radialis bovenarm, C7, Bovenste truncus plexus brachialis	CSA	N. ulnaris onderarm ≥ 6,05 mm ² , n. medianus onderarm ≥ 7,53 mm ² , n. Medianus bovenarm ≥ 9,83 mm ² , n. tibialis ≥ 10,33 mm ² , n. ischiadicus ≥ 55,77 mm ² , n. radialis ≥ 5,63, C7 ≥ 12,47 mm ² , bovenste truncus ≥ 23,33 mm ²	100%	92%
	Beoordeling losse zenuwen: N. Ulnaris onderarm: AUC 1,00 (1,00-1,00) N. Medianus onderarm: AUC 0,99 (0,96-1,00) N. Tibialis onderbeen: AUC 0,99 (0,96-1,00)					
Grimm (2015)	CIDP, ten opzichte van GBS, LSS MMN, vasculitis, axonale PNP, CMT1, other inherited PNP, amyloidosis, anti-MAG PNP, geen PNO	UPS-a UPSS Zie bovenstaand	CSA	Zie bovenstaand	<u>CIDP:</u> UPS-A ≥ 6: 83,3 UPSS ≥ 9: 81,5 <u>CMT1:</u> UPSS ≥ 16 100%	<u>CIDP:</u> UPS-A ≥ 6: 90,1% UPSS ≥ 9: 91,3 <u>CMT1:</u> UPSS ≥ 16 98,4%
	CIDP, MMN, LSS, CMT1	Homogeneity score n. tibialis, n. medianus, n. ulnaris 1) geen verdikking 2) regionale normale	CSA	Mild verdikt > 100% <150% van afkapwaarde Sterk verdikt >150% van afkapwaarde	CMT-1: ≥ 5: 100 <i>Na exclusie van CMT1:</i> CIDP : ≥ 2: 80,0%	CMT-1: ≥ 5: 99,5% <i>Na exclusie van CMT1:</i>

		segmenten naast verdikte segmenten 3) inhomogeen diffuus; verdikte segmenten naast sterk verdikte segmenten 4) homogeen diffuus mild; alle segmenten mild verdikt 5) homogeen diffuus sterk verdikt: alle segmenten sterk verdikt Maximum totaal score 9 punten				CIDP : ≥ 2 : 87,2%
	CIDP	Gecombineerd e UPSS en homogeneity score	CSA	Zie bovenstaan d	CIDP: UPS-A ≥ 6 of UPSS ≥ 9 of HOM scores ≥ 2 : 87,1	

Afkortingen: ALS amyotrofische laterale sclerose; CIDP subacuut/chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie, CMT Charcot-Marie-Tooth, CSA cross-sectional area, GBS *Guillain-Barré syndroom*, LSS Lewis Sumner syndrome, MMN *multifocale motore neuropathie*, NSI *nerve size index*

5

Cross-sectional area (CSA): n. medianus

De uitgangspositie van de bewijskracht in een diagnostische studie is 'hoog', de bewijskracht komt uit op 'zeer laag'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoekopzet (risk of bias: zie risk of bias tabel, één gradering aftrekken); extrapoleerbaarheid (bias ten gevolgen van indirectheid: afwijkende patiëntenpopulatie, één gradering aftrekken) en het geringe aantal patiënten (imprecisie, één gradering aftrekken).

10

Cross-sectional area (CSA): n. ulnaris

De uitgangspositie van de bewijskracht in een diagnostische studie is 'hoog', de bewijskracht komt uit op 'zeer laag'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoekopzet (risk of bias: zie risk of bias tabel, één gradering aftrekken); extrapoleerbaarheid (bias ten gevolgen van indirectheid: afwijkende patiëntenpopulatie, één gradering aftrekken) en het geringe aantal patiënten (imprecisie, één gradering aftrekken).

15

20

Cross-sectional area (CSA): n. tibialis

De uitgangspositie van de bewijskracht in een diagnostische studie is 'hoog', de bewijskracht komt uit op 'zeer laag'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat is met drie niveaus verlaagd

Conceptrichtlijn Polyneuropathie

Commentaarfase november 2018

gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias: zie risk of bias tabel, één gradering aftrekken); extrapoleerbaarheid (bias ten gevolgen van indirectheid: afwijkende patiëntenpopulatie, één gradering aftrekken), heterogeniteit (inconsistentie, één gradering aftrekken) en het geringe aantal patiënten (imprecisie, één gradering aftrekken).

5

Protocol: n. medianus onderarm; n. medianus bovenarm, trunci/wortels plexus brachialis (Goedee, 2017, Neurology)

De uitgangspositie van de bewijskracht in een diagnostische studie is 'hoog', de bewijskracht komt uit op 'laag'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat is met twee niveaus verlaagd

10 gezien beperkingen in de extrapoleerbaarheid (bias ten gevolgen van indirectheid: afwijkende patiëntenpopulatie, één gradering aftrekken) en het geringe aantal patiënten (imprecisie, één gradering aftrekken).

Protocol: n. ulnaris onderarm, n. medianus onderarm en bovenarm, n. tibialis onderbeen, n. ischiadicus bovenveen, n. radialis bovenarm, C7, bovenste truncus plexus brachialis (Loewenbrück, 2016, J Neurol)

15

De uitgangspositie van de bewijskracht in een diagnostische studie is 'hoog', de bewijskracht komt uit op 'zeer laag'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat is met drie niveaus verlaagd
gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (risk of bias; geen correctie multiple testing), de
20 extrapoleerbaarheid (bias ten gevolgen van indirectheid: afwijkende patiëntenpopulatie, één gradering aftrekken) en het geringe aantal patiënten (imprecisie, één gradering aftrekken).

Dikte: n. medianus

25

De uitgangspositie van de bewijskracht in een diagnostische studie is 'hoog', de bewijskracht komt uit op 'zeer laag'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat is met drie niveaus verlaagd
gezien beperkingen in de extrapoleerbaarheid (bias ten gevolgen van indirectheid:
afwijkende patiëntenpopulatie, één gradering aftrekken) en het geringe aantal patiënten
(imprecisie, twee graderingen aftrekken).

30

Zenuwverdikkingen (gecorrigeerd voor lengte)

De uitgangspositie van de bewijskracht in een diagnostische studie is 'hoog', de bewijskracht komt uit op 'zeer laag'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat is met drie niveaus verlaagd naar het laagste niveau in bewijslast, gezien beperkingen in de
35 onderzoeksopzet (risk of bias); extrapoleerbaarheid (bias t.g.v. indirectheid: afwijkende patiëntenpopulatie, één gradering aftrekken) en het geringe aantal patiënten (imprecisie; twee graderingen aftrekken).

UPS-A. Protocol: n. medianus bovenarm, midden-onderarm en elleboog, n. ulnaris bovenarm, midden-onderarm, n. tibialis knie en enkel, n. peroneus knie.

40

De uitgangspositie van de bewijskracht in een diagnostische studie is 'hoog', de bewijskracht komt uit op 'laag'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat is met twee niveaus verlaagd
gezien beperkingen in de extrapoleerbaarheid (bias ten gevolgen van indirectheid:
afwijkende patiëntenpopulatie, één gradering aftrekken) en het geringe aantal patiënten
45 (imprecisie, één gradering aftrekken).

UPSS. Protocol: UPS-A (n. medianus bovenarm, midden-onderarm en elleboog, n. ulnaris bovenarm, midden-onderarm, n. tibialis knie en enkel, n. peroneus knie) + UPS-B (C5, C6, n. vagus) + UPS-C (n.suralis).

50

Vergelijking: subacuut/chronische inflammatoire polyneuropathie (CIDP) ten opzichte van andere neuropathieën.

Conceptrichtlijn Polyneuropathie

Commentaarfase november 2018

De uitgangspositie van de bewijskracht in een diagnostische studie is 'hoog', de bewijskracht komt uit op 'laag'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de extrapoleerbaarheid (bias ten gevolgen van indirectheid: afwijkende patiëntenpopulatie, één gradering aftrekken) en het geringe aantal patiënten (imprecisie; één gradering aftrekken).

5

UPSS. Protocol: UPS-A (n. medianus bovenarm, midden-onderarm en elleboog, n. ulnaris bovenarm, midden-onderarm, n. tibialis knie en enkel, n. peroneus knie) + UPS-B (C5, C6, n. vagus) + UPS-C (n.suralis).

10 Vergelijking: Charcot-Marie-Tooth 1 (CMT1) ten opzichte van andere neuropathieën.

De uitgangspositie van de bewijskracht in een diagnostische studie is 'hoog', de bewijskracht komt uit op 'laag'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de extrapoleerbaarheid (bias ten gevolgen van indirectheid: afwijkende patiëntenpopulatie, één gradering aftrekken) en het geringe aantal patiënten (imprecisie, één gradering aftrekken).

15

Homogeneity Score. Protocol: n. tibialis, n. medianus, n. ulnaris 1) geen verdikking 2) regionale normale segmenten naast verdikte segmenten 3) inhomogeen diffuus; verdikte segmenten naast sterk verdikte segmenten 4) homogeen diffuus mild; alle segmenten mild verdikt 5) homogeen diffuus sterk verdikt: alle segmenten sterk verdikt.

20

Vergelijking: Charcot-Marie-Tooth 1 (CMT1) ten opzichte van andere neuropathieën

De uitgangspositie van de bewijskracht in een diagnostische studie is 'hoog', de bewijskracht komt uit op 'laag'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de extrapoleerbaarheid (bias ten gevolgen van indirectheid: afwijkende patiëntenpopulatie, één gradering aftrekken) en het geringe aantal patiënten (imprecisie, één gradering aftrekken).

25

Homogeneity Score. Protocol: n. tibialis, n. medianus, n. ulnaris 1) geen verdikking 2) regionale normale segmenten naast verdikte segmenten 3) inhomogeen diffuus; verdikte segmenten naast sterk verdikte segmenten 4) homogeen diffuus mild; alle segmenten mild verdikt 5) homogeen diffuus sterk verdikt: alle segmenten sterk verdikt.

30

Vergelijking: subacuut/chronische inflammatoire polyneuropathie (CIDP) (CMT1) ten opzichte van andere neuropathieën, na exclusie van CMT1

De uitgangspositie van de bewijskracht in een diagnostische studie is 'hoog', de bewijskracht komt uit op 'zeer laag'. De bewijskracht voor de uitkomstmaat is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de extrapoleerbaarheid (bias ten gevolgen van indirectheid: afwijkende patiëntenpopulatie, twee graderingen aftrekken) en het geringe aantal patiënten (imprecisie, één gradering aftrekken).

35

40 **Conclusies**

Zeer laag GRADE	<i>Cross-sectional area (CSA): n. medianus</i> Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat zenuwechografie van de CSA van de n. medianus een redelijke diagnostische nauwkeurigheid heeft in het onderscheiden van demyeliniserende polyneuropathie ten opzichte van axonale polyneuropathie. <i>Bronnen: Grimm, 2014; Goedee 2017; Loewenbruck, 2016</i>
-------------------------------	--

Zeer laag GRADE	<i>Cross-sectional area (CSA): n. ulnaris</i> Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat zenuwechografie van de CSA van de n. ulnaris een redelijke diagnostische nauwkeurigheid heeft in het onderscheiden van demyeliniserende polyneuropathie ten opzichte van axonale polyneuropathie. <i>Bronnen: Grimm, 2014; Goedee 2017; Loewenbruck, 2016</i>
------------------------	--

Zeer laag GRADE	<i>Cross-sectional area (CSA): n. tibialis</i> Het is onduidelijk of echografie van de n. tibialis demyeliniserende polyneuropathie ten opzichte van axonale polyneuropathie kan onderscheiden. <i>Bronnen: Grimm, 2014; Goedee, 2017; Loewenbruck, 2016</i>
------------------------	---

Laag GRADE	<i>Protocol: n. medianus onderarm; n. medianus bovenarm, trunci/wortels plexus brachialis</i> Er zijn aanwijzingen dat het overschrijden van het afkappunt(en) voor CSA gemeten aan de hand van zenuwechografie voor tenminste één of twee zenuwsegmenten (n. medianus onderarm; n. medianus bovenarm, trunci/wortels plexus brachialis) een hoge diagnostische nauwkeurigheid heeft in het onderscheiden van subacuut/chronische inflammatoire polyneuropathie (CIDP) ten opzichte van axonale polyneuropathie (één zenuw: sensitiviteit 95%, specificiteit 98%; twee zenuwen: sensitiviteit 83%, specificiteit 100%). <i>Bron: Goedee, 2017</i>
-------------------	--

Laag GRADE	<i>Protocol: n. medianus onderarm; n. medianus bovenarm, trunci/wortels plexus brachialis</i> Er zijn aanwijzingen dat het overschrijden van het afkappunt voor CSA gemeten aan de hand van zenuwechografie voor tenminste één zenuwsegmenten (n. medianus onderarm; n. medianus bovenarm, trunci/wortels plexus brachialis) een hoge diagnostische nauwkeurigheid heeft in het onderscheiden van multifocale motore neuropathie (MMN) ten opzichte van amyotrofische laterale sclerose (ALS) (sensitiviteit 95%, specificiteit 100%). Het overschrijden van ten minste twee afkappunten leidde tot een redelijke sensitiviteit en optimale specificiteit (sensitiviteit 68%, specificiteit 100%). <i>Bron: Goedee, 2017</i>
-------------------	---

5

Zeer laag GRADE	<i>Protocol: n. ulnaris onderarm, n. medianus onderarm en bovenarm, n. tibialis onderbeen, n. ischiadicus bovenveen, n. Radialis bovenarm, C7, bovenste truncus plexus brachialis</i>
------------------------	--

	Er zijn aanwijzingen dat het overschrijden van het afkappunt voor CSA gemeten aan de hand van zenuwechografie voor tenminste drie of meer zenuwsegmenten (n. ulnaris onderarm, n. medianus onderarm en bovenarm, n. tibialis onderbeen, n. ischiadicus bovenbeen, n. radialis bovenarm, C7, bovenste truncus plexus brachialis) een hoge diagnostische nauwkeurigheid heeft in het onderscheiden van <i>multifocale motore neuropathie</i> (MMN) ten opzichte van amyotrofische laterale sclerose (ALS) met segmentale spinale spieratrofie (sensitiviteit 100%; specificiteit 92%) <i>Bron: Loewenbrück, 2016</i>
--	--

Zeer laag GRADE	<i>Dikte: n. medianus</i> Het is onduidelijk of zenuwechografie van de dikte van de n. medianus CIDP ten opzichte van sensore axonale polyneuropathie kan onderscheiden. <i>Bron: Rajabally, 2012</i>
------------------------	--

Zeer laag GRADE	<i>Zenuwverdikkingen (gecorrigeerd voor lengte)</i> Het is onduidelijk of zenuwverdikkingen (gecorrigeerd voor lengte), gemeten aan de hand van zenuwechografie, CIDP en CMT1-a kan onderscheiden van axonale polyneuropathie <i>Bron: Zaidman, 2009</i>
------------------------	---

Laag GRADE	<i>UPS-A: n. medianus bovenarm, midden-onderarm en elleboog, n. ulnaris bovenarm, midden-onderarm, n. tibialis knie en enkel, n. peroneus knie.</i> Er zijn aanwijzingen dat de UPS-A, gemeten aan de hand van zenuwechografie, een hoge diagnostische nauwkeurigheid heeft in het onderscheiden van subacuut/chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP) ten opzichte andere neuropathieën (sensitiviteit 80,0%, specificiteit 95,9% bij een minimale score van 7 punten; sensitiviteit 83,3%, specificiteit 90,1% bij een minimale score van 6 uit 20 punten). <i>Bronnen: Grimm, 2015; Grimm, 2017</i>
-------------------	---

Laag GRADE	<i>UPSS: UPS-A (n. medianus bovenarm, midden-onderarm en elleboog, n. ulnaris bovenarm, midden-onderarm, n. tibialis knie en enkel, n. peroneus knie) + UPS-B (C5, C6, n. vagus) + UPS-C (n. suralis).</i> Er zijn aanwijzingen dat de UPSS, gemeten aan de hand van zenuwechografie, een hoge diagnostische nauwkeurigheid heeft in het onderscheiden van subacuut/chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP) ten opzichte andere neuropathieën (sensitiviteit 78,3%, specificiteit 97,3% bij een minimale score van 10 punten; sensitiviteit 81,5%, specificiteit 91,3% bij een minimale score van 6 uit 20 punten). <i>Bronnen: Grimm, 2015; Grimm, 2017</i>
-------------------	--

Laag GRADE	<i>UPSS: UPS-A (n. medianus bovenarm, midden-onderarm en elleboog, n. ulnaris bovenarm, midden-onderarm, n. tibialis knie en enkel, n. peroneus knie) + UPS-B (C5, C6, n. vagus) + UPS-C (n.suralis).</i> Er zijn aanwijzingen dat de UPSS, gemeten aan de hand van zenuwechografie, een hoge diagnostische nauwkeurigheid heeft in het onderscheiden van Charcot-Marie-Tooth 1 (CMT1) ten opzichte andere neuropathieën (sensitiviteit 100%, specificiteit 98,4% bij een minimale score van 16 uit 20 punten). <i>Bron: Grimm, 2017</i>
-----------------------	---

Laag GRADE	<i>Homogeneity Score. Protocol: n. tibialis, n. medianus, n. ulnaris 1) geen verdikking 2) regionale normale segmenten naast verdikte segmenten 3) inhomogeen diffuus; verdikte segmenten naast sterk verdikte segmenten 4) homogeen diffuus mild; alle segmenten mild verdikt 5) homogeen diffuus sterk verdikt: alle segmenten sterk verdikt</i> Er zijn aanwijzingen dat de Homogeneity Score, gemeten aan de hand van zenuwechografie, een hoge diagnostische nauwkeurigheid heeft in het onderscheiden van subacuut/chronische inflammatoire Charcot-Marie-Tooth 1 (CMT1) ten opzichte andere neuropathieën (sensitiviteit 100%, specificiteit 99,5% bij een minimale score van 5 uit 9 punten). <i>Bron: Grimm, 2017</i>
-----------------------	---

Zeer laag GRADE	<i>Homogeneity Score. Protocol: n. tibialis, n. medianus, n. ulnaris 1) geen verdikking 2) regionale normale segmenten naast verdikte segmenten 3) inhomogeen diffuus; verdikte segmenten naast sterk verdikte segmenten 4) homogeen diffuus mild; alle segmenten mild verdikt 5) homogeen diffuus sterk verdikt: alle segmenten sterk verdikt</i> Het is onduidelijk of de Homogeneity Score, gemeten aan de hand van zenuwechografie, een hoge diagnostische nauwkeurigheid heeft in het onderscheiden van subacuut/chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP) ten opzichte andere neuropathieën (sensitiviteit 80%, specificiteit 87,2% bij een minimale score van 2 uit 9 punten). <i>Bron: Grimm, 2017</i>
----------------------------	--

Overwegingen

5

De zenuwechografie is in opkomst als diagnostisch instrument naast het EMG voor de beoordeling van mono- en polyneuropathieën. Het is een pijnloos en patiëntvriendelijk onderzoek, zonder bijwerkingen of complicaties. De thans gepubliceerde studies laten zien dat zenuwechografie de diagnose subacuut/chronisch inflammatoire neuropathie kan ondersteunen. Er is echter onvoldoende/geen bewijs dat zenuwechografie de huidige EMG-diagnostiek kan vervangen. De werkgroep is van mening dat bij klinische verdenking op een verworven subacuut/chronisch inflammatoire neuropathie eerst een EMG verricht

10

wordt en bij onvoldoende diagnostische zekerheid daarna een zenuwechografie. Hierbij geldt als voorwaarde dat er voldoende ervaring is met zenuwechografie.

- 5 De gepubliceerde studies laten zien dat met name metingen van zenuwdikte in de proximale segmenten van de n. medianus en de trunci/wortels van de plexus brachialis het meest geschikt zijn om patiënten met een subacuut/chronisch inflammatoire neuropathie te identificeren. Het gaat hierbij om het meten van de oppervlakte van zenuwen in dwarse richting (transversaal) in deze zenuwsegmenten. Over het algemeen kan het onderzoek in 20-45 minuten worden uitgevoerd. Gezien de complexiteit van de metingen is er, net als bij het geleidingsonderzoek, voldoende ervaring en bekendheid met de beoordeling noodzakelijk. In enkele gevallen zal het EMG slechts beperkt uitvoerbaar zijn of verdraagt patiënt het EMG onvoldoende. In die gevallen kan zenuwechografie aanvullende ondersteuning bieden.
- 10
- 15 Met nadruk wordt vermeld dat met het meten van bovengenoemde segmenten geen onderscheid gemaakt kan worden tussen een verworven of erfelijke demyeliniserende neuropathie. Hiervoor blijven klinische kenmerken (patroon zwakte/gevoelsstoornissen, beloop, voetstandsafwijkingen), familieanamnese en zo nodig aanvullend DNA onderzoek van belang. Verder is het van belang dat beschreven studies een (zeer) hoge specificiteit laten zien, die bepaald is ten opzichte van onder meer gezonde controles, bepaalde vormen van axonale polyneuropathie en amyotrofische laterale sclerose. Een prospectieve studie waarin de waarde is bepaald van zenuwechografie met inclusie van patiënten met verdenking op een verworven inflammatoire neuropathie ontbreekt echter vooralsnog. Daarnaast zijn er andere studies bekend, waarbij is aangetoond dat zenuwsegmenten verdikt kunnen zijn, zoals bij vormen van vasculitis en amyotrofische neuralgie. Om die redenen kan zenuwechografie zeker niet gebruikt worden als screenings-instrument in een ongeselecteerde populatie, maar is er ook onvoldoende bewijs dat het gebruikt kan worden als screeningsinstrument bij klinische verdenking op een verworven subacuut/chronisch inflammatoire polyneuropathie. In de praktijk wordt zenuwechografie in neuromusculaire expertise centra ingezet als ondersteunend criterium. De huidige internationale criteriastelsels voor subacuut/chronisch inflammatoire neuropathieën zoals de EFNS/PNS 2010 zijn opgesteld voor de komst van diagnostische zenuwechografie studies. Op dit moment worden de EFNS/PNS gereviseerd (PNS taskforce CIDP guideline), waarbij de zenuwechografie waarschijnlijk een plaats zal krijgen.
- 20
- 25
- 30
- 35

Aanbeveling

Maak een EMG bij verdenking op een verworven subacuut/chronische inflammatoire neuropathie. Overweeg vervolgens zenuwechografie te verrichten indien onvoldoende diagnostische zekerheid bestaat voor de diagnose subacuut/chronische inflammatoire neuropathie.

Het echo-protocol bestaat ten minste uit metingen van proximale segmenten van de n. medianus (in ieder geval oppervlakte van de zenuw in dwarse opnames in beide bovenarmen). Daarnaast kunnen echografische metingen van dikte van de plexus brachialis bijdragen.

Indien er onvoldoende ervaring is met zenuwechografie verwijs patiënt dan naar een neuromusculair expertise centrum.

Literatuur

- Goedee HS, van der Pol WL, van Asseldonk JH, Franssen H, Notermans NC, Vrancken AJ, van Es MA, Nikolakopoulos S, Visser LH, van den Berg LH. Diagnostic value of sonography in treatment-naïve chronic inflammatory neuropathies. *Neurology*. 2017 Jan 10;88(2):143-151. doi: 10.1212/WNL.0000000000003483. Epub 2016 Dec 7. PubMed PMID: 27927940.
- Grimm A, Décard BF, Axer H, Fuhr P. The Ultrasound pattern sum score - UPSS. A new method to differentiate acute and subacute neuropathies using ultrasound of the peripheral nerves. *Clin Neurophysiol*. 2015 Nov;126(11):2216-25. doi:10.1016/j.clinph.2015.01.011. Epub 2015 Feb 3. PubMed PMID: 25691156.
- Grimm A, Heiling B, Schumacher U, Witte OW, Axer H. Ultrasound differentiation of axonal and demyelinating neuropathies. *Muscle Nerve*. 2014 Dec;50(6):976-83. doi: 10.1002/mus.24238. Epub 2014 Oct 30. PubMed PMID: 24634226.
- Grimm A, Rattay TW, Winter N, Axer H. Peripheral nerve ultrasound scoring systems: benchmarking and comparative analysis. *J Neurol*. 2017 Feb;264(2):243-253. doi: 10.1007/s00415-016-8305-y. Epub 2016 Nov 22. PubMed PMID: 27878436.
- Loewenbrück KF, Liesenberg J, Dittrich M, Schäfer J, Patzner B, Trausch B, Machetanz J, Hermann A, Storch A. Nerve ultrasound in the differentiation of multifocal motor neuropathy (MMN) and amyotrophic lateral sclerosis with predominant lower motor neuron disease (ALS/LMND). *J Neurol*. 2016 Jan;263(1):35-44. PubMed PMID: 26477025.
- Rajabally YA, Morlese J, Kathuria D, Khan A. Median nerve ultrasonography in distinguishing neuropathy sub-types: a pilot study. *Acta Neurol Scand*. 2012 Apr;125(4):254-9. doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01527.x. Epub 2011 May 26. PubMed PMID: 21615356.
- Zaidman CM, Al-Lozi M, Pestronk A. Peripheral nerve size in normals and patients with polyneuropathy: an ultrasound study. *Muscle Nerve*. 2009 Dec;40(6):960-6. doi: 10.1002/mus.21431. PubMed PMID: 19697380.

Bijlagen module 5 Identificatie behandelbare polyneuropathieën met echo

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regiehouder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Echo	NVN	2019	2022	Eens per 1-3 jaar	NVN	Prozep studie

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implement	Verwacht effect	Randvoorwaarden voor implementat	Mogelijke barrières voor	Te ondernemen acties	Verantwoorde lijken voor acties ³	Overige opmerkingen
-------------	-------------------------	-----------------	----------------------------------	--------------------------	----------------------	--	---------------------

¹ Naam van de module

² Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

	actie: <1 jaar, 1 tot 3 jaar of >3 jaar	op kosten	ie (binnen aangegeven tijdspad)	implement atie ¹	voor implement atie ²		
1 ^e	1-3 jaar	Geen	Expertise op het gebied zenuwechog rafie	Geen	Betrekken NVKNK	NVN	-

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisitatie, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Evidence-tabellen

Evidence-table for diagnostic test accuracy studies

Research question:

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Grimm (2014)	Type of study: case-control Setting: 1 center Country: Germany Source of funding: Not reported	<u>Inclusion criteria:</u> Diagnosis of - PNP according to clinical signs (such as sensory loss or reduction, weakness, atrophy, and/or gait difficulty) Nerve conduction studies according to criteria of the EFNS <u>Exclusion criteria:</u> history of neuromuscular disorders (bijvoorbeeld myopathy, myasthenia gravis etc.) . N= Demyelinating P (I): 25 15 CIDP, 7 GBS, 3 MMN Axonal (C): 20 <u>Important prognostic factors</u> ² : 'Disease duration'; demyelinating mean	Describe index test: Nerve ultrasound: bilateral measurement of median nerve in axilla, before pronator teres, at mid- forearm, ulnar nerve at mid- humerus, mid- forearm, tibial nerve in popliteal space and medial malleolus, fibular nerve 2 cm above fibular head. Nerves were screened in axial and longitudinal planes and each cross sectional area (CSA) was measured, CSA was traced inside the hyperechoic rim. Ultrasound was real life performed by one examiner blinded to NCS result and off-line evaluated by a second	Describe reference test ¹ : Classification of demyelinating, axonal or mixed based on nerve conduction studies according to EFNS/PNS in combination with other information (clinical course, etiology, nerve biopsy results)	Time between the index test and reference test: - For how many participants were no complete outcome data available? 0	<u>Sensitivity</u> For the protocol of enlargement of ≥ 5 nerve points (median nerve; proximal, middle, distal, ulnar nerve; proximal, distal) to discriminate demyelinating PNP no sensitivity is described. Per nerve point sensitivity was reported: 1) Median nerve proximal 84.6%, 2) Median nerve middle 84.6% 3) Median nerve distal 61.5%, 4) Ulnar nerve proximal 85.7% 5) Ulnar nerve distal 60.9% 6) Fibular nerve 65.2% 7) Tibial nerve proximal 76.9% 8)	1) Heterogeneity of patient characteristics; - acute and subacute/chronic PNP mixed in intervention group, - variation of disease duration - different therapies 2) Mixed PNP group not described in evidence table because of PICO

¹ De referentiestandaard is de test waarmee definitief wordt aangetoond of iemand al dan niet ziek is. Idealiter is de referentiestandaard de Gouden standaard (100% sensitief en 100% specifiek). Let op! dit is niet de "comparison test/index 2".

⁴ Beschrijf de statistische parameters voor de vergelijking van de indextest(en) met de referentietest, en voor de vergelijking tussen de indextesten onderling (als er twee of meer indextesten worden vergeleken).

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		27.4, axonal 15.5 and mixed 48.4 Sex: I: 24 males / 1 females C: 14 males / 6 females Groups comparable at baseline? Yes, although men predominated in all groups	examiner blinded to NCS results			Tibial nerve distal 92.3% <u>Specificity:</u> For the protocol of 5 nerve points to discriminate demyelinating neuropathy no specificity is described Per nerve point the specificity was reported. 1) Median nerve proximal 71.4% 2) Median nerve middle 71.4% 3) Median nerve distal 85.4% 4) Ulnar nerve proximal 85.7% 5) Ulnar nerve distal 91.7% 6) Fibular nerve 79.2 7) Tibial nerve proximal 85.7% 8) Tibial nerve distal 71.4%	

Evidence-table for diagnostic test accuracy studies

Research question:

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Rajabally (2012)	Type of study: case-control study Setting: 1 center in UK Country: UK Source of funding: None	<u>Inclusion criteria:</u> CIDP or SAN diagnosis at clinical and electrophysiological grounds <u>Exclusion criteria:</u> - N= CIDP (I): 14 Axonal (C): 14 <u>Important prognostic factors²:</u> 'I: 56.9 years C: 66.1 years' Age not significantly different <u>Sex:</u> I: 10 males /4 females C: 4 males /10 females Groups comparable at baseline? No as men predominated in CIDP and women in SAN; p=0,057	Describe index test: Nerve ultrasound: Measurement of median nerve at wrist and 1/3 forearm. Nerve width (lateral to medial border) and thickness (anterior to posterior border) were measured at both levels on transverse images using the largest distance between the hyperechoic rims. CSA was evaluated by tracing the nerve just inside the hyperechoic rim. Patients were investigated by an experienced radiologist blinded for the subtype of neuropathy	Describe reference test¹: 1) CIDP; electrophysiological demyelination with slowing of motor conduction in at least one median nerve 2) Chronic distal sensory large fibre axonal polyneuropathy (SAN); no demyelinating range abnormalities of any electrophysiological parameters for any studied nerve	Time between the index test en reference test: - For how many participants were no complete outcome data available? 0 Reasons for incomplete outcome data described? NA	<u>Sensitivity</u> Optimal cut-of value of median nerve thickness at any site of 2.55 mm with sensitivity of 57.1% <u>Specificity</u> Optimal cut-of value of median nerve thickness at any site of 2.55 mm with specificity of 92.9%	1) Possibility of sub-clinical CTS in both groups 2) 13/14 patient therapy at some time 3) Small sample size 4) Limited sonographic protocol

¹ De referentiestandaard is de test waarmee definitief wordt aangetoond of iemand al dan niet ziek is. Idealiter is de referentiestandaard de Gouden standaard (100% sensitief en 100% specifiek). Let op! dit is niet de "comparison test/index 2".

⁴ Beschrijf de statistische parameters voor de vergelijking van de indextest(en) met de referentietest, en voor de vergelijking tussen de indextesten onderling (als er twee of meer indextesten worden vergeleken).

Evidence-table for diagnostic test accuracy studies

Research question:

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Zaidman (2009)	Type of study: case-control Setting: 1 center Country: US Source of funding: Not reported	<u>Inclusion criteria:</u> Patients with Acquired axonal neuropathy, CIDP, GBS, demyelinating CMT-1a With all complaints of sensory or sensory motor polyneuropathy documented by a neurologist <u>Exclusion criteria:</u> - N= CIDP (I): 36 Demyelinating CMT-1A (I): 11 Axonal (C): 36 <u>Important prognostic factors</u>²: CIDP average NSI increased with longer time from disease onset (p=0.006) and slower average motor conduction velocity (median and ulnar nerves) (p=0.004) Sex: Not reported	Describe index test: Unilateral transverse images of median and ulnar nerve were obtained at three locations; level of mid-humerus, distal forearm, wrist (median nerve) and mid-humerus distal forearm and sulcus (ulnar nerve). The nerve cross sectional area was measured by tracing the nerve just inside the hyperechoic rim, three measurements were averaged at each nerve site. Nerve size index was calculated to correct for height. Enlargement: NSI > 2 SD above the mean NSI in controls. Ultrasound was performed by one investigator.	Describe reference test¹: CIDP: Clinical and nerve conduction features that met diagnostic criteria described in van den Bergh et al 2014 Axonal: Clinical and electrodiagnostic features included small motor or sensory peak amplitudes with normal or moderately (within 80% of normal limits) prolonged onset latencies or slowed conduction velocities CMT-1A; genetic confirmation or nerve conduction studies consistent with an inherited demyelinating polyneuropathy and a genetically confirmed first-degree relative	Time between the index test en reference test: NA For how many participants were no complete outcome data available? 7 axonal neuropathies without NCS of median and ulnar nerve Reasons for incomplete outcome data described? No	<u>Sensitivity</u> Demyeliniserend vs axonaal: 89% CIDP vs axonaal: 86% CMT1-A vs axonaal: 100% <u>Specificity:</u> Demyeliniserend vs rest = 81% CIDP vs axonaal: 81% CMT1-A vs axonaal: 81%	1) Heterogeneity of patient characteristics; CIDP already treatment before start of the study 2) Healthy controls not described in evidence table because of PICO 3) CMT1-a patients no NCS in study performed 4) Limited sonographic protocol; only unilateral measurements

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		Groups comparable at baseline? Unclear					

Study reference	Study characteristics	<u>Patient characteristics</u>	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	<u>Outcome measures and effect size</u>	Comments
Goedee (2017)	Type of study: Nested case-control study Setting: One center Country: Netherlands Source of funding: Prinses Beatrix Spierfonds	<u>Inclusion criteria:</u> Diagnosis of CIDP, LSS of MMN or acquired axonal neuropathy or amyotrophic lateral sclerosis after testing of the reference standard according to relevant diagnostic consensus criteria <u>Exclusion criteria:</u> Previous diagnosis of PNP, patients already on treatment <u>N=</u> (I): CIDP (n=44), MMN (n=22), LSS (n=9) (C): axonal (n=50), ALS (n=20) <u>Important prognostic factors</u> ² : 'Sex'	Describe index test: Bilaterally measurement of previously described protocol of nerve points (median, ulnar fibular tibial sural nerves, brachial plexus and brachial plexus. Cross sectional area was measured with the ellipse tool within the hyperechoic rim on transverse images. Cut-off values 99% specific for chronic inflammatory neuropathy were defined as the maximal thickness that occurred in axonal neuropathy and ALS. Ultrasound was performed by an investigator blinded for the NCS results and	Describe reference test: Clinical presentation and NCS according to relevant diagnostic consensus criteria	Time between the index test en reference test: Unclear For how many participants were no complete outcome data available? 0 Reasons for incomplete outcome data described? -	<u>Sensitivity</u> 95% If the following condition is fulfilled: Enlargement of ≥ 1 nerve points (median nerve upper arm > 13 mm ² , median nerve forearm > 10 mm ² , any trunk/root (C5-C6-C7) of brachial plexus > 8 mm ²) <u>Specificity:</u> 98% if the following condition is fulfilled: Enlargement of ≥ 1 nerve points	

		<u>Sex:</u> I: 56 males / 19 females C: 48 males / 22 females <u>Groups comparable at baseline?</u> Yes except for disease duration ALS ($p < 0.05$) and higher MRC sum score in axonal neuropathies ($p < 0.001$)	final diagnosis and evaluated for a second time by a second examiner blinded for the NCS results and final diagnosis			(median nerve upper arm > 13 mm ² , median nerve forearm > 10 mm ² , any trunk/root (C5-C6-C7) of brachial plexus > 8 mm ²) 98%	
--	--	--	--	--	--	---	--

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Grimm (2015)	Type of study: Case-control Setting: Two centers Country: Germany Source of funding: not reported	<u>Inclusion criteria:</u> Acute or subacute onset polyneuropathies (no longer than 9 months symptoms) of axonal or demyelinating NCS results <u>Exclusion criteria:</u> Rare neuropathies such as MMN, anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy or paraneoplastic neuropathies <u>N=</u> (I): 15 (CIDP n=12, LSS n=3) (C): Axonal neuropathies n=20	Describe index test: Ultrasonography was performed bilaterally in different nerves; median nerve in axilla (proximal), before pronator teres muscle (middle), and at the mid-forearm (distal); ulnar nerve at mid-humerus (proximal) and at the mid-forearm (distal); tibial nerve in popliteal space (proximal) and at medial malleolus before the nerve division into plantar nerves (distal); fibular nerve 2 cm above fibular head; and sural nerve between lateral and medial gastrocnemius head.	Describe reference test: Diagnosis of all patients was ascertained by the diagnostic standards (EFNS guidelines)	Time between the index test and reference test: NA For how many participants were no complete outcome data available? Some sonographic score not calculated due to missing data; CIDP (n=7) and axonal (n=5) Reasons for incomplete outcome data described? -	<u>Sensitivity</u> UPS-A: 80% UPSS: 78.5% UPS-B → GBS UPS-C no additional value <u>Specificity:</u> UPS-A: 95.9% UPSS: 97.3%	Note: 1) In axonal group: vasculitic neuropathy combined with 3 CIP, 2 alcohol, 2 diabetes, 2 vitamin 12 deficiency and 3 graft versus host disease, 2) Control group for CIDP mixed with GBS, axonal neuropathy and healthy controls? 3) 10 patients included for prospective validation of sumscores of

		<u>Important prognostic factors</u>²: 'sex' <u>Sex:</u> I: 12 males / 3 females C: 13 males / 7 females <u>Groups comparable at baseline?</u> Yes except for disease duration CIDP median 3 months, Axonal median 6 months	Nerves were scanned in axial planes, and the cross-sectional area (CSA) was traced inside the hyperechoic rim of the nerve. Ultrasound was real life performed by one examiner blinded to NCS result and off-line evaluated by a second examiner blinded to NCS results 4 subscores were created UPSS; Overall sum score, UPS-A, UPS-B and UPS-C (Grimm et al 2014 muscle and nerve, J neurological sciences, J neurol Neurosurg)				which 2 CIDP patients that were diagnosed correctly. 4) 14 consecutive patient included for prospective validations; 2 CIDP patient with abnormal UPSS and UPSB, 1 MADSAM patients with abnormal UPA-A, UPS-B, UPS-C and UPSS 5) possible overlap study population with previous studies
--	--	--	--	--	--	--	---

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Loewenbrück (2016)	Type of study: Case-control Setting: One center Country: Germany Source of funding: Bundesministerium für Bildung und Forschung and an unrestricted research grant from the Roland-Ernst Foundation	<u>Inclusion criteria:</u> <u>Cohort I</u> Diagnosis of minimal possible ALS according to revised El-Escorial criteria or predominant lower motor neuron involvement; presence of paresis without clinical or electrophysiological signs of upper motor neuron involvement or	Describe index test: Transverse and longitudinal images were obtained in 11 nerves at 13 different sites to record CSA and diameter (protocol Zaidman et al muscle and nerve 2009). Examinations performed by two investigators blinded to group assignment	Describe reference test: Cohort I: Minimal ALS according to El Escorial criteria or LMND with presence of paresis without clinical or electrophysiological signs of upper motor neuron involvement or minimal possible MMN according to EFNS/PNS criteria	Time between the index test en reference test: Not reported For how many participants were no complete outcome data available? 0 Reasons for incomplete outcome data described? -	<u>Sensitivity:</u> For ultrasound model 1 (ulnar nerve, medial nerve, superior trunk, C7, sciatic nerve and tibial nerve) MMN vs ALS and other: 100% <u>Specificity:</u> -	Note:. 1) Only 1 axonal neuropathy in control group 2) Cohort II only definite MMN 3) Control group of cohort II various diagnoses 3) No correction for multiple testing

	The financial sponsors of the study had no role in the study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report.	minimal possible MMN according to EFNS/PNS criteria <u>Cohort II</u> Suspected diagnosis of ALS/Lower motor neuron disease (LMND) or MMN and this differential diagnostic focus had to be confirmed by the attending senior physician during initial clinical ward rounds <u>Exclusion criteria:</u> Patients not able to follow the study protocol due to advanced impairment <u>N=</u> <u>Cohort I</u> (I): 8 MMN (C): 16 ALS <u>Cohort II</u> (I): 5 MMN (C): 8 ALS, 17 other <u>Important prognostic factors²:</u> 'MRC sum score' <u>Sex:</u> <u>Cohort I</u> I: 6 males / 2females C: 12 males / 4 females <u>Cohort II</u> I: 3 males/ 2females C: 2 males /6 females				For ultrasound model 1 (ulnar nerve, medial nerve, superior trunk, C7, sciatic nerve and tibial nerve) MMN vs ALS and other: 92%	
--	--	--	--	--	--	---	--

		<u>Groups comparable at baseline?</u> No for Cohort I 1) Age (p =0.008) 2) Diagnosis time point (p=0.04) 3) MRC sum score p =0.001 Cohort II 1) Sex (p=0.032) 2) MRC sum score (p=0.009)					
--	--	---	--	--	--	--	--

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Grimm (2017)	Type of study: Case-control Setting: 3 centers Country: Germany Source of funding: not reported	<u>Inclusion criteria:</u> Diagnosis of suspected or known polyneuropathy according to clinical presentation examination or electrophysiology <u>Exclusion criteria:</u> - <u>N=</u> <u>UPSS</u> (I): 77 CIDP (n=54), LSS (n=9), MMN (n=7)? (C); unclear; presumably 216 patients of which 89 axonal neuropathies	Describe index test: In short axis the CSA inside the hypoechoic rim of the nerve was measured at predefined landmarks (median nerve; axilla, before pronator teres, at mid-forearm, ulnar nerve; at mid-humerus, mid-forearm, tibial; nerve in popliteal space and medial malleolus, fibular nerve; 2 cm above fibular head. In long axis the nerve root diameter was measured (median nerve; wrist, elbow, mid humerus, ulnar nerve; Guyon, sulcus,	Describe reference test: Reference test for UPSS and homogeneity scores unclear	<u>Time between the index test and reference test:</u> - <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> Unclear <u>Reasons for incomplete outcome data described?</u> -	<u>Sensitivity</u> <u>UPS-A, UPSS for CIDP</u> Analysis n=270 For new cut-off values: UPS-A $\geq 6 = 83.3\%$ UPSS $\geq 9 = 81.5\%$ <u>Homogeneity score:</u> Analysis n =270 CMT-1: ≥ 5 ; 100% CIDP : ≥ 2 ; 80.0% <u>Combined Homogeneity score and UPS-A and UPSS</u> CIDP; 87.1%	<u>Note:.</u> 1) Padua classification, Zaidman classification and BUS/NUP not described in evidence table because of PICO 2) UPSS Disease controls mixed group of different polyneuropathies 3) possible overlap study population with previous studies 4) heterogeneity of patient characteristics;

		<u>HOM + UPSS</u> (I): 77 CIDP (n=54), LSS (n=9), MMN (n=7), CMT 1 (n=7) (C); unclear ; presumably 216 patients of which 89 axonal neuropathies <u>Important prognostic factors</u>²: 'age' <u>Sex</u>: Not reported <u>Groups comparable at baseline?</u> No, age (p=0.015)	mid humerus, radial nerve; spiral groove and the Frohse arcade, peroneal nerve; popliteal fossa, sural nerve; mid calf, vagus nerve; carotid artery at bifurcation level, 5th/6th cervical root; directly after intervertebral foramen. In symmetric clinical manifestation measurement on right side, in asymmetric clinical manifestation measurement on both sides			<u>Specificity:</u> <u>UPS-A, UPSS for CIDP</u> Analysis n = 270 For new cut-off values: UPS-A ≥ 6 = 90.1% UPSS ≥ 9 = 91.3% <u>Homogeneity score:</u> Analysis n=270 CMT-1: ≥ 5; 99.5% CIDP : ≥ 2; 87.2% <u>Combined Homogeneity score and UPS-A and UPSS</u> Analysis n = 270 CIDP; PPV 85.5%	- mixed prevalent and incident patients
--	--	---	--	--	--	---	---

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Nodera (2016)	Geen diagnostische nauwkeurigheid maten, beschrijft alleen significante verdikte zenuwen in MMN vs ALS
Scheidl (2014)	Geen diagnostische nauwkeurigheid maten; geen reference test, beschrijft in demyeliniserend vs axonale groep significant verdikte zenuwen op bepaalde punten (plexus, medianus, ulnaris bovenarm)
Padua (2017)	Vergelijkt CMT en varianten en HNPP en geen duidelijke nauwkeurigheid maten beschreven
Zaidman (2013)	Geen axonale controlegroep
Grimm (2017) J neurology	Geen axonale controlegroep
Loewenbrück (2018) J Neurol	Vergelijk tussen CMT demyeliniserend en verworven demyeliniserend en CMT axonaal versus verworven axonaal maar geen vergelijking tussen axonaal en demyeliniserend

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2005 - januari 2018	1 exp Peripheral Nervous System Diseases/ or neuropath*.ab,ti. or exp Polyneuropathies/ or polyneuropath*.ab,ti. or polyradiculoneuropath*.ab,ti. or radiculoneuropath*.ab,ti. or cidp.ab,ti. or 'lewis sumner syndrome'.ab,ti. or lss.ab,ti. or dads.ab,ti. or hmsn.ab,ti. or cmt.ab,ti. or 'charcot marie tooth'.ab,ti. or multifocal motor neuropath*.ab,ti. or mmn.ab,ti. (244469) 2 demyelin*.ab,ti. (30688) 3 1 and 2 (9709) 4 exp Ultrasonography/ or echo*.ab,ti. or 'ultrasound'/exp or ultrasound*.ab,ti. or exp Electromyography/ or electromyogra*.ab,ti. or emg*.ab,ti. or hrus.ab,ti. or sonograph*.ab,ti. or neurophysiology.ab,ti. or 'neuro imaging'.ab,ti. or ultrasonography.ab,ti. or electrophysiological.ab,ti. or electrodiagnostic.ab,ti. or cmap*.ab,ti. or muap*.ab,ti. or snap*.ab,ti. or sncv.ab,ti. or dcmap*.ab,ti. (866822) 5 3 and 4 (2396) 6 limit 5 to yr="2005 -Current" (1217) 7 limit 6 to english language (1081) 8 7 not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (990) 9 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (379387) 10 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as	437

	topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1922015) 11 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (3225571) 12 8 and 9 (46) 13 8 and 10 (83) 14 8 and 11 (358) 15 12 or 13 or 14 (427) = 427	
Embase (Elsevier)	('neuropathy'/exp OR neuropath*:ab,ti OR 'polyneuropathy'/exp OR polyneuropath*:ab,ti OR polyradiculoneuropath*:ab,ti OR radiculoneuropath*:ab,ti OR cidp:ab,ti OR 'lewis sumner syndrome':ab,ti OR lss:ab,ti OR dads:ab,ti OR hmsn:ab,ti OR cmt:ab,ti OR 'charcot marie tooth':ab,ti OR 'multifocal motor neuropath*':ab,ti OR mmn:ab,ti) AND demyelin*:ab,ti AND ('echography'/exp OR echo*:ab,ti OR 'ultrasound'/exp OR ultrasound*:ab,ti OR 'electromyogram'/exp OR electromyogra*:ab,ti OR emg*:ab,ti OR hrus:ab,ti OR sonograph*:ab,ti OR neurophysiology:ab,ti OR 'neuro imaging':ab,ti OR ultrasonography:ab,ti OR electrophysiological:ab,ti OR electrodiagnostic:ab,ti OR cmap*:ab,ti OR muap*:ab,ti OR snap*:ab,ti OR sncv:ab,ti OR dcmap*:ab,ti) AND [english]/lim AND [2005-2018]/py NOT 'conference abstract':it NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp))	

	<u><i>Gebruikte filters:</i></u> SR: ((('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp))) RCT's: ((('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it))" Observationele studies: ('clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (case:ab,ti AND ((control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR (follow:ab,ti AND ((up NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti))) = 260	
--	--	--

Module 6 Behandeling

Uitgangsvraag

1. Waaruit bestaat de optimale behandeling en begeleiding voor patiënten met een polyneuropathie?
2. Wanneer is pijn- en/of revalidatiebehandeling voor patiënten met een polyneuropathie geïndiceerd?

Inleiding

- Pijn en beperkingen in de mobiliteit zijn vaak klachten die bij patiënten met een chronische polyneuropathie op de voorgrond staan. Deze module is onderverdeeld in twee submodules. De eerste behandelt de behandeling van gangbare oorzaken van chronische polyneuropathie en dan vooral die uit het laboratoriumonderzoek komen, de tweede betreft neuropathische pijnbestrijding en revalidatie. Uiteraard is het belangrijk de voors en tegens van behandeling te bespreken. De behandeling van minder gangbare, veelal subacute polyneuropathieën zoals onder andere CIDP, vasculitis, polyneuropathie in het kader van multisysteemaandoeningen, valt buiten de reikwijdte van dit hoofdstuk.

6.1 Behandeling van oorzaken van polyneuropathie

Inleiding

- De behandeling van polyneuropathie zelf is vooral symptomatisch en bestaat uit pijnbehandeling en revalidatie. Dit komt aan de orde in module 6.2. Om verergering van polyneuropathie zoveel mogelijk te beperken is goede behandeling en controle van een eventuele onderliggende oorzaak van belang. In deze module wordt kort ingegaan op de behandeling van de meest voorkomende oorzaken van polyneuropathie, met name op de aspecten die specifiek betrekking hebben op polyneuropathie. Voor meer informatie over de behandeling van de onderliggende aandoeningen wordt verwezen naar de betreffende richtlijnen.

Zoeken en selecteren

- Er is geen systematische literatuuranalyse voor deze vraag uitgevoerd, omdat deze module bedoeld is als overzicht voor behandelaars van patiënten met polyneuropathie, en er geen specifieke knelpunten benoemd zijn. Er is gebruik gemaakt van bij de werkgroep bekende literatuur.

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht.

Overwegingen

Diabetes mellitus

- Polyneuropathie komt voor bij 10-30% van de mensen met diabetes en een meerderheid heeft neuropathische pijn (Ziegler, 2014). De kans op (pijnlijke) polyneuropathie neemt toe met de leeftijd, het aantal jaren dat de patiënt diabetes mellitus heeft, bij slechte glykemische controle (hoog HbA1c), overgewicht, roken, hypertensie en dyslipidemie (Raputova, 2017; Grisold, 2017; Hébert, 2017). Polyneuropathie is bovendien een voorspeller voor nefropathie, retinopathie, en cardiovasculaire comorbiditeit en sterfte (Teliti, 2018; Brownrigg, 2016; Hsu, 2012).
- Optimale glykemische controle is de eerste stap. Bij diabetes mellitus type 1 is aangetoond dat polyneuropathie voorkomen kan worden door intensieve glucoseregulatie en daling van het HbA1c (Kähler 2014, Fullerton 2014, Martin 2014). Bij diabetes mellitus type 2 is dit ook van belang, maar het effect is minder uitgesproken (Callaghan, 2012; Ang 2014, Gaede,

Conceptrichtlijn Polyneuropathie

Commentaarfase november 2018

2016). Een mogelijke complicatie van een snelle daling van glucosewaarden bij patiënten met fors ontregelde diabetes is het ontstaan van acute en zeer pijnlijke dunnevezelneuropathie, ook wel ‘treatment induced neuropathy of diabetes’ of ‘TIND’ genoemd. Bij deze patiënten wordt eveneens optimale glucoseregulatie geadviseerd, waarbij de pijnklachten vaak maanden en soms zelfs jaren kunnen aanhouden (Gibbons 2017, 2015).

Interventies gericht op een actieve leefstijl en gewichtsverlies bleken effectiever dan conventionele behandeling om symptomen van polyneuropathie te verminderen bij patiënten met diabetes type 2 en overgewicht/obesitas (The look AHEAD research group, 2017). Behandeling van hypertensie met ACE-remmer delapril al dan niet in combinatie met derde generatie dihydropyridine calciumkanaalblokker manidipine bij patiënten met hypertensie en diabetes type 2 verlaagde het risico op polyneuropathie en er trad vaker verbetering van de polyneuropathie op ten opzichte van placebo (Ruggenti, 2011). Indien deze effecten geëxtrapoleerd kunnen worden naar in Nederland geregistreerde vergelijkbare anti-hypertensiva, is het aannemelijk dat multimodale behandeling van overgewicht en hypertensie een gunstige invloed kan hebben op de ontwikkeling van polyneuropathie bij type 2 diabetes.

Een gunstig effect van behandeling met statines is onzeker. In een grote longitudinale populatie-cohortstudie bleek de incidentie van diabetische neuropathie lager in personen met de novo diabetes die statines gebruikten ten opzichte van personen die geen statines gebruikten (Nielsen, 2014). In een fase 2a RCT bij patiënten met diabetes type 2 gaf rosuvastatine verbetering van de polyneuropathie ten opzichte van placebo (Hernandez-Ojeda, 2014), maar in de fase 3 RCT van dezelfde onderzoeksgroep kon een effect niet worden aangetoond en evenmin voor ezitimibe of simvastatine (Villegas-Rivera, 2015). Voor wat betreft preventie of vermindering van de ernst van diabetische polyneuropathie is er geen of ontoereikend bewijs voor effectiviteit van behandeling met:

- alfaliponzuur (Ziegler, 2011; Amato Nesbit, 2018);
- acetyl-L-carnitine (Amato Nesbit, 2018; Sima, 2005);
- aldosereductaseremmers (Chalk, 2007; Sekiguchi, 2018; Satoh, 2016; Polydefkis, 2015; Bril, 2009; Hotta, 2008)
- vitamines B en E (Vitamin E in Neuroprotection Study (VENUS) Investigators, 2018; Ang, 2008, Stracke, 2008; Fonseca, 2013)
- magnesiumsuppletie bij patiënten met diabetes type 1 en chronische magnesiumdepletie (de Leeuw, 2004)
- leefstijlinterventies, trainingsprogramma’s, oefentherapieën, acupunctuur en Chinese fytotherapie, chirurgische decompressie, fysiotherapeutische behandelingen gericht op onder andere balans, spierkracht of uithoudingsvermogen ter verbetering van evenwicht, vermindering van valrisico, verbetering van kwaliteit van leven en fysieke activiteit, vermindering van symptomen en ernst van polyneuropathie (Dy, 2017; Dimitrova, 2017; Albers, 2018; Tannemaat 2016, Chen 2013).

Overmatig alcoholgebruik

Polyneuropathie bij overmatig alcoholgebruik is meer sensibel dan motorisch en vaak pijnlijk (Ammendola, 2001; Koike, 2003). De hoeveelheid alcohol waarbij polyneuropathie kan ontstaan is niet goed bekend. Er lijkt vooral een correlatie met de cumulatieve hoeveelheid alcohol gedurende het leven en de expositieduur te bestaan. Geschat wordt dat 100 gram pure alcohol de minimale hoeveelheid is die een polyneuropathie kan veroorzaken, hetgeen overeenkomt met het gebruik van 3 liter bier of 300 milliliter sterke drank per dag gedurende 3 jaar (Mellion, 2011).

De werkgroep adviseert om in het geval van een polyneuropathie en overmatig alcoholgebruik, het alcoholgebruik te ontraden. Het effect van het stoppen of verminderen

van alcohol op de polyneuropathie is echter niet bekend. Wees alert op ondervoeding en vitaminedeficiënties, met name vitamine B1-tekort, en vooral wanneer er motorische verschijnselen zijn (Mellion, 2011; Chopra, 2011). Kortdurend gebruik van vitaminen B vermindert symptomen van alcoholische polyneuropathie, maar de effecten op lange termijn zijn niet bekend (Peters, 2006; Ang, 2008).

Nierfunctiestoornissen

Een polyneuropathie als gevolg van een verminderde nierfunctie geeft vooral sensibele verschijnselen, terwijl er bij zenuwgeleidingsonderzoek een sensomotore overwegend axonale polyneuropathie aantoonbaar is (Jasti, 2017; Mambelli, 2012; Aggarwal 2013). Het is onwaarschijnlijk dat iemand die niet bekend is met een duidelijk verminderde nierfunctie, een polyneuropathie op basis hiervan heeft (Aggarwal, 2013; Baumgaertel, 2014). De pathofysiologie van polyneuropathie bij verminderde nierfunctie is nog niet opgehelderd, en er lijkt een relatie te bestaan tussen ernst van de polyneuropathie en de ernst van de nierfunctiestoornissen (Aggarwal, 2013; Said, 2013).

Polyneuropathie ten gevolge van verminderde nierfunctie kan verbeteren of stabiliseren met dialyse en verbeteren na niertransplantatie (Aggarwal, 2013; Said, 2013; Baumgaertel, 2014).

Schildklieraandoeningen

Polyneuropathie komt vaker voor bij hypothyreoïdie dan bij hyperthyreoïdie, en de ernst van de polyneuropathie correleert met de duur en in mindere mate met de ernst van de schildklierdysfunctie (Nebuchennyk, 2010; Somay, 2007; Duyff, 2000; Beghi, 1989). Bij iemand die zich presenteert met een polyneuropathie is de kans overigens klein dat er een schildklierafwijking gevonden wordt (Abraham, 2018; Visser, 2015; Gallagher, 2013). Door optimale regulatie van de schildklierfunctie kan afwijkende zenuwgeleiding normaliseren en kunnen klachten van polyneuropathie verminderen, maar vaak blijven er desondanks restverschijnselen (Duyff 2000, Kecici 2006).

Vitamine-B12-deficiëntie

Polyneuropathie bij vitamine-B12-deficiëntie is vooral sensibel, de verschijnselen kunnen in de handen beginnen, en soms is er een presentatie als gecombineerde strengziekte (Saperstein, 2003). Oorzaken van vitamine-B12-deficiëntie zijn atrofische gastritis, maag/darmoperaties en bariatrische ingrepen, onvoldoende inname zoals bij vegetarisch/veganistisch dieet, ziekten van het ileum, stikstofoxide (lachgas), en medicatie zoals bijvoorbeeld metformine en protonpompremmers (Kumar, 2017). Het is belangrijk de onderliggende oorzaak te achterhalen, niet alleen om die waar mogelijk weg te nemen of te behandelen, maar ook omdat dit medebepalend is voor de duur van de vitamine-B12-suppletie.

Bij een polyneuropathie ten gevolge van vitamine-B12-deficiëntie is het advies het vitamine B12 oraal te suppleren met 1000 microgram/dag, tenzij de ernst van de klinische verschijnselen snelle correctie vereist. In dat geval worden intramusculaire of subcutane injecties geadviseerd, alhoewel er weinig vergelijkbare studies zijn waarin vergeleken wordt met orale toediening (Wang 2018, Wiersma 2014). De aanbevolen dosering is dan 10 injecties à 1.000 microgram met een interval van tenminste 3 dagen, daarna voortzetten met 1000 microgram eens per 2 maanden tot een maximaal effect bereikt is (Kumar, 2017; Wiersma, 2014).

Controle van vitamine B12 is niet nodig tijdens suppletie met injecties. Bij orale suppletie kan het wel zinvol zijn om enige tijd na aanvang (bijvoorbeeld na 3 maanden) te controleren of er inderdaad stijging is van vitamine B12 en indien dat onvoldoende het geval is alsnog te suppleren met injecties. Na staken van suppletie oraal of per injecties kan na enige tijd

(bijvoorbeeld na 3-6 maanden) controle plaatsvinden om te zien of het vitamine B12 op peil blijft.

Doel van de behandeling is om verergering van de polyneuropathie te voorkomen. De mate van respons op suppletie is onder andere afhankelijk van de ernst en duur van de neurologische klachten en de mate van de deficiëntie (Solomon, 2016; Nardin, 2007; Saperstein 2003).

Vitamine-B6-intoxicatie en -deficiëntie

Bij langdurig gebruik van zeer hoge doses vitamine B6 (pyridoxine) kan een progressieve atactische sensibele neuropathie ontstaan, maar vitamine B6 blijkt geen risicofactor voor chronische idiopathische axonale polyneuropathie (Visser 2014). Een vitamine-B6-deficiëntie kan een pijnlijke sensibele polyneuropathie veroorzaken, maar dit is zeldzaam omdat de aanbevolen dagelijks dosis vitamine B6 laag is (1-2 milligram per dag) en men doorgaans deze hoeveelheid voldoende binnenkrijgt via de voornaamste voedingsbronnen zoals vlees, vis, groenten, noten en fruit (Kumar, 2017; Ghavanini, 2014). Soms kan er als gevolg van medicatiegebruik (onder anderen isoniazide, duodenale levodopa/carbidopa, hydralazine) een vitamine-B6-tekort optreden (Ghavanini, 2014).

Bij het vermoeden van een vitamine-B6-intoxicatie, is het advies om het vitaminegebruik te staken. Stoppen van pyridoxine geeft, soms na eerst een paradoxale toename, vaak verbetering van de klachten (Berger, 1992; Visser, 2014). Bij een deficiëntie is het advies vitamine-B6-suppletie 10-100 milligram per dag, waarbij het belangrijk is om de laagst mogelijke dosis te vinden om het vitamine B6 op peil te houden (Ghavanini, 2017; Kumar, 2017).

Foliumzuurdeficiëntie

Een foliumzuurdeficiëntie kan dezelfde verschijnselen geven als een vitamine-B12-deficiëntie, en kan leiden tot een voornamelijk sensibele axonale polyneuropathie of gecombineerde strengziekte (Kumar, 2017; Koike, 2015). Oorzaken van foliumzuurdeficiëntie zijn onder andere onvoldoende inname (met name groenten), overmatig alcoholgebruik, darmaandoeningen, medicatiegebruik (sulfasalazine, methotrexaat, trimethoprim, fenytoïne, orale anticonceptiva, antacida), sikkelcelanemie, hemolytische anemie, hemodialyse, zwangerschap (Kumar, 2017).

Bij een foliumzuurdeficiëntie is het advies te suppleren met 0,5-1 milligram per dag. De polyneuropathie kan hiermee stabiliseren of verbeteren (Devalia, 2014; Koike 2015).

Vitamine-B1-deficiëntie

In tegenstelling tot andere vitaminedeficiënties, is de polyneuropathie bij vitamine B1-tekort sensomotorisch en de motorische verschijnselen kunnen al vanaf het debuut op de voorgrond staan (Koike, 2004; Koike, 2003; Koike, 2001). Soms is er een acute presentatie, waardoor in eerste instantie gedacht wordt aan Guillain-Barrésyndroom (Koike, 2008; Koike, 2001). Een tekort aan vitamine B1 (thiamine) kan ontstaan bij onvoldoende inname, overmatig alcoholgebruik, maagdarmziekten, maagoperaties en bariatrische ingrepen, parenterale voeding, leverziekten, braken. Vitamine B1 zit onder andere in aardappelen, vlees, vis, graanproducten, peulvruchten en noten (Kumar, 2017).

De prognose van polyneuropathie ten gevolge van thiaminedeficiëntie is afhankelijk van de mate van het tekort en de duur van de klachten. Dosering voor suppletie bij chronische polyneuropathie is 50-100 milligram per dag, motorische symptomen verminderen veelal beter dan sensibele symptomen (Becker, 2012; Koike, 2001).

Chemotherapie

Polyneuropathie geïnduceerd door chemotherapie is veelal sensibel en pijnlijk, en kan ontstaan tijdens behandeling met onder andere platinumverbindingen, vinca-alkaloïden, taxanen, bortezomib, thalidomide, cyclofosfamide (zie tabel module 'Anamnese')(Miltenburg, 2014). Polyneuropathie kan een limiterende factor zijn voor optimale chemotherapie (Miltenburg 2014). Identificatie van (potentieel) effectieve behandelingen gericht op preventie en vermindering van de ernst van chemotherapie-geïnduceerde polyneuropathie en vermindering van neurotoxiciteit is dus van belang. Tijdens chemotherapie met voornamelijk platinumverbindingen bleek acetyl-L-carnitine (ALC) driemaal daags 1000 milligram gedurende 8 weken na drie maanden effectiever dan placebo om de ernst van de polyneuropathie te verminderen (Sun 2016). Bij chemotherapie met taxanen rapporteerden patiënten in de ALC-groep (dosering 24 weken driemaal daags 1000 milligram) gedurende 2 jaar follow-up meer neurotoxische symptomen dan in de placebogroep, maar mede omdat niet alle symptomen specifiek betrekking hadden op polyneuropathie is het bewijs voor (in)effectiviteit ontoereikend (Hershman, 2018; Dinicola, 2018).

Behandeling met omega-3 poly-onverzadigde vetzuren driemaal daags 640 milligram (54% DHA, 10% EPA) gaf een lagere incidentie van placitaxel- en oxaliplatin-geïnduceerde polyneuropathie na een behandelduur van respectievelijk 16 en 28 weken, en de polyneuropathie bleek ook minder ernstig (Esfahani, 2016; Goreishi, 2013). Beide studies werden uitgevoerd door dezelfde onderzoeksgroep, de studiegrootte was klein, en lange-termijn-effectiviteit is niet onderzocht.

Voor wat betreft preventie of vermindering van de ernst van chemotherapie-geïnduceerde polyneuropathie is er geen of ontoereikend bewijs voor (in)effectiviteit van behandeling met (Mostacci, 2018; Bami, 2016; Herschman, 2014; Albers 2014):

- alfaliponzuur (Dinicola, 2018);
- vitamines B en E (Zirpoli, 2017; Schloss, 2017; Ang; 2008);
- glutathion en glutamine/glutamaat (Leal, 2015; Huang 2015);
- calcium- en magnesiumsuppletie (Jordan, 2016; Huang, 2015);
- antidepressiva en antiepileptica, met uitzondering van mogelijk wel effectiviteit van oxcarbazepine (Chu, 2016; Zimmerman, 2016; Argyriou, 2006a);
- acupunctuur en fytotherapie (Schloss, 2017; Greenlee, 2016);
- oefentherapie gericht op verbetering van fysieke activiteit, uithoudingsvermogen, kracht, weerstand en evenwicht, maar oefentherapie is wel effectiever dan conventionele aanpak ten aanzien van verminderen van symptomen en verbeteren van kwaliteit van leven (Zimmer, 2018; Kleckner, 2018; Streckmann, 2014).

Erfelijk - Charcot-Marie-Tooth (CMT)

Bij erfelijke polyneuropathie staan de motorische verschijnselen meestal op de voorgrond, maar het klinische spectrum is breed en omvat onder andere (vrijwel) asymptomatische patiënten, sensomotore en puur motore fenotypen (Ramchandren 2017). Mede vanwege de gestage progressie is verwijzing naar een revalidatiearts wenselijk, zelfs als er betrekkelijk geringe verschijnselen zijn (Corrado 2016). Er is er geen effectieve therapie bekend (Gess 2015, Streckman 2014, Young 2008).

Chronische idiopathische axonale polyneuropathie (CIAP)

Aangezien er geen oorzaak bekend is voor CIAP, is er geen effectieve behandeling bekend (Warendorf, 2017). Er zijn inmiddels wel risicofactoren geïdentificeerd zoals overgewicht, hypertensie, metabool syndroom (Visser, 2013; Hanewinkel, 2016). Het is onduidelijk of leefstijlinterventies vergelijkbaar bij diabetische polyneuropathie (zie boven) een effect kunnen hebben op het beloop van de polyneuropathie.

IgM-paraproteïne

Polyneuropathie in samenhang met een IgM-paraproteïne en MAG-antistoffen is een duidelijke ziekte-entiteit (Joint Task Force of the EFNS 2010). De symptomen zijn meer van sensibele (tremor, sensore ataxie) dan van motorische aard en bij EMG-onderzoek is er vooral geleidingsvertraging passend bij distale demyelinisatie (Franssen 2006). De beste behandeling voor patiënten met anti-MAG IgM-MGUS-neuropathie is vooralsnog niet duidelijk, maar er is mogelijk een gunstig effect van rituximab bij geselecteerde patiënten (Lunn 2016).

10 **Aanbeveling**

Behandel, waar mogelijk, de onderliggende oorzaak van de polyneuropathie.

[Hyperlink naar overwegingen](#)

Verwijs patiënten, in geval van aanwezigheid van een M-proteïne, naar de internist/haematoloog om te beoordelen of er sprake is van een onderliggende haematologische aandoening.

Literatuur

- Abraham, A., Breiner, A., Barnett, C., Katzberg, H. D., Ngo, M., Lovblom, L & Bril, V. (2018). Laboratory Abnormalities in Polyneuropathy and Electrophysiological Correlations. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 45(3), 346-349.
- Aggarwal HK, Sood S, Jain D, Kaverappa V, Yadav S. Evaluation of spectrum of peripheral neuropathy in predialysis patients with chronic kidney disease. *Ren Fail* 2013;35(10): 1323-9.
- 20 Albers JW, Chaudhry V, Cavaletti G, Donehower RC. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD005228. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005228.pub3>
- Albers, J. W., & Jacobson, R. (2018). Decompression nerve surgery for diabetic neuropathy: a structured review of published clinical trials. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 11, 493.
- 25 Amato Nesbit S, Sharma R, Waldfogel JM, Zhang A, Bennett WL, Yeh HC, Chelladurai Y, Feldman D, Robinson KA, Dy SM. Non-pharmacologic treatments for symptoms of diabetic peripheral neuropathy: a systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2018 Aug 17;1-11. doi: 10.1080/03007995.2018.1497958. [Epub ahead of print]PubMed PMID: 30114983.
- 30 Ammendola, A., Tata, M. R., Aurilio, C., Ciccone, G., Gemini, D., Ammendola, E., ... & Argenzio, F. (2001). Peripheral neuropathy in chronic alcoholism: a retrospective cross-sectional study in 76 subjects. *Alcohol and alcoholism*, 36(3), 271-275.
- Ang L, Jaiswal M, Martin C, Pop-Busui R. Glucose control and diabetic neuropathy; lessons from recent large clinical trials. *Curr Diab Rep* 2014; 14:9: 528. Baumgaertel MW, Kraemer M, Berlitz P. Neurologic complications of acute and chronic renal disease. *Handb Clin Neurol* 2014;119:383-93.
- 35 Ang, C. D., Alviar, M. J. M., Dans, A. L., Bautista-Velez, G. G. P., Villaruz-Sulit, M. V. C., Tan, & Roxas, A. A. (2008). Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3).
- 40 Becker, D. A., Balcer, L. J., & Galetta, S. L. (2012). The neurological complications of nutritional deficiency following bariatric surgery. *Journal of obesity*, 2012.
- Beghi, E., Delodovici, M. L., Bogliun, G., Crespi, V., Paleari, F., Gamba, P., ... & Zarrelli, M. (1989). Hypothyroidism and polyneuropathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 52(12), 1420-1423.
- 45

Conceptrichtlijn Polyneuropathie
Commentaarfase november 2018

- Berger, A. R., Schaumburg, H. H., Schroeder, C., Apfel, S., & Reynolds, H. (1992). Dose response, coasting, and differential fiber vulnerability in human toxic neuropathy: a prospective study of pyridoxine neurotoxicity. *Neurology*, 42(7), 1367-1367.
- 5 Bami C, Bao T, Deng G. Natural Products and Complementary Therapies for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Systematic Review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;98:325–334. doi:10.1016/j.critrevonc.2015.11.014.
- Bril V, Hirose T, Tomioka S, Buchanan R; Ranirestat Study Group. Ranirestat for the management of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care*. 2009 Jul;32(7):1256-60. doi: 10.2337/dc08-2110. Epub 2009 Apr 14. PubMed PMID: 19366965; PubMed Central PMCID: PMC2699746.
- 10 Brownrigg JR, Hughes CO, Burleigh D, Karthikesalingam A, Patterson BO, Holt PJ, Thompson MM, de Lusignan S, Ray KK, Hinchliffe RJ. Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(7):588-97. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30057-2. PubMed PMID: 27216886.
- 15 Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jun 13;(6):CD007543. doi: 10.1002/14651858.CD007543.pub2. Review. PubMed PMID: 22696371; PubMed Central PMCID: PMC4048127.
- 20 Chalk C, Benstead TJ, Moore F. Aldose reductase inhibitors for the treatment of diabetic polyneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD004572. Review. PubMed PMID: 17943821.
- Chen W, Zhang Y, Li X, Yang G, Liu JP. Chinese herbal medicine for diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 10. Art. No.: CD007796. DOI: 10.1002/14651858.CD007796.pub3.
- 25 Chopra K, Tiwari V. Alcoholic neuropathy: possible mechanisms and future treatment possibilities. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 73 (3): 348-62.
- Chu SH, Lee YJ, Lee ES, Geng Y, Wang XS, Cleeland CS. Current use of drugs affecting the central nervous system for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2015;23(2):513-24. doi: 10.1007/s00520-014-2408-8. PubMed PMID: 25256375.
- 30 Corrado B, Ciardi G, Bargigli C. Rehabilitation Management of the Charcot-Marie-Tooth Syndrome: A Systematic Review of the Literature. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(17):e3278. doi: 10.1097/MD.0000000000003278. PubMed PMID: 27124017; PubMed Central PMCID: PMC4998680.
- 35 Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol* 2014;166:496-513.
- Dimitrova, A., Murchison, C., & Oken, B. (2017). Acupuncture for the treatment of peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Alternative and*
- 40 *Complementary Medicine*, 23(3), 164-179.
- Dinicola S, Fuso A, Cucina A, Santiago-Reyes M, Verna r, Unfer V, Monsastra G, Bizzarri M. Natural products – alpha-lipoic acid and acetyl-L-carnitine – in the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018;22:4739-4754.
- 45 Duyff RF, Van den Bosch J, Laman DM, et al. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:750.
- Dy S, Bennett W, Sharma R, et al. Effectiveness of treatment options for the prevention of complications and treatment of symptoms of diabetic peripheral neuropathy. Comparative Effectiveness Review No. 187. (Prepared by the JHU Evidencebased
- 50 Practice Center under Contract No. 290-2015-00006-1) AHRQ Publication No. 17-

EHC005-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; March 2017. Available at: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm)

- Esfahani A, Somi MH, Ayromlou H, Nikanfar A, Jafarabadi MA, Sadat BE, Ghoreishi Z. The effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on incidence and severity of oxaliplatin induced peripheral neuropathy: a randomized controlled trial. *Biomarker Research* 2016 4:13. DOI 10.1186/s40364-016-0066-3
- Fonseca, V. A., Lavery, L. A., Thethi, T. K., Daoud, Y., DeSouza, C., Ovalle, F., ... & Rosenstock, J. (2013). Metanx in type 2 diabetes with peripheral neuropathy: a randomized trial. *The American journal of medicine*, 126(2), 141-149.
- Franssen H, Notermans NC. Length dependence in polyneuropathy associated with IgM gammopathy. *Ann Neurol* 2006; 59(2):365-71.
- Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; Feb 14;(2):CD009122.
- Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia*. 2016 Nov;59(11):2298-2307. doi: 10.1007/s00125-016-4065-6. Epub 2016 Aug 16. PubMed PMID: 27531506; PubMed Central PMCID: PMC5506099.
- Gallagher, G., Rabquer, A., Kerber, K., Calabek, B., & Callaghan, B. (2013). Value of thyroid and rheumatologic studies in the evaluation of peripheral neuropathy. *Neurology: Clinical Practice*, 3(2), 90-98.
- Gess B, Baets J, De Jonghe P, Reilly MM, Pareyson D, Young P. Ascorbic acid for the treatment of Charcot-Marie-Tooth disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(12):CD011952. doi: 10.1002/14651858.CD011952. PubMed PMID:26662471.
- Ghavanini AA, Kimpinski K. Revisiting the evidence for neuropathy caused by pyridoxine deficiency and excess. *J Clin Neuromuscul Dis* 2014;16(1): 25-31.
- Ghoreishi Z, Esfahani A, Djazayeri A, Djalali M, Golestan B, Ayromlou H, Hashemzade S, Jafarabadi MA, Montazeri V, Keshavarz SA, Darabi M. Omega-3 fatty acids are protective against paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a randomized double-blind placebo controlled trial. *BMC Cancer*. 2012; 12:355.
- Gibbons CH. Treatment-induced neuropathy of diabetes. *Curr Diab Rep* 2017;17:12:127.
- Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute iatrogenic complication of diabetes. *Brain* 2015; 138: 43-52.
- Greenlee H, Crew KD, Capodice J, Awad D, Buono D, Shi Z, Jeffres A, Wyse S, Whitman W, Trivedi MS, Kalinsky K, Hershman DL. Randomized sham-controlled pilot trial of weekly electro-acupuncture for the prevention of taxane-induced peripheral neuropathy in women with early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;156(3):453-464. doi: 10.1007/s10549-016-3759-2. PubMed PMID: 27013473; PubMed Central PMCID: PMC4924571.
- Grisold A, Callaghan BC, Feldman EL. Mediators of diabetic neuropathy: is hyperglycemia the only culprit? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017 Apr;24(2):103-111. doi: 10.1097/MED.0000000000000320. Review. PubMed PMID:28098594; PubMed Central PMCID: PMC5831542.
- Hébert HL, Veluchamy A, Torrance N, Smith BH. Risk factors for neuropathic pain in diabetes mellitus. *Pain*. 2017;158(4):560-568. doi:10.1097/j.pain.0000000000000785. PubMed PMID: 27941499; PubMed Central PMCID:PMC5359789.
- Hernández-Ojeda J, Román-Pintos LM, Rodríguez-Carrízalez AD, Troyo-Sanromán R, Cardona-Muñoz EG, Alatorre-Carranza Mdel P, Miranda-Díaz AG. Effect of rosuvastatin on diabetic polyneuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase IIa study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014 Sep 4;7:401-7. doi:

10.2147/DMSO.S65500. eCollection 2014. PubMed PMID: 25214797; PubMed Central PMCID: PMC4159311.

- 5 Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Gavin P, Lavino A, Lustberg MB, Paice J, Schneider B, Smith ML, Smith T, Terstriep S, Wagner-Johnston N, Bak K, Loprinzi CL; American Society of Clinical Oncology. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2014;32(18):1941-67. doi:10.1200/JCO.2013.54.0914. PubMed PMID: 24733808.
- 10 Hershman DL, Unger JM, Crew KD, Till C, Greenlee H, Minasian LM, Moinpour CM, Lew DL, Fehrenbacher L, Wade JL 3rd, Wong SF, Fisch MJ, Lynn Henry N, Albain KS. Two-year trends of taxane-induced neuropathy in women enrolled in a randomized trial of acetyl-L-carnitine (SWOG S0715). *J Natl Cancer Inst* 2018;110(6): dxx259.
- 15 Hotta N, Kawamori R, Atsumi Y, Baba M, Kishikawa H, Nakamura J, Oikawa S, Yamada N, Yasuda H, Shigeta Y; ADCT Study Group. Stratified analyses for selecting appropriate target patients with diabetic peripheral neuropathy for long-term treatment with an aldose reductase inhibitor, epalrestat. *Diabet Med*. 2008 Jul;25(7):818-25. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02490.x. PubMed PMID: 18644069; PubMed Central PMCID: PMC2613255.
- 20 Hsu WC, Chiu SY, Yen AM, Chen LS, Fann CY, Liao CS, Chen HH. Somatic neuropathy is an independent predictor of all- and diabetes-related mortality in type 2 diabetic patients: a population-based 5-year follow-up study (KCIS No. 29). *Eur J Neurol*. 2012;19(9):1192-8. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03659.x. PubMed PMID: 22288507.
- 25 Huang JS, Wu CL, Fan CW, Chen WH, Yeh KY, Chang PH. Intravenous glutamine appears to reduce the severity of symptomatic platinum-induced neuropathy: a prospective randomized study. *J Chemother*. 2015;27(4):235-40. doi:10.1179/1973947815Y.0000000011. PubMed PMID: 25800685.
- 30 Jasti, D. B., Mallipeddi, S., Apparao, A., Vengamma, B., Sivakumar, V., & Kolli, S. (2017). A clinical and electrophysiological study of peripheral neuropathies in predialysis chronic kidney disease patients and relation of severity of peripheral neuropathy with degree of renal failure. *Journal of neurosciences in rural practice*, 8(4), 516.
- 35 Joint Task Force of the EFNS and the PNS European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society—first revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010; 15: 185-195.
- 40 Jordan B, Jahn F, Beckmann J, Unverzagt S, Müller-Tidow C, Jordan K. Calcium and Magnesium Infusions for the Prevention of Oxaliplatin-Induced Peripheral Neurotoxicity: A Systematic Review. *Oncology*. 2016;90(6):299-306. doi:10.1159/000445977. PubMed PMID: 27169552.
- 45 Kähler P, Grevstad B, Almdal T, Gluud C, Wetterslev J, Lund SS, Vaag A, Hemmingsen B. Targeting intensive versus conventional glycaemic control for type 1 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised clinical trials. *BMJ Open*. 2014 ;4(8):e004806. doi: 10.1136/bmjopen-2014-004806. PubMed PMID: 25138801; PubMed Central PMCID: PMC4139659.
- 50 Kececi H, Degirmenci Y. Hormone replacement therapy in hypothyroidism and nerve conduction study. *Neurophysiol Clin* 2006; 36:79.
- Koike H, Iijima M, Mori K, Hattori N, Ito H, Hirayama M, Sobue G. Postgastrectomy polyneuropathy with thiamine deficiency is identical to beriberi neuropathy. *Nutrition*. 2004;20(11-12):961-6. PubMed PMID: 15561484.

- Koike H, Iijima M, Sugiura M, Mori K, Hattori N, Ito H, Hirayama M, Sobue G. Alcoholic neuropathy is clinicopathologically distinct from thiamine-deficiency neuropathy. *Ann Neurol*. 2003;54(1):19-29. PubMed PMID: 12838517.
- 5 Koike H, Misu K, Hattori N, Ito S, Ichimura M, Ito H, Hirayama M, Nagamatsu M, Sasaki I, Sobue G. Postgastrectomy polyneuropathy with thiamine deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Sep;71(3):357-62. PubMed PMID: 11511711; PubMed Central PMCID: PMC1737557.
- 10 Koike H, Takahashi M, Ohyama K, Hashimoto R, Kawagashira Y, et al. Clinicopathologic features of folate-deficiency neuropathy. *Neurology* 2015;84:10:1026-33. Leal AD, Qin R, Atherton PJ, Haluska P, Behrens RJ, Tiber CH, Watanaboonyakhet P, Weiss M, Adams PT, Dockter TJ, Loprinzi CL; Alliance for Clinical Trials in Oncology. North Central Cancer Treatment Group/Alliance trial N08CA-the use of glutathione for prevention of paclitaxel/carboplatin-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cancer*. 2014;120(12):1890-7. doi: 10.1002/cncr.28654. PubMed PMID: 24619793; PubMed Central PMCID: PMC4047184.
- 15 Koike, H., Ito, S., Morozumi, S., Kawagashira, Y., Iijima, M., Hattori, & Sobue, G. (2008). Rapidly developing weakness mimicking Guillain-Barré syndrome in beriberi neuropathy: Two case reports. *Nutrition*, 24(7-8), 776-780.
- 20 Kumar N. *Nutrients and Neurology*. Continuum (Minneapolis, Minn). 2017 Jun;23(3, Neurology of Systemic Disease):822-861. doi: 10.1212/01.CON.0000520630.69195.90. Review. PubMed PMID: 28570331.
- 25 De Leeuw, I., Engelen, W., De Block, C., & Van Gaal, L. (2004). Long term magnesium supplementation influences favourably the natural evolution of neuropathy in Mg-depleted type 1 diabetic patients (T1dm). *Magnesium research*, 17(2), 109-114.
- Look AHEAD Research Group. Effects of a long-term lifestyle modification programme on peripheral neuropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: the Look AHEAD study. *Diabetologia*. 2017 Jun;60(6):980-988. doi: 10.1007/s00125-017-4253-z. Epub 2017 Mar 27. PubMed PMID: 28349174; PubMed Central PMCID: PMC5423967.
- 30 Lunn MP, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Oct 4;10:CD002827.
- 35 Mambelli, E., Barrella, M., Facchini, M. G., Mancini, E., Sicuso, C., Bainotti, S., ... & Santoro, A. (2012). The prevalence of peripheral neuropathy in hemodialysis patients. *Clinical nephrology*, 77(6), 468-475.
- Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R; DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2014;37(1):31-8. doi: 10.2337/dc13-2114. PubMed PMID: 24356595; PubMed Central PMCID: PMC3868000.
- 40 Mellion M, Gilchrist JM, De La Monte S. Alcohol-related peripheral neuropathy: nutritional, toxic or both?. *Muscle Nerve* 2011; 43 (3): 309-316
- Miltenburg NC, Boogerd W. Chemotherapy-induced neuropathy: A comprehensive survey. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(7):872-82. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.04.004. PubMed PMID: 24830939.
- 45 Mostacci B, Liguori R, Cicero AF. Nutraceutical Approach to Peripheral Neuropathies: Evidence from Clinical Trials. *Curr Drug Metab*. 2018;19(5):460-468. doi: 10.2174/1389200218666171031145419. PubMed PMID: 29086681.
- 50 Nardin, R. A., Amick, A. N., & Raynor, E. M. (2007). Vitamin B12 and methylmalonic acid levels in patients presenting with polyneuropathy. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 36(4), 532-535.

- Nebuchennykh, M., Løseth, S., & Mellgren, S. I. (2010). Aspects of peripheral nerve involvement in patients with treated hypothyroidism. *European journal of neurology*, 17(1), 67-72.
- 5 Nielsen SF, Nordestgaard BG. Statin use before diabetes diagnosis and risk of microvascular disease: a nationwide nested matched study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Nov;2(11):894-900. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70173-1. Epub 2014 Sep 9. PubMed PMID: 25217178.
- 10 Peters, T. J., Kotowicz, J., Nyka, W., Kozubski, W., Kuznetsov, V., Vanderbist, F., ... & Coffiner, M. (2006). Treatment of alcoholic polyneuropathy with vitamin B complex: a randomised controlled trial. *Alcohol and alcoholism*, 41(6), 636-642.
- Polydefkis, M., Arezzo, J., Nash, M., Bril, V., Shaibani, A., Gordon, R. J., ... & Jaruga, Z. (2015). Safety and efficacy of ranirestat in patients with mild-to-moderate diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 20(4), 363-371.
- 15 Ramchandren S. Charcot-Marie-Tooth Disease and Other Genetic Polyneuropathies. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2017 Oct;23(5, Peripheral Nerve and Motor Neuron Disorders):1360-1377. doi: 10.1212/CON.0000000000000529. PubMed PMID:28968366.
- 20 Raputova J, Srotova I, Vlckova E, Sommer C, Üçeyler N, Birklein F, Rittner HL, Rebhorn C, Adamova B, Kovalova I, Kralickova Nekvapilova E, Forer L, Belobradkova J, Olsovsky J, Weber P, Dusek L, Jarkovsky J, Bednarik J. Sensory phenotype and risk factors for painful diabetic neuropathy: a cross-sectional observational study. *Pain*. 2017 Dec;158(12):2340-2353. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001034. Erratum in: *Pain*. 2018;159(9):1904. PubMed PMID: 28858986; PubMed Central PMCID: PMC5690294.
- 25 Ruggerenti P, Lauria G, Iliev IP, Fassi A, Ilieva AP, Rota S, Chiurciu C, Barlovic DP, Sghirlanzoni A, Lombardi R, Penza P, Cavaletti G, Piatti ML, Frigeni B, Filipponi M, Rubis N, Noris G, Motterlini N, Ene-Iordache B, Gaspari F, Perna A, Zaletel J, Bossi A, Dodesini AR, Trevisan R, Remuzzi G; DEMAND Study Investigators. Effects of manidipine and delapril in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the delapril and manidipine for nephroprotection in diabetes (DEMAND) randomized clinical trial. *Hypertension*. 2011 Nov;58(5):776-83. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.174474. Epub 2011 Sep 19. PubMed PMID: 21931073.
- 30 Said G. Uremic neuropathy. *Handb Clin Neurol* 2013;115:607-12. Satoh J, Kohara N, Sekiguchi K, Yamaguchi Y. Effect of Ranirestat on Sensory and Motor Nerve Function in Japanese Patients with Diabetic Polyneuropathy: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *J Diabetes Res*. 2016;2016:5383797. doi: 10.1155/2016/5383797. Epub 2016 Jan 10. PubMed PMID: 26881251; PubMed Central PMCID: PMC4736957.
- 35 Saperstein, D. S., Wolfe, G. I., Gronseth, G. S., Nations, S. P., Herbelin, L. L., Bryan, W. W., & Barohn, R. J. (2003). Challenges in the identification of cobalamin-deficiency polyneuropathy. *Archives of neurology*, 60(9), 1296-1301
- 40 Schloss JM, Colosimo M, Airey C, Masci P, Linnane AW, Vitetta L. A randomised, placebo-controlled trial assessing the efficacy of an oral B group vitamin in preventing the development of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). *Support Care Cancer*. 2017;25(1):195-204. PubMed PMID:27612466.
- 45 Schloss J, Colosimo M, Vitetta L. Herbal medicines and chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN): a critical literature review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017; 57: 1107-1118.
- 50 Sekiguchi K, Kohara N, Baba M, Komori T, Naito Y, Imai T, Satoh J, Yamaguchi Y, Hamatani T; Ranirestat Group. Aldose reductase inhibitor ranirestat significantly improves nerve conduction velocity in diabetic polyneuropathy: A randomized double-blind placebo-

- controlled study in Japan. *J Diabetes Investig.* 2018 Jul 5. doi: 10.1111/jdi.12890. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29975462.
- Sima AA, Calvani M, Mehra M, Amato A; Acetyl-L-Carnitine Study Group. Acetyl-L-carnitine improves pain, nerve regeneration, and vibratory perception in patients with chronic diabetic neuropathy: an analysis of two randomized placebo-controlled trials. *Diabetes Care.* 2005 Jan;28(1):89-94. PubMed PMID: 15616239.
- Solomon, L. R. (2016). Vitamin B12-responsive neuropathies: A case series. *Nutritional neuroscience*, 19(4), 162-168.
- Stracke, H., Gaus, W., Achenbach, U., Federlin, K., & Bretzel, R. G. (2008). Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*, 116(10), 600-605.
- Sun Y, Shu Y, Liu B, Liu P, Wu C, Zheng R, Zhang X, Zhuang Z, Deng Y, Zheng L, Xu Q, Jiang B, Ouyang X, Gao J, Xu N, Li X, Jiang S, Liang C, Yao Y. A prospective study to evaluate the efficacy and safety of oral acetyl-L-carnitine in treatment of chemotherapy induced peripheral neuropathy. *Exp Ther Med* 2016; 12: 4017-4024.
- Tannemaat MR, Datema M, van Dijk JG, Midha R, Malessy MJ. Decompressive Surgery for Diabetic Neuropathy: Waiting for Incontrovertible Proof. *Neurosurgery.* 2016;79(6):783-785. PubMed PMID: 27861415.
- Teliti M, Cogni G, Sacchi L, Dagliati A, Marini S, Tibollo V, De Cata P, Bellazzi R, Chiovato L. Risk factors for the development of micro-vascular complications of type 2 diabetes in a single-centre cohort of patients. *Diab Vasc Dis Res.* 2018;15(5):424-432. doi: 10.1177/1479164118780808. PubMed PMID: 29911415.
- Villegas-Rivera G, Román-Pintos LM, Cardona-Muñoz EG, Arias-Carvajal O, Rodríguez-Carrizalez AD, Troyo-Sanromán R, Pacheco-Moisés FP, Moreno-Ulloa A, Miranda-Díaz AG. Effects of Ezetimibe/Simvastatin and Rosuvastatin on Oxidative Stress in Diabetic Neuropathy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:756294. doi: 10.1155/2015/756294. Epub 2015 Jul 28. PubMed PMID: 26290682; PubMed Central PMCID: PMC4531178.
- Visser NA, Notermans NC, Degen LA, et al. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy and vitamin B6: a controlled population-based study. *J Peripher Nerv Syst* 2014;19 (2): 136-44.
- Vitamin E in Neuroprotection Study (VENUS) Investigators, Hor CP, Fung WY, Ang HA, Lim SC, Kam LY, Sim SW, Lim LH, Choon WY, Wong JW, Ch'ng ASH, Beh KKM, Wee HC, Ong LM, Khan NAK, Sulaiman SAS, Shuaib IL, Bakar A, Yusof Y, Yusof YM, Abu Bakar F, Tang WS, Teh HL, Wahid NA, Saaidin S, Idris N, Yoon CK, Ong HN, Ganapathy JT, Loo CE, Samy MM, Zainal H, Dharan SCS, Ooi BY, Teoh PY, Tye YL, Yeoh CA, Low DW, Looi I, Yuen KH. Efficacy of Oral Mixed Tocotrienols in Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2018;75(4):444-452. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.4609. PubMed PMID: 29379943; PubMed Central PMCID: PMC5885181.
- Wang H, Li L, Qin LL, Song Y Vidal-Alaball J, Liu TH. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;CD004655.
- Warendorf, J., Vrancken, A. F., van Schaik, I. N., Hughes, R. A., & Notermans, N. C. (2017). Drug therapy for chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6).
- Wiersma T, Woutersen-Koch H. NHG standpunt diagnostiek van vitamine-B12-deficientie. *Huisarts en Wetenschap* 2014; 57 (9); 472-5.
- Young P, De Jonghe P, Stögbauer F, Butterfass-Bahloul T. Treatment for Charcot-Marie-Tooth disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD006052. doi: 10.1002/14651858.CD006052.pub2. PubMed PMID:18254090.

- Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, Boulton AJ, Vinik AI, Freeman R, Samigullin R, Tritschler H, Munzel U, Maus J, Schütte K, Dyck PJ. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care*. 2011 Sep;34(9):2054-60. doi: 10.2337/dc11-0503. Epub 2011 Jul 20. PubMed PMID: 21775755; PubMed Central PMCID: PMC3161301.
- Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, Shaw JE. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes. *Handb Clin Neurol*. 2014;126:3-22. doi:10.1016/B978-0-444-53480-4.00001-1. Review. PubMed PMID: 25410210.
- Zimmerman C, Atherton PJ, Pachman D, Seisler D, Wagner-Johnston N, Dakhil S, Lafky JM, Qin R, Grothey A, Loprinzi CL. MC11C4: a pilot randomized, placebo-controlled, double-blind study of venlafaxine to prevent oxaliplatin-induced neuropathy. *Support Care Cancer*. 2016;24(3):1071-8. doi:10.1007/s00520-015-2876-5. Epub 2015 Aug 8. PubMed PMID: 26248652; PubMed Central PMCID: PMC4939800.
- Zirpoli GR, McCann SE, Sucheston-Campbell LE, Hershman DL, Ciupak G, Davis W, Unger JM, Moore HCF, Stewart JA, Isaacs C, Hobday TJ, Salim M, Hortobagyi GN, Gralow JR, Budd GT, Albain KS, Ambrosone CB. Supplement Use and Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in a Cooperative Group Trial (S0221): The DELCaP Study. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(12). doi:10.1093/jnci/djx098. PubMed PMID: 29546345; PubMed Central PMCID: PMC6075365.

6.2 Pijn- en revalidatiebehandeling

Inleiding

Naast de behandeling van een mogelijke onderliggende oorzaak bestaat de behandeling van polyneuropathie vooral uit het verlichten van de symptomen (met name pijn) en revalidatie. In deze module wordt ingegaan op de indicatie en verwijzing voor revalidatiebehandeling en op de behandeling van pijn.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse voor deze vraag uitgevoerd. Er is gebruik gemaakt van bij de werkgroep bekende literatuur, van de Zorgstandaard chronische pijn 2017 en van externe expertise.

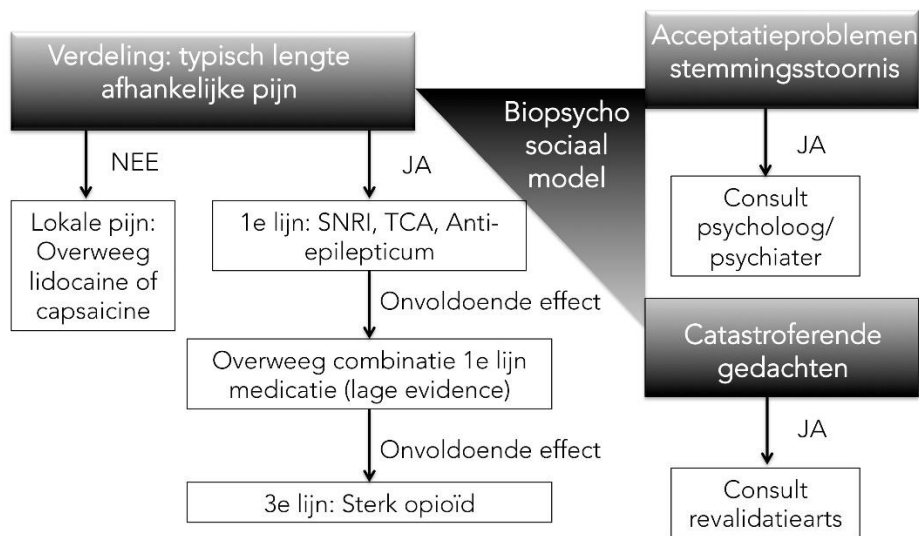
Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht.

Overwegingen

Behandeling van neuropathische pijn

Voor het behandelen van chronische neuropathische pijn wordt uitgegaan van het biopsychosociale model (zie figuur 1) en wordt gewerkt volgens de zorgstandaard chronische pijn (integrale, multidisciplinaire aanpak volgens stepped care principe) (Zorgstandaard chronische pijn 2017). Na het stellen van de diagnose en voor het starten van de behandeling is het essentieel om te werken aan het verwachtingsmanagement samen met de patiënt (tools hiervoor worden verderop in het document besproken).



Figuur 6.1. Behandeling volgens het biopsychosociale model

Bron: Zorgstandaard chronische pijn, 2017. Afkortingen: SNRI: serotonine-noradrenalin reuptake inhibitors; TCA: tricyclische antidepressiva.

Naast lichamelijke factoren kunnen ook psychologische, socio-economische en culturele factoren de pijnbeleving en het voortbestaan van de pijn beïnvloeden. Om de behandeling voor de individuele patiënt te optimaliseren is een multidisciplinaire benadering conform het bio-psycho-sociale model noodzakelijk (Abdulla, 2013).

Medicamenteuze behandeling

Het effect van medicamenteuze behandeling is beperkt: minder dan 50% van de patiënten zal maximaal 50% pijnvermindering ervaren (Attal, 2010; Finnerup, 2015). Voor de medicamenteuze behandeling van neuropathische pijn zijn er drie typen middelen beschikbaar: antidepressiva (serotonine-noradrenalin reuptake inhibitors (SNRIs) en tricyclische antidepressiva (TCAs)), anti-epileptica (gabapentine en pregabaline) en opioïden.

Eerstelijnmiddelen: antidepressiva of anti-epileptica

De eerstelijnskeuzes zijn antidepressiva (TCA of SNRI) of anti-epileptica (gabapentine of pregabaline). Welk middel er als eerste middel gestart wordt is met name afhankelijk van de mogelijke interacties en bijwerkingen (zie figuur 2). Voorts kan de number-needed-to-treat meegenomen worden in de overweging (Finnerup, 2015; zie tabel 1). Start de behandeling met een lage dosering, en bouw de dosis geleidelijk op, op geleide van het effect en de bijwerkingen.

Indien dit onvoldoende is, kan worden gekozen voor een combinatie van middelen (figuur 7.1)

De eerstelijns medicamenteuze behandeling kan zowel door de huisarts als door de neuroloog worden opgestart. Als de huisarts de medicamenteuze behandeling op zich neemt, wordt wel geadviseerd dat de neuroloog een behandelplan meegeeft voor de huisarts.

Tweedelijns: combinatie van middelen

Indien de eerstelijnsbehandeling onvoldoende is en starten van opioïden wordt overwogen, dient patiënt te worden verwezen naar een chronische-pijnpoli.

Conceptrichtlijn Polyneuropathie

Commentaarfase november 2018

Derdelijn: opioïden

Indien de antidepressiva en anti-epileptica niet toereikend zijn kan overwogen worden om te starten met langwerkende opioïden. Gezien de problemen op langere termijn (gewenning, morbiditeit en mortaliteit) wordt geadviseerd om dit alleen in gespecialiseerde centra voor te schrijven en continu bewust te zijn van de mogelijke (ernstige) nadelen (Labianca, 2012; Christie, 2008; Chou, 2015). Kortwerkende opioïden dienen te worden vermeden en patiënten moeten door de voorschrijver opgevolgd worden zolang ze opioïden gebruiken.

Een dosisequivalent vanaf 90 mg morfine is geassocieerd met verhoogde kans op mortaliteit (Garg, 2017) en dient daarom voor de indicatie chronisch neuropathische pijn niet overschreden te worden (dit staat gelijk aan een equivalent van bijvoorbeeld fentanylpleister 50 microgram per uur en oxycodon 2dd 40mg). Wanneer een patiënt geen effect heeft van een lage dosering opioïden, dan is de verwachting dat deze ook geen effect heeft van hogere doseringen.

Lokale behandeling

Indien lokale pijn overweeg TENS/capsaïcine/lidocainezalf.

De evidence hiervoor is laag, echter de kans op complicaties/bijwerkingen is ook laag.

Tabel 6.1 NNT (50% pijnreductie) neuropathische pijnstilling *Bron: Finnerup, 2015*

Middel	Number-needed-to-treat	Voor- en nadelen
TCA	3.6	Voorzichtigheid is geboden bij glaucoom, orthostase, ECG-afwijkingen zoals AV-geleidingsstoornissen en QT-verlenging, recent myocardinfarct, nierfunctiestoornissen, leverfunctiestoornissen, suïcidale gedachten, gebruik van andere antidepressiva en leeftijd > 65 jaar. Verhoogd risico op valincidenten.
SNRI (duloxetine of venlafaxine)	6.4	Contra-indicaties zijn ernstige nierfunctiestoornissen, leverfunctiestoornissen, ongecontroleerde hypertensie. Voorzichtig met combinatie andere antidepressiva en tramadol, en met middelen die de bloedstolling verminderen.
gabapentine	7.2	Voordeel: weinig interacties, geen invloed op leverenzymen. Pas op met oedeem in benen. Kan angst verminderen, maar soms ook verergeren. Soms myoclonieën.
pregabaline	7.7	
Zwakke opioïden	4.7	Relatief veel bijwerkingen, matig effect. Veel interacties, onder andere met antidepressiva.
Sterke opioïden	4.3	In principe te vermijden bij chronische niet-maligne pijn; indien dit wordt overwogen, verwijs patiënt naar een centrum met ervaring. Uitleg aan patiënt bijwerkingen op lange termijn: verslaving, depressie, osteoporose, erectiestoornissen, allodynie; bij hogere doseringen verhoogde kans op mortaliteit.

Behandelprincipes

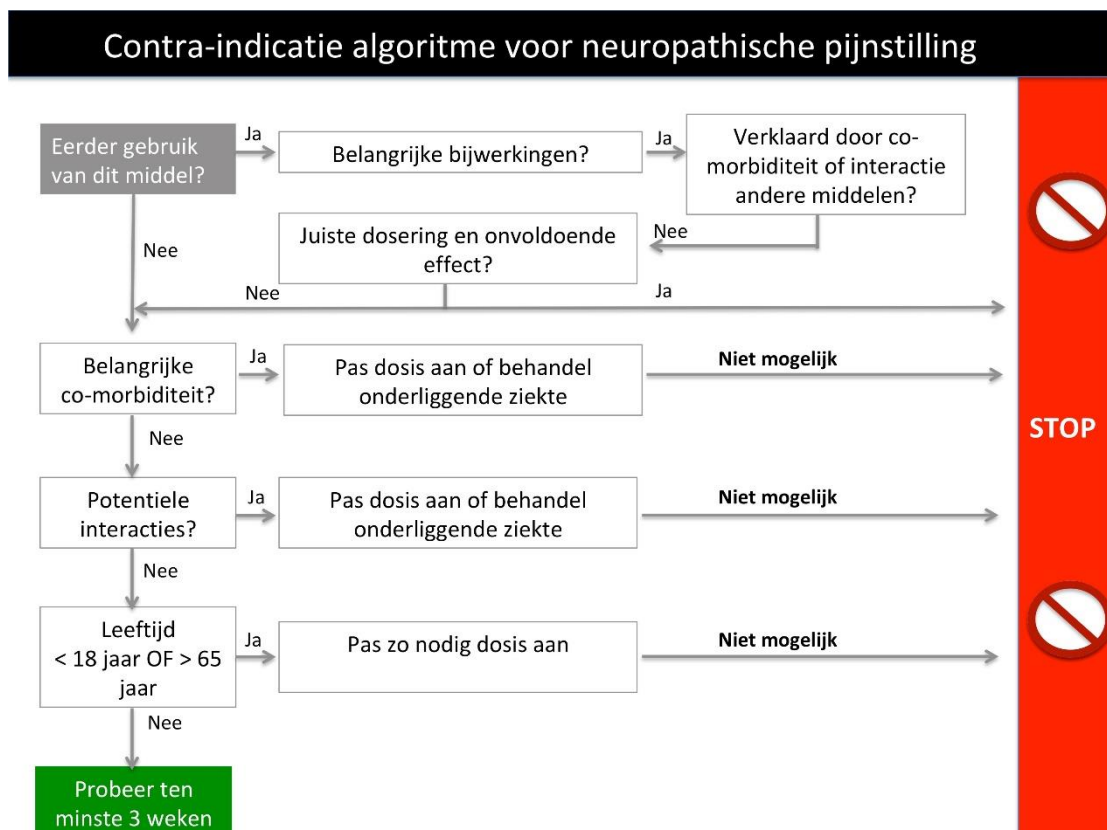
- Start met lage doseringen, bijvoorbeeld Amitriptyline 10 mg, bij Duloxetine 30mg, Pregabaline 2dd75 mg, Gabapentine 3dd100mg.

Conceptrichtlijn Polyneuropathie

Commentaarfase november 2018

- Streef een gemiddelde pijnscore (NRS) <4 na en vraag of de pijn te accepteren is. Volledig pijnvrij is meestal niet haalbaar (voorlichting).
 - Vervolg de patiënt met behulp van de NRS-score, bijvoorbeeld 1 keer per 2-3 weken, waarbij medicatie stapsgewijs getitreerd of gewijzigd wordt.
- 5 • Vraag structureel naar bijwerkingen.

De behandeling kan men als niet-effectief beschouwen indien het middel meerdere malen is opgehoogd, en voldoende lang is geprobeerd in adequate dosering (minimaal 6 weken).



Figuur 6.2 Algoritme voor neuropathische pijnstilling op basis van contra-indicaties

Bron: Brouwer, B. A., de Greef, B. T. A., Hoeijmakers, J. G. J., Geerts, M., van Kleef, M., Merckies, I. S. J., & Faber, C. G. (2015). Neuropathic Pain due to Small Fiber Neuropathy in Aging: Current Management and Future Prospects. *Drugs & Aging*, 32(8), 611–621.

Bij patiënten ouder dan 65 jaar dienen tricyclische antidepressiva in principe te worden vermeden, vanwege het risico op bijwerkingen/complicaties (ritmestoornissen, sufheid, hypotensie met verhoogd valrisico, cognitieve effecten, anticholinergische bijwerkingen (American Geriatrics Society, 2009). Wees alert op comorbiditeit zoals lever- en nierfunctiestoornissen en cardiale aandoeningen.

Niet-medicamenteuze behandelingen

Verwijzing psychiater:

Indien verdenking op stemmingsstoornis en/of tekenen van suïcidaliteit.

Bruikbare screeningstool: Hospital Anxiety and Depression scale (HADS)

Indicaties voor verwijzing: Score 11 of hoger op de depressie- of angst-subschaal (<http://www.meetinstrumentenzorg.nl>)

Verwijzing naar revalidatiearts:

Conceptrichtlijn Polyneuropathie

Commentaarfase november 2018

Indien patiënt catastroferende gedachten heeft over de pijn en patiënt doelen kan formuleren ten aanzien van onder andere werkhervatting/ activiteiten/ participatie.
Bruikbare screeningstool: Pain Catastrophizing Scale (PCS)
(<http://www.meetinstrumentenzorg.nl>)

5 Indicaties voor verwijzing naar revalidatiearts: Score 31 of hoger (PCS)

Verwijzing naar gespecialiseerd fysiotherapeut:

Indien angst voor bewegen een rol speelt, kan Graded activity en Graded Exposure behandeling zinvol zijn. Dit kan via een gespecialiseerd fysiotherapeut of via de
10 revalidatiearts

Verwijzing naar psycholoog:

Indicaties: acceptatieproblematiek of relatieproblemen (veranderde rolpatronen, etc.)

15 Verwijzing naar pijnteam

Indien eerstelijns middelen onvoldoende effect hebben en opioïden overwogen worden.
Indien er een indicatie is voor neuromodulatie (pijnlijke diabetische polyneuropathie met overwegend pijn in de benen)

20 **Verwachtingsmanagement**

Voordat de behandeling gestart wordt, moet er aandacht besteed worden aan het verwachtingsmanagement van de patiënt en educatie over de verschillende behandelopties, waarbij de verschillende aspecten worden uitgelegd aan de hand van figuur 3. Ook dit kan via de huisarts plaatsvinden, mits de goede informatie aan de huisarts wordt verstrekt.

25

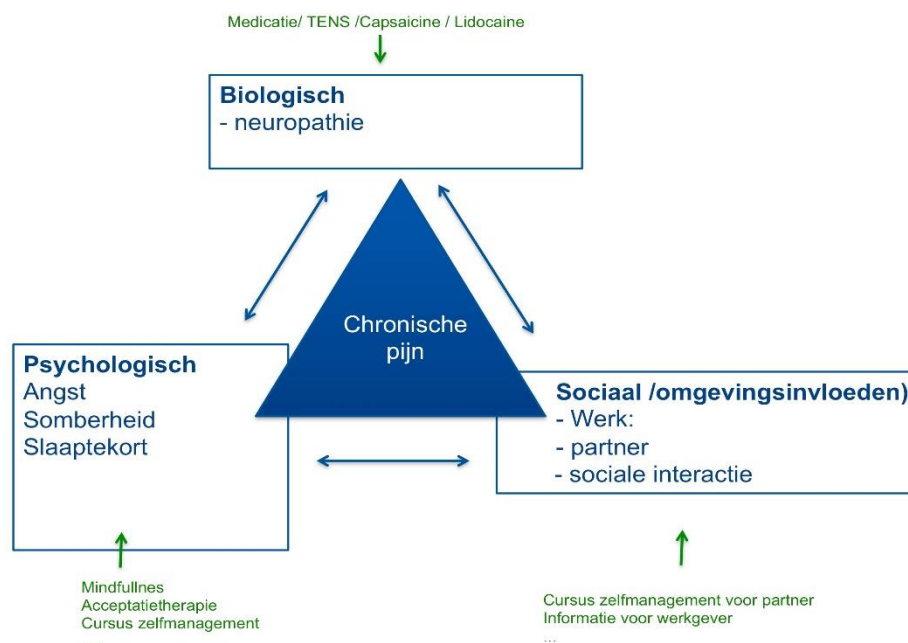
Aan bod moet in elk geval komen:

- dat minder dan 50% van de patiënten meer dan 50% pijnreductie ervaart door medicamenteuze behandeling;
- dat chronische pijn een multifactorieel probleem is (biopsychosociaal) en dat deze factoren elkaar beïnvloeden;
- dat voor de individuele patiënt verschillende factoren invloed kunnen hebben op de pijnervaring, met hierbij aandacht voor eigen rol en zelfmanagement;
- de mogelijkheden tot neuropathische pijnstilling met medicatieschema (met mogelijke risico's en voordelen per medicatie voor deze individuele patiënt.

35

Handige links om aan de patiënt mee te geven:

www.spieracademie.nl (e-learning: omgaan met pijn), de themapagina
<https://www.spierziekten.nl/themas/pijn/> of www.retrainpain.org.



Figuur 6.3 Instrument voor educatie en shared-decision making bij patiënten met chronische neuropathische pijn.

Bron: Brigitte Brouwer, neuroloog, Maastricht UMC+. Omdat chronische pijn veel impact heeft op de kwaliteit van leven en de medische behandeling vaak onvoldoende blijkt, is het van belang tijdig diagnostiek en behandeling in te zetten op basis van het biopsychosociale pijnmodel. Vanaf de start van het behandelproces moet hierbij het bevorderen en begeleiden van zelfmanagement dienen als rode draad (Zorgstandaard Chronische pijn, 2017). Uitleg die hierbij aan de patiënt gegeven kan worden: De somatische (=lichamelijke) oorzaak, in dit geval de neuropathische pijn is (mogelijk) de bron van de pijn. De pijn kan invloed hebben op de andere factoren, waardoor bijvoorbeeld stemmingsproblemen en/of slaapstoornissen ontstaan (psychische factoren). Vaak is er ook sprake van isolatie van vrienden en familie, of op het werk. Hierbij kan aan de patiënt worden gevraagd wat deze wel of niet herkent. Zo kunnen ook de sterke factoren van de patiënt en omgeving genoemd worden en kan de patiënt zelf aangeven wat belangrijke factoren zijn waaraan hij/zij zelf een bijdrage aan kan leveren. Hiermee kan het schema individueel ingevuld worden met voor de patiënt belangrijke positieve en negatieve factoren. In het groen worden per factor mogelijke behandelingen beschreven.

Revalidatiebehandeling bij polyneuropathieën

Indien patiënten met een polyneuropathie problemen ervaren die invloed hebben op de participatie in de maatschappij, op autonomie en op het zelfstandig functioneren, dan kan revalidatiezorg geïndiceerd zijn. Bijvoorbeeld bij balans- en valproblemen, omgaan met vermoeidheid en pijn en/of problemen met het lopen of als gevolg van toenemende spierzwakte. De revalidatiearts kan naast directe adviezen en het voorschrijven van hulpmiddelen zoals orthesen, ook een revalidatieteam inschakelen en aansturen en chronische pijn begeleiden. De eisen die aan het revalidatie behandelaanbod worden gesteld bij polyneuropathieën wordt enerzijds bepaald door de veelheid van problemen op de verschillende functionele domeinen die hieronder zijn beschreven en de ernst van de problematiek per domein. Tevens wordt dit bepaald door het al dan niet aanwezig zijn (en de ernst en complexiteit) van de multi-orgaansysteemproblematiek (multimorbiditeit) zoals hart-/longproblemen, maag-/darmproblemen, slik-/spraakstoornissen, vitale functies en

andere somatische problemen. Daarnaast speelt de mate van progressie van de spierziekte een rol en de te verwachten problematiek als gevolg van de spierziekte.

Functionele domeinen:

- 5 * Medische problematiek (orgaanproblemen)* Mobiliteit
- * Communicatie
- * Persoonlijke verzorging
- * Dagbesteding
- * Cognitie en psychosociale aspecten
- 10 * Relaties

Patiënten met enkelvoudige lichte problematiek kunnen verwezen worden naar therapeuten in de eerste lijn. Patiënten die lichte tot matig complexe problemen ervaren als gevolg van een polyneuropathie wordt geadviseerd de revalidatiearts met kennis van neuromusculaire aandoeningen te consulteren. Indien matig complexe tot ernstige problemen zich voordoen kunnen overige disciplines worden ingeschakeld zoals de fysiotherapeut, ergotherapeut, logopedist, maatschappelijk werker, psycholoog etc. Meer informatie: <https://revalidatiegeneeskunde.nl/behandelkaders>.

20 Verscheidene revalidatie-instellingen beschikken over een multidisciplinair spierziektorevalidatieteam met expertise in de behandeling en begeleiding van patiënten met een spierziekte. Voor advies en met vragen over polyneuropathieën rondom problemen in het dagelijks leven als gevolg van een polyneuropathie kunt u contact opnemen met de spierziektorevalidatieteams. Zie www.spierziekten.nl/zorgwijzer voor de adressen.

25

Aanbeveling

Revalidatie

- Verwijs patiënten met enkelvoudige lichte problematiek naar therapeuten in de eerste lijn.
- 30 • Verwijs patiënten met licht tot matig complexe problemen naar een revalidatiearts met kennis van neuromusculaire aandoeningen.

Pijnbehandeling

- 35 • Ga voor de behandeling van chronische pijn bij polyneuropathie uit van het biopsychosociale model, en besteed daarbij ook aandacht aan het verwachtingsmanagement. Zie ook Zorgstandaard Chronisch pijn.
- Volg voor medicamenteuze behandeling van chronische pijn bij polyneuropathie de pijnladder zoals aangegeven in dit hoofdstuk. Wees terughoudend met voorschrijven met (langwerkende) opioïden.
- 40 • Overweeg op indicatie om patiënten te verwijzen naar de revalidatiearts.
- Overweeg op indicatie om patiënten te verwijzen naar de psychiater.

Literatuur

- Abdulla A, Adams N, Bone M, et al. Guidance on the management of pain in older people. Age Ageing 2013;42 Suppl 1:i1-57.
- 45 American Geriatrics Society Panel on the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. Pain Med 2009;10:1062-83.
- Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol 2010;17:1113-e88.
- 50

- Christie MJ. Cellular neuroadaptations to chronic opioids: tolerance, withdrawal and addiction. Br J Pharmacol 2008;154:384-96.
- Chou R, Turner JA, Devine EB, et al. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. Ann Intern Med 2015;162:276-86.
- 5 Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Neurology 2015.
- Garg RK, Fulton-Kehoe D, Franklin GM. Patterns of Opioid Use and Risk of Opioid Overdose Death Among Medicaid Patients. Med Care 2017;55:661-8.
- 10 Jensen TS, Madsen CS, Finnerup NB. Pharmacology and treatment of neuropathic pains. Current opinion in neurology 2009;22:467-74.
- Labianca R, Sarzi-Puttini P, Zuccaro SM, Cherubino P, Vellucci R, Fornasari D. Adverse effects associated with non-opioid and opioid treatment in patients with chronic pain. Clin Drug Investig 2012;32 Suppl 1:53-63.
- 15 Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen (VRA):
<https://revalidatiegeneeskunde.nl/behandelkaders>.
 Zorgstandaard chronische pijn. 2017. (Beoordeeld op 3 januari 2018, 2018,
http://www.dutchpainsociety.nl/index.php?page=zorgstandaard_chronische_pijn.)

20 Bijlagen module 6 Behandeling

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling	Module
Behandeling	NVN	2019	2024	5	NVN	Nieuwe inzichten/richtlijnen	Behandeling

Implementatie

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1 tot 3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
1 ^e	1-3 jaar	Geen	Geen	Geen	Geen	NVN	-
2 ^e	1-3 jaar	Geen	Geen	Geen	Geen	NVN	

25

1 Naam van de module

2 Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

3 Maximaal na vijf jaar

- 4 regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft
- 5 Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Module 7 Dunnevezelneuropathie

Uitgangsvraag

5 Hoe dient het diagnostisch traject van patiënten die verdacht worden dunnevezelneuropathie eruit te zien?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- 10
1. Wat zijn de meest voorkomende klachten en symptomen bij dunnevezel-neuropathie?
 2. Welke diagnostische testen zijn beschikbaar voor het stellen van de diagnose dunnevezelneuropathie?
 3. Welke onderliggende aandoeningen zijn geassocieerd met dunnevezelneuropathie?

Inleiding

15 Dunnevezelneuropathie is geen zeldzame aandoening: een minimum incidentie van 12 per 100.000 inwoners per jaar (gemeten tussen 2010 en 2011) en een minimum prevalentie van 53 per 100.000 personen werd gevonden in een epidemiologische studie in Zuid-Nederland (Peters, 2013). De aandoening kan ook voorkomen bij kinderen, maar wordt daar mogelijk minder goed herkend.

20 Dunnevezelneuropathie heeft een grote impact op de kwaliteit van leven (Bakkers, 2014). Daarnaast zijn de kosten van chronische neuropathische pijn hoog, en gerelateerd aan de ernst van de pijn (Hlubocky, 2010; Schaefer, 2014a; Schaefer, 2014b).

25 Met dunnevezelneuropathie wordt een geïsoleerde dunnevezelneuropathie bedoeld, wat betekent dat er geen betrokkenheid is van dikke zenuwvezels. Als dat wel het geval is, is er sprake van een polyneuropathie. Bij een polyneuropathie kunnen ook dunne zenuwvezels zijn betrokken, wat kan blijken uit bijvoorbeeld pijnklachten (zoals bij pijnlijke diabetische polyneuropathie). Indien er al sprake is van een (dikke zenuwvezel) polyneuropathie (afwezige reflexen, spierzwakte, afwijkend zenuwgeleidingsonderzoek) voegt onderzoek naar intra-epidermale zenuwvezeldichtheid niets meer toe, aangezien dit de diagnose of het

30 beleid niet meer zal veranderen. Daarom is zenuwgeleidingsonderzoek de eerste stap bij verdenking op een dunnevezelneuropathie. Bij een geïsoleerde dunnevezelneuropathie is zenuwgeleidingsonderzoek niet afwijkend.

35 Een echte gouden standaard voor het stellen van de diagnose dunnevezelneuropathie ontbreekt, hoewel het huidbiopt vaak wordt beschouwd als een surrogaat gouden standaard. Volgens de huidige internationale criteria wordt de diagnose gesteld op basis van het klinische beeld in combinatie met een verlaagde intra-epidermale zenuwvezeldichtheid in het huidbiopt, of een typisch klinisch beeld (zien onder) en een afwijkend temperatuurdrempelonderzoek en afwijkend QSART (de laatste is in Nederland vrijwel niet beschikbaar) (CONCEPT meeting 2018, publicatie in voorbereiding) (Hansson, 40 2007; Cazzato, 2017).

Zoeken en selecteren

45 Voor deze vraag is geen systematische literatuuranalyse verricht. Wel is een literatuursearch uitgevoerd naar de volgende vragen:

- Wat is de waarde van diverse diagnostische testen bij het vaststellen van dunne vezel?
- Welk laboratoriumonderzoek is geïndiceerd bij dunnevezelneuropathie om onderliggende aandoeningen op te sporen?

50 Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 6 maart 2018 met relevante zoektermen gezocht naar artikelen vanaf 2005 over de diagnostiek van dunnevezelneuropathie. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 354 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: 1. Patiënten met een verdenking op dunnevezelneuropathie; 2. diagnostische testen; 3. diagnostische waarde: sensitiviteit en specificiteit. Deze studies zijn aangevuld met achtergrondartikelen welke reeds bij de werkgroep bekend waren.

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht.

Overwegingen

1. Wat zijn de meest voorkomende klachten en symptomen bij dunnevezelneuropathie?

Dunnevezelneuropathie is een perifere neuropathie waarbij overwegend de dun-gemyeliniseerde A δ -vezels en ongemyeliniseerde C-vezels zijn aangedaan. De aandoening leidt tot neuropathische pijn en autonome disfunctie (tabel 1). Het beloop is meestal langzaam progressief, maar soms kunnen de klachten ook subacuut ontstaan (Devigili, 2008).

Tabel 7.1 Symptomen van dunnevezelneuropathie

Sensibel	Autonoom
Pijn (brandend, prikkelend, schietend)	Sicca klachten (droge ogen, droge mond)
Allodynie	Accommodatiestoornissen
Hyperalgesie	Hyper- of hypohidrosis
Verminderde temperatuurzin	Mictiestoornissen
Verminderde pijnzin	Impotentie/ejaculatiestoornissen
Jeuk	Gastroparese
	Diarree of obstipatie
	Opvliegers
	Orthostatische klachten
	Palpaties (hartkloppingen)

Er bestaat een klinische verdenking op dunnevezelneuropathie wanneer er sprake is van pijn, vaak brandend of schietend van karakter, met daarbij tekenen van disfunctie van de dunne zenuwvezels: verminderde pijnzin (pinprick), allodynie en/of hyperalgesie (Devigili, 2008; Cazzato, 2017; Blackmore, 2017). Bij een geïsoleerde of pure dunnevezelneuropathie zijn er geen tekenen van disfunctie van dikke zenuwvezels (normale kracht, coördinatie, vibratiezin, fijne tast, positie- en bewegingszin, peesrekkingsreflexen, zenuwgeleidingsonderzoek). De sensibele klachten komen meestal tot uiting in een lengte-afhankelijk patroon. Vlekkerige patronen met betrokkenheid van de romp en het gelaat zijn echter ook beschreven (Gemignani, 2010; Gorson, 2008). Daarnaast komen vaak autonome klachten voor (tabel 1). Soms kan ook erythermalgie worden gezien, een rode tot paarse verkleuring van de handen en/of voeten, die gepaard gaat met hevige brandende pijn. Erythermalgie kan secundair zijn aan andere aandoeningen (zoals trombocytose), maar kan ook een uiting zijn van dunnevezelneuropathie, soms op basis van een onderliggende natriumkanaalmutatie (Hoeijmakers, 2015). Bij het uitvragen van de symptomen kan gebruik worden gemaakt van de gevalideerde Small Fiber Neuropathy Symptom Inventory Questionnaire (SFN-SIQ), waarin de belangrijkste klachten van dunnevezelneuropathie aan bod komen (Brouwer, 2015).

Conceptrichtlijn Polyneuropathie

Commentaarfase november 2018

2. Welke diagnostische testen zijn beschikbaar voor het stellen van de diagnose dunnevezelneuropathie?

5 Kwantificeren van dunne zenuwvezels

Huidbiopt

Het aantal intra-epidermale vezels kan worden gekwantificeerd met een huidbiopt ter plaatse van de enkel, op basis van leeftijds- en geslachtsafhankelijke normaalwaardes (Bakkers, 2009; Lauria, 2010a). De intra-epidermale zenuwvezeldichtheid neemt af met de leeftijd en verschilt tussen mannen en vrouwen. De telling van de intra-epidermale zenuwvezels is zeer goed reproduceerbaar (Lauria, 2015), heeft een hoge specificiteit en een redelijke sensitiviteit (Devigili, 2008; Bakkers, 2009; Hlubocky, 2010; Saperstein, 2013). De diagnostische waarde van het huidbiopt bij patiënten met dunnevezelneuropathie is in een richtlijn van de Peripheral Nerve Society beschreven (Lauria, 2010b).

15

Cornea confocale microscopie

In vivo cornea confocale microscopie (CCM) is een techniek die zich de laatste jaren heeft ontwikkeld en die inmiddels wordt toegepast bij verschillende oogheelkundige en neurologische aandoeningen. CCM is een niet-invasieve test, waarmee verschillende microstructuren van de cornea, waaronder de sub-basale zenuwplexus, in beeld kunnen worden gebracht. Vaak wordt gebruik gemaakt van een semi-automatische foto-analyse om de sub-basale zenuwdichtheid te bepalen, wat zeer arbeidsintensief is. Inmiddels zijn ook automatische analysemethoden ontwikkeld, waarbij helaas ook onderlinge verschillen bestaan.

25 Er zijn normaalwaarden gepubliceerd, waarbij een afname van zenuwdichtheid wordt gezien bij toenemende leeftijd (Tavakoli, 2015).

Afname van cornea zenuwdichtheid is vooral aangetoond bij diabetische neuropathie, maar ook bij andere neuropathieën zoals Charcot-Marie-Tooth type 1A, hereditaire sensore en autonome neuropathie, immuungemedieerde neuropathie, de ziekte van Fabry en chemotherapie-geïnduceerde neuropathie (Tavakoli, 2010). Het feit dat bij verschillende oogheelkundige, neurologische of systemische aandoeningen een afname van cornea zenuwvezeldichtheid is gevonden, heeft geleid tot veel discussie over de specificiteit van de test.

35 Een voordeel van de cornea confocale microscopie ten opzichte van het huidbiopt is dat het een non-invasieve methode betreft. De waarde van de test bij de diagnose dunnevezelneuropathie is nog onzeker.

Onderzoeken van de functie van de dunne zenuwvezels

Temperatuurdrempelonderzoek

40 Quantitative sensory testing (QST) is een onderzoek van sensibele functies, waarbij stimuli van verschillende sterkte worden gebruikt (threshold en suprathreshold stimuli, bijvoorbeeld mechanisch, druk, vibratie, koude, warmte, hitte, koude-pijn en hitte-pijn). Met QST kunnen ook zogenaamde gain-of-function fenomenen worden getest, zoals allodynie en hyperalgesie.

45 QST kan een bruikbare test zijn bij de diagnose van dunnevezelneuropathie (Devigili, 2008; Hoitsma, 2003; Hoeijmakers, 2012). Verschillende studies hebben een relatie gevonden tussen intra-epidermale zenuwvezeldichtheid en warmte- en koudedrempels, maar de correlatie met specifieke modaliteiten is onduidelijk (Devigili, 2008; Lauria, 2010b). Ook zijn er een aantal studies die op basis van specifieke patronen bij QST bepaalde fenotypes hebben onderscheiden (Vollert, 2017).

50

QST heeft echter ook een aantal nadelen. Voor een betrouwbaar resultaat van het onderzoek moet de patiënt alert en coöperatief zijn. De test is niet specifiek voor aandoeningen van het perifere zenuwstelsel; dit betekent dat ook bij aandoeningen van het centraal zenuwstelsel (zoals herseninfarct, multiple sclerose) een afwijkend QST kan voorkomen. Met QST kan de schade in het somatosensore systeem niet worden gelokaliseerd (Maier, 2010), en de test kan beïnvloed worden door verschillende andere factoren (Yarnitsky, 1994a; Shy, 2003).

Er bestaan consensuscriteria van de International Association for the Study of Pain (IASP) voor het gebruik en de interpretatie van QST in de klinische praktijk (Backonja, 2013). De IASP benadrukt de noodzaak van een gestandaardiseerd protocol, training van staf en het gebruik van normaalwaarden. Voor temperatuurdrempelonderzoek worden doorgaans twee methoden (de methode van levels en de methode van limits) gebruikt, waarbij er een voorkeur is voor de methode van levels, aangezien er daarbij geen afhankelijkheid is van de snelheid van temperatuurverandering (Pertovaara, 1996; Yarnitsky, 1991), en deze methode ook kan worden gebruikt bij kinderen en personen met een mentale beperking (Yarnitsky, 1991; Defrin, 2004). De reproduceerbaarheid van de levelsmethode is vergelijkbaar of beter dan de methode van limits (Yarnitsky, 1994b; Kemler, 2000; Claus, 1990). Het is gebleken dat het combineren van bilaterale warmte- en koude drempels aan handen en voeten bepaald met de 'method of levels' tot de hoogste sensitiviteit en specificiteit leidt (Bakkers, 2015). QST moet worden gebruikt in relatie tot de klinische context en samen met andere testen (Hansson, 2007).

Evoked potentials

Nociceptieve evoked potentials zijn ontwikkeld als testen die onafhankelijk zijn van aandacht en medewerking van de patiënt, en zouden daarom meer objectieve methoden zijn om de geleidingseigenschappen van de dunne zenuwvezels te onderzoeken (Casanova-Molla, 2011; Le Pera, 2002). Bij de laser-evoked potentials (LEPs) en de contact heat-evoked potentials (CHEPs) worden selectief de A δ - en de C-vezels geactiveerd. Afwijkende LEPs kunnen voorkomen bij afwijkingen op ieder niveau in de pijn-temperatuur-pathway, inclusief de perifere zenuwen, plexus, zenuwwortels, ruggenmerg of hersenstam (Cruccu, 2008). LEPs kunnen weliswaar een bijdrage leveren aan de diagnose sensibele neuropathie, maar door het gebrek aan localiserend vermogen is de test hooguit een ondersteuning voor de diagnose.

Er zijn normaalwaarden beschreven van de CHEPs, waarbij duidelijk werd dat niet bij alle gezonde proefpersonen CHEPs kunnen worden opgewekt (Lagerburg, 2014). Of verdere technische aanpassingen in bijvoorbeeld basistemperatuur en aantal stimuli de testresultaten kunnen verbeteren, dient nog verder onderzocht te worden (Lagerburg, 2014).

Pain-related evoked potentials (PREPs) kunnen worden opgewekt door transcutane elektrische stimulatie boven de pijndrempel, waarbij de oppervlakkige nociceptieve A δ -vezels worden geactiveerd (Katsarava, 2006). Bij intra-epidermale elektrische stimulatie zouden selectief de A δ -vezels worden gestimuleerd. Deze A δ -selectiviteit kan echter verdwijnen bij stimulus-intensiteiten in de nociceptieve range, wat de klinische toepasbaarheid van de methode beperkt (Mouraux, 2010). Tenslotte bestaat nog de intra-epidermale elektrische stimulatie (IES) waarmee functionele veranderingen in A δ - en C-vezels bij dunnevezelneuropathie kunnen worden aangetoond (Katsarava, 2006; Inui, 2012; Kodaira, 2014).

Skin wrinkling test

Een gemakkelijk uitvoerbare techniek is de skin wrinkling test om de sympathische zenuwvezelfuncties van handen en voeten te onderzoeken. De skin wrinkling test is

Conceptrichtlijn Polyneuropathie
Commentaarfase november 2018

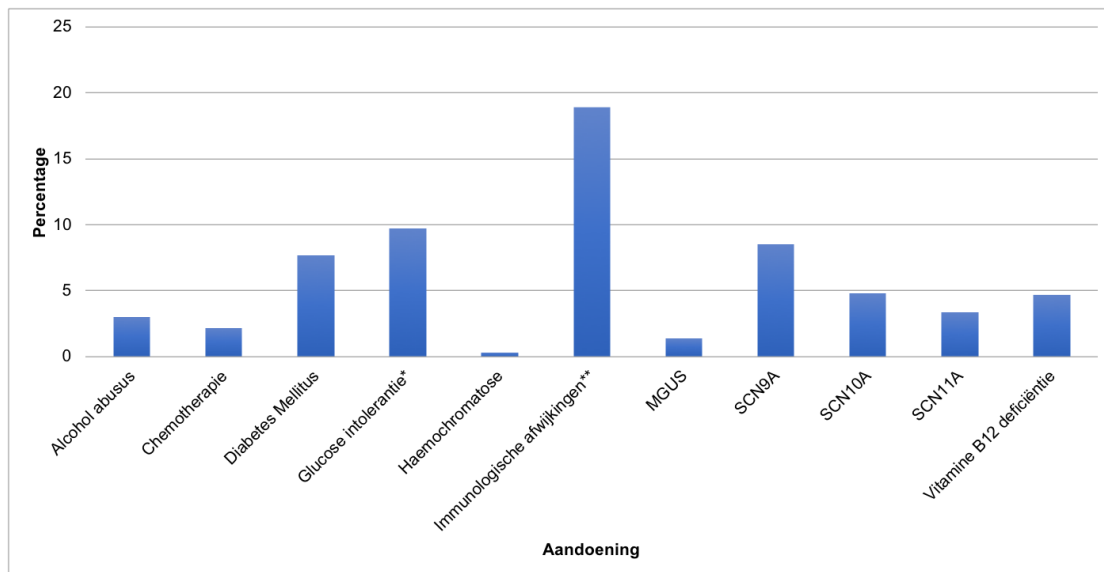
gebaseerd op het gegeven dat activatie van de sympathische zenuwvezels in de huid van de vingertoppen tot vasoconstrictie van de vaten leidt, met als gevolg een negatieve druk van het onderliggende weefsel waardoor er rimpels ontstaan (Wilder-Smith, 2015). Zowel onderdompeling in water als applicatie van EMLA (eutectic mixture of local anesthetics) crème zijn een trigger voor deze activatie. Op dit moment wordt de rimpeling van de vingertoppen gegradeerd op een vijf-puntsschaal (Teoh, 2008). Deze gradering is echter subjectief, er zijn nog geen betrouwbare en reproduceerbare normaalwaarden beschikbaar en in de huidige vorm is de interobserver-betrouwbaarheid erg laag (expert opinion). Voor het stellen van de diagnose dunnevezelneuropathie is de test in zijn huidige vorm daarom niet bruikbaar.

Sudoscan

De elektrochemische geleiding (ESC), gemeten met de Sudoscan is een eenvoudige, snelle en niet-invasieve kwantitatieve test die de C-vezel postganglionaire sympathische functie meet van zweetklieren van de handpalmen en voetzolen. De handen en voeten worden geplaatst op een grote plaaielektrode, waarna via een laag voltage op de elektrodes aan chloride stroom door de zweetklieren wordt geïnduceerd. De meeste studies over de Sudoscan werden verricht bij diabetische neuropathie, hoewel ook inconsistente associaties tussen autonome functies en ESC werden beschreven (Ang, 2017). Er is één studie verricht bij 81 patiënten met DVN (waarvan 4 patiënten een gemengde dikke- en dunnevezelneuropathie hadden). In deze studie was de ESC van de voeten verminderd bij patiënten met een verminderde intra-epidermale zenuwvezeldichtheid (IENFD), en bleek er tevens een correlatie te zijn tussen de ESC en de IENFD (Novak, 2016). De waarde van de Sudoscan als een diagnostische test voor dunnevezelneuropathie is nog niet onderzocht.

3. Welke onderliggende aandoeningen zijn geassocieerd met dunnevezelneuropathie?

Verschillende aandoeningen worden in de literatuur geassocieerd met dunnevezelneuropathie, echter een causaal verband is niet altijd duidelijk. Er kan onderscheid worden gemaakt tussen metabole aandoeningen, immuun-gemedieerde ziekten, infecties, toxische middelen, medicatie en erfelijke aandoeningen (Devigili, 2008; Peters, 2013; Cazzato, 2017). In een recente studie werd in een cohort van 921 patiënten met dunnevezelneuropathie een onderliggende aandoening gevonden bij 433 patiënten (47%) (de Greef, 2018). In de standaard diagnostiek was laboratoriumonderzoek voor de volgende aandoeningen opgenomen: diabetes mellitus, glucose intolerantie, hypercholesterolemie, leverfalen, nierinsufficiëntie, schildklierlijden, vitamine B1 en B12 deficiëntie, vitamine B6 intoxicatie, Coeliakie, morbus Sjögren, overige auto-immuunaandoeningen (positieve ANA, ANCA of verhoogd Soluble Interleukine-2 receptor), monoclonale gammopathie van onbekende significantie (MGUS), ziekte van Lyme, HIV, de ziekte van Fabry en natriumkanaalmutaties. Daarnaast werd in de anamnese gevraagd naar alcoholgebruik, het gebruik van toxische medicatie en de aanwezigheid van andere onderliggende aandoeningen, zoals een maligniteit of hemochromatose. Bij 175 patiënten (19%) was sprake van immunologische aandoeningen, waaronder sarcoïdose (3%), ziekte van Sjögren (1.3%), coeliakie (0.5%), andere auto-immuun aandoeningen (8.8%) en niet-specifieke immunologische laboratorium afwijkingen (6.1%). Bij 8 patiënten was er sprake van twee of meer immunologische aandoeningen. De andere geassocieerde aandoeningen waren natriumkanaal-mutaties (*SCN9A* (8,5%), *SCN10A* (4,8%), en *SCN11A* (3,4%)), diabetes mellitus (7,7%), gestoorde glucosetolerantie (9,7%), vitamine-B12-deficiëntie (4,7%), alcohol-abusus (3,0%), chemotherapie (2,2%), MGUS (1,4%), en hemochromatose (0,3%).



Figuur 7.1. Prevalentie van mogelijke onderliggende aandoeningen bij patiënten met dunnevezelneuropathie (n=921) (Figuur aangepast uit de Greef, 2018).

* Glucose intolerantie is bij 493 patiënten getest.

** Immunologische afwijkingen: sarcoïdose, Sjogren's disease, coeliakie, andere auto-immuunaandoeningen, en afwijkende immunologische laboratorische bevindingen (antinucleaire antistoffen, anti-neutrofiële cytoplasmatische antilichamen, soluble interleukin-2 receptor, anti-tissue transglutaminase en anti-Extractable Nuclear Antigen antilichamen).

MGUS: monoclonal gammopathy of undetermined significance; SCN: sodium voltage-gated channels

Bij 696 patiënten (75.6%) was er geen onderliggende aandoening bekend ten tijde van de verwijzing. In de groep patiënten die al wel bekend waren met één of meer onderliggende aandoeningen ten tijde van de verwijzing (n=225, werden afwijkingen gevonden: afwijkende immunologische laboratorium bevindingen (5,8%), varianten in *SCN9A* (4,9%), *SCN10A* (5,8%), en *SCN11A* (3,1%), gestoorde glucosetolerantie (11,4%) en diabetes mellitus (2,7%). In totaal werden bij 60 patiënten (26,7%) uit deze groep aanvullende onderliggende aandoeningen gevonden. Screening voor immunologische aandoeningen zonder specifieke klachten is in het algemeen weinig specifiek. Gezien de zeer lage prevalentie van coeliakie is besloten om niet routinematig hiernaar te screenen. Uit recent onderzoek bij uveitis en huid sarcoïdose blijkt interleukin-2 receptor iets sensitiever en specifischer dan angiotensine convertering enzyme (ACE) (Groen-Hakan, 2017). Daarentegen is de bepaling van interleukin-2 receptor niet overal beschikbaar en veel duurder dan bepaling van ACE. Het is daarom te overwegen om interleukin-2 receptor te bepalen bij lokale beschikbaarheid of bij gebruik van ACE-remmers. Een gering verhoogde waarde van beide bepalingen is niet specifiek. Bij 725 patiënten die zich presenteerden met enkel klachten van een dunnevezelneuropathie werd nooit de ziekte van Fabry aangetoond (de Greef, 2016). Waarschijnlijk is bij volwassenen met de ziekte van Fabry een dunnevezelneuropathie slechts zelden de eerste klinische uiting. Cardiaal lijden of renale betrokkenheid zal eerder gezien worden. In de literatuur zijn aanwijzingen dat kinderen met de ziekte van Fabry zich juist wel als eerste kunnen presenteren met het klinisch beeld van een dunnevezelneuropathie.

Aanbevelingen

Overweeg de diagnose dunnevezelneuropathie indien er sprake is van een typisch klinisch beeld, bestaande uit de combinatie van de volgende drie aspecten:

- neuropathische pijn (brandend, prikkelend, schietend), doorgaans in een lengte-afhankelijke verdeling;

- andere sensibele verschijnselen van disfunctie van de dunne zenuwvezels (verminderde pijnzin (pinprick), allodynie en/of hyperalgesie);
- normale functie van de dikke zenuwvezels (kracht, reflexen, vibratiezin, zenuwgeleidingsonderzoek).

5

Autonome stoornissen kunnen hierbij voorkomen.

Verricht bij verdenking op dunnevezelneuropathie als eerste zenuwgeleidingsonderzoek. Indien dit afwijkend is, is er sprake van een polyneuropathie (met mogelijk tevens betrokkenheid van dunne zenuwvezels); verdere diagnostiek naar dunnevezelneuropathie heeft in dat geval geen toegevoegde waarde.

10

Kwantitatieve testen

- Overweeg om bij patiënten met een duidelijke klinische verdenking op een dunnevezelneuropathie een huidbiopt voor bepaling van de intra-epidermale zenuwvezeldichtheid te (laten) verrichten. Dit is op dit moment de best onderzochte en meest betrouwbare test voor het stellen van de zekere diagnose dunnevezelneuropathie (in combinatie met het klinisch beeld). Een normaal huidbiopt sluit de diagnose niet uit.
- Verricht geen corneaconfocale microscopie.

15

20

Functionele testen

- Verricht alleen een temperatuurdrempelonderzoek (QST) bij patiënten met een typisch klinisch beeld van dunnevezelneuropathie (neuropathische pijn, lengte-afhankelijke verdeling, verminderde pijnzin, allodynie en/of hyperalgesia); een afwijkend QST ondersteunt de diagnose dunnevezelneuropathie, hiermee kan hooguit een waarschijnlijkheidsdiagnose dunnevezelneuropathie worden gesteld.
- Verricht geen nociceptieve evoked potentials, skin wrinkling test en sudoscan.

25

Zet bij patiënten met een vastgestelde dunnevezelneuropathie, indien nog niet verricht, minimaal aanvullend onderzoek in naar auto-immuunziekten (ANA, ENA, SoliL2 of ACE, afhankelijk van lokale beschikbaarheid en gebruik van ACE-remmers), diabetes mellitus en vitamine B12 deficiëntie; dit geldt ook voor patiënten die al bekend zijn met een mogelijke onderliggende aandoening. Overweeg DNA-onderzoek naar natriumkanaalmutaties bij patiënten met de diagnose DVN.

30

35

Literatuur

- Ang L, Jaiswal M, Callaghan B, Raffel D, M BB, Pop-Busui R. Sudomotor dysfunction as a measure of small fiber neuropathy in type 1 diabetes. Auton Neurosci 2017;205:87-92.
- Backonja MM, Attal N, Baron R, et al. Value of quantitative sensory testing in neurological and pain disorders: NeuPSIG consensus. Pain 2013;154:1807-19.
- Bakkers M, Faber CG, Hoeijmakers JG, Lauria G, Merkies IS. Small fibers, large impact: quality of life in small-fiber neuropathy. Muscle & nerve 2014;49:329-36.
- Bakkers M, Merkies IS, Lauria G, et al. Intraepidermal nerve fiber density and its application in sarcoidosis. Neurology 2009;73:1142-8.
- Bakkers M, Faber CG, Reulen JP, Hoeijmakers JG, Vanhoutte EK, Merkies IS. Optimizing temperature threshold testing in small-fiber neuropathy. Muscle & nerve 2015;51:870-6.
- Blackmore D, Siddiqi ZA. Diagnostic Criteria for Small Fiber Neuropathy. J Clin Neuromuscul Dis 2017;18:125-31.
- Brouwer BA, Bakkers M, Hoeijmakers JG, Faber CG, Merkies IS. Improving assessment in small fiber neuropathy. J Peripher Nerv Syst 2015;20:333-40.

40

45

50

- Casanova-Molla J, Grau-Junyent JM, Morales M, Valls-Sole J. On the relationship between nociceptive evoked potentials and intraepidermal nerve fiber density in painful sensory polyneuropathies. *Pain* 2011;152:410-8.
- Cazzato D, Lauria G. Small fibre neuropathy. *Current Opinion in Neurology* 2017;30:490-9.
- 5 Claus D, Hilz MJ, Neundorfer B. Thermal discrimination thresholds: a comparison of different methods. *Acta neurologica Scandinavica* 1990;81:533-40.
- Cruccu G, Aminoff MJ, Curio G, et al. Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 2008;119:1705-19.
- 10 Defrin R, Pick CG, Peretz C, Carmeli E. A quantitative somatosensory testing of pain threshold in individuals with mental retardation. *Pain* 2004;108:58-66.
- Devigili G, Tugnoli V, Penza P, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain* 2008;131:1912-25.
- Gemignani F, Ferrari G, Vitetta F, Giovanelli M, Macaluso C, Marbini A. Non-length-dependent small fibre neuropathy. Confocal microscopy study of the corneal innervation. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2010;81:731-3.
- 15 Gorson KC, Herrmann DN, Thiagarajan R, et al. Non-length dependent small fibre neuropathy/ganglionopathy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2008;79:163-9.
- Greef BTA de, Hoeijmakers JGJ, Gorissen-Brouwers CML, Geerts M, Faber CG, Merkies ISJ. Associated conditions in small fiber neuropathy - a large cohort study and review of the literature. *Eur J Neurol* 2018;25:348-55.
- 20 Greef BT de, Hoeijmakers JG, Wolters EE, et al. No Fabry Disease in Patients Presenting with Isolated Small Fiber Neuropathy. *PLoS One* 2016;11:e0148316.
- Hansson P, Backonja M, Bouhassira D. Usefulness and limitations of quantitative sensory testing: clinical and research application in neuropathic pain states. *Pain* 2007;129:256-9.
- 25 Groen-Hakan F, Eurelings L, ten Berge JC, van Laar J, Ramakers CRB, Dik WA, Rothova A. Diagnostic Value of Serum-Soluble Interleukin 2 Receptor Levels vs Angiotensin-Converting Enzyme in Patients With Sarcoidosis-Associated Uveitis. *JAMA Ophthalmol*. 2017 Dec 1;135(12):1352-1358. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.4771. PubMed PMID: 29121154.
- 30 Hlubocky A, Wellik K, Ross MA, et al. Skin biopsy for diagnosis of small fiber neuropathy: a critically appraised topic. *Neurologist* 2010;16:61-3.
- Hoeijmakers JG, Faber CG, Lauria G, Merkies IS, Waxman SG. Small-fibre neuropathies--advances in diagnosis, pathophysiology and management. *Nature reviews Neurology* 2012;8:369-79.
- 35 Hoeijmakers JG, Faber CG, Merkies IS, Waxman SG. Painful peripheral neuropathy and sodium channel mutations. *Neurosci Lett* 2015;596:51-9.
- Hoitsma E, Drent M, Verstraete E, et al. Abnormal warm and cold sensation thresholds suggestive of small-fiber neuropathy in sarcoidosis. *Clin Neurophysiol* 2003;114:2326-33.
- 40 Inui K, Kakigi R. Pain perception in humans: use of intraepidermal electrical stimulation. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2012;83:551-6.
- Katsarava Z, Ayzenberg I, Sack F, Limmroth V, Diener HC, Kaube H. A novel method of eliciting pain-related potentials by transcutaneous electrical stimulation. *Headache* 2006;46:1511-7.
- 45 Kemler MA, Reulen JP, van Kleef M, Barendse GA, van den Wildenberg FA, Spaans F. Thermal thresholds in complex regional pain syndrome type I: sensitivity and repeatability of the methods of limits and levels. *Clin Neurophysiol* 2000;111:1561-8.
- 50 Kodaira M, Inui K, Kakigi R. Evaluation of nociceptive Aδ- and C-fiber dysfunction with lidocaine using intraepidermal electrical stimulation. *Clin Neurophysiol* 2014;125:1870-7.
- Lagerburg V, Bakkers M, Bouwhuis A, et al. Contact heat evoked potentials: Normal values and use in small fiber neuropathy. *Muscle & nerve* 2014.
- 55 Lauria G, Bakkers M, Schmitz C, et al. Intraepidermal nerve fiber density at the distal leg: a worldwide normative reference study. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:202-7.

- Lauria G, Dacci P, Lombardi R, et al. Side and time variability of intraepidermal nerve fiber density. *Neurology* 2015;84:2368-71.
- Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 2010;17:903-12, e44-9.
- Le Pera D, Valeriani M, Niddam D, Chen AC, Arendt-Nielsen L. Contact heat evoked potentials to painful and non-painful stimuli: effect of attention towards stimulus properties. *Brain Topogr* 2002;15:115-23.
- Maier C, Baron R, Tölle TR, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *PAIN* 2010;150:439-50.
- Mouraux A, Iannetti GD, Plaghki L. Low intensity intra-epidermal electrical stimulation can activate Aδ-nociceptors selectively. *Pain* 2010;150:199-207.
- Novak P. Electrochemical Skin Conductance Correlates with Skin Nerve Fiber Density. *Front Aging Neurosci* 2016;8:199.
- Pertovaara A, Kaupila T, Hamalainen MM. Influence of skin temperature on heat pain threshold in humans. *Experimental brain research* 1996;107:497-503.
- Peters MJ, Bakkers M, Merkies IS, Hoeijmakers JG, van Raak EP, Faber CG. Incidence and prevalence of small-fiber neuropathy: a survey in the Netherlands. *Neurology* 2013;81:1356-60.
- Saperstein DS, Levine TD, Levine M, Hank N. Usefulness of skin biopsies in the evaluation and management of patients with suspected small fiber neuropathy. *Int J Neurosci* 2013;123:38-41.
- Schaefer C, Mann R, Sadosky A, et al. Health status, function, productivity, and costs among individuals with idiopathic painful peripheral neuropathy with small fiber involvement in the United States: results from a retrospective chart review and cross-sectional survey. *Journal of medical economics* 2014;17:394-407.
- Schaefer C, Sadosky A, Mann R, et al. Pain severity and the economic burden of neuropathic pain in the United States: BEAT Neuropathic Pain Observational Study. *ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR* 2014;6:483-96.
- Shy ME, Frohman EM, So YT, et al. Quantitative sensory testing: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003;60:898-904.
- Tavakoli M, Ferdousi M, Petropoulos IN, et al. Normative values for corneal nerve morphology assessed using corneal confocal microscopy: a multinational normative data set. *Diabetes Care* 2015;38:838-43.
- Tavakoli M, Marshall A, Pitceathly R, et al. Corneal confocal microscopy: a novel means to detect nerve fibre damage in idiopathic small fibre neuropathy. *Exp Neurol* 2010;223:245-50.
- Teoh HL, Chow A, Wilder-Smith EP. Skin wrinkling for diagnosing small fibre neuropathy: comparison with epidermal nerve density and sympathetic skin response. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2008;79:835-7.
- Vollert J, Maier C, Attal N, et al. Stratifying patients with peripheral neuropathic pain based on sensory profiles: algorithm and sample size recommendations. *PAIN* 2017.
- Wilder-Smith EP. Stimulated skin wrinkling as an indicator of limb sympathetic function. *Clin Neurophysiol* 2015;126:10-6.
- Yarnitsky D, Ochoa JL. Warm and cold specific somatosensory systems. Psychophysical thresholds, reaction times and peripheral conduction velocities. *Brain* 1991;114 (Pt 4):1819-26.
- Yarnitsky D, Sprecher E, Tamir A, Zaslansky R, Hemli JA. Variance of sensory threshold measurements: discrimination of feigners from trustworthy performers. *J Neurol Sci* 1994a;125:186-9.
- Yarnitsky D, Sprecher E. Thermal testing: normative data and repeatability for various test algorithms. *J Neurol Sci* 1994b;125:39-45.

Bijlagen module 7 Dunnevezelneuropathie

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regiehouder ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Dunnevezelneuropathie	NVN	2019	2024	5 jaar	NVN	Nieuwe inzichten

5 Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1 tot 3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
1 ^e	1-3 jaar	geen	Geen	Geen	Update kwaliteitsindicator	NVN	-
2 ^e	<2 jaar	Onbekend	Dot zorgproduct/vergoeding	Beperkte mogelijkheden tot huidbiops	Zorgevaluatieonderzoek	NVN,	
3 ^e	1-3 jaar	Onbekend	Geen		Update medical audit	NVN	

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

¹ Naam van de module

² Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	1 exp Small Fiber Neuropathy/ or 'small fiber neuropath*'.ab,ti. or 'small fibre neuropath*'.ab,ti. (686) 2 limit 1 to (yr="2005 -Current" and english language) (555) 3 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (345438) 4 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1731411) 5 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (2924067) 6 2 and 3 (15) 7 2 and 4 (55) 8 2 and 5 (169) 9 6 or 7 or 8 (213) = 213 (202 uniek)	354

Embase (Elsevier)	('small fiber neuropathy'/exp OR 'small fiber neuropath*':ab,ti OR 'small fibre neuropath*':ab,ti) AND [2005-2018]/py AND [english]/lim AND (('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp))) OR (((('small fiber neuropathy'/exp OR 'small fiber neuropath*':ab,ti OR 'small fibre neuropath*':ab,ti) AND [2005-2018]/py) AND (('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it)) OR (((('small fiber neuropathy'/exp OR 'small fiber neuropath*':ab,ti OR 'small fibre neuropath*':ab,ti) AND [2005-2018]/py) AND ('clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (case:ab,ti AND ((control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR (follow:ab,ti AND ((up NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti))) = 245 (242 uniek)	
----------------------	---	--

Module 8 Organisatie van Zorg

Uitgangsvraag

Hoe dient de zorg rondom patiënten met een polyneuropathie te worden georganiseerd?

5

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Welke hulpverleners dienen te zijn betrokken in de verschillende fases van de zorg bij patiënten met een polyneuropathie
2. Wanneer kunnen de expertisecentra voor (zeldzame) polyneuropathieën worden geraadpleegd?
3. Wat is de rol van de patiëntenvereniging voor mensen met een polyneuropathie?

10

Inleiding

In dit hoofdstuk wordt beschreven hoe de zorg rond de patiënt met polyneuropathie optimaal georganiseerd wordt. Patiënten hebben behoefte aan een coördinator van zorg (centrale zorgverlener) per fase. Voor patiënten is het niet altijd duidelijk bij welke hulpverlener ze terecht kunnen. In deze module wordt beschreven wie in welke fase kan bijdragen aan het zorgproces. Er wordt onderscheid gemaakt tussen verworven polyneuropathieën, bijvoorbeeld door diabetes, overmatig alcohol gebruik, medicijnen of vitaminegebrek of CIAP, en zeldzamere polyneuropathieën zoals erfelijke polyneuropathie (HMSN) of inflammatoire polyneuropathieën (CIDP, MMN, vasculitis, MGUS, paraneoplastisch). De richtlijn heeft betrekking op alle patiënten met een subacute en chronische polyneuropathie. Uitgesloten worden patiënten met een acute polyradiculoneuropathie zoals het Guillain-Barré-syndroom. Zie hiervoor de richtlijn Guillain-Barré syndroom (https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/guillain-barre_syndroom). Voor de behandeling van patiënten met polyneuropathie ten gevolge van diabetes mellitus en erfelijke neuropathie wordt verwezen naar de betreffende richtlijnen (richtlijn Pijnlijke diabetische neuropathie: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/pijnlijke_diabetische_neuropathie_pdn/pstartpagina_pijnlijke_diabetische_neuropathie.html en richtlijn Operatieve behandeling bij HMSN: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/operatieve_behandeling_bij_hmsn/operaties_aan_de_voeten_bij_hmsn.html).

15

20

25

30

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse uitgevoerd voor het hoofdstuk organisatie van zorg. De werkgroep heeft dit hoofdstuk van de richtlijn geschreven op basis van consensus.

35

Samenvatting literatuur

Er is geen systematische literatuuranalyse uitgevoerd voor het hoofdstuk organisatie van zorg. De werkgroep heeft dit hoofdstuk van de richtlijn geschreven op basis van consensus.

40

Overwegingen

8.1 Welke hulpverleners zijn betrokken in de verschillende fases van de zorg bij patiënten met een polyneuropathie?

45

Bij de zorg rondom polyneuropathie kunnen verschillende fasen worden benoemd. Afhankelijk van de fase van het zorgproces is er een verschillende hoofdbehandelaar.

Diagnostische fase:

Bij patiënten bekend met diabetes mellitus, chronisch alcoholmisbruik, of behandeling met cytostatica, die klachten ontwikkelen van een sensibele polyneuropathie, wordt vaak geen neuroloog geraadpleegd. De huisarts, internist of oncoloog herkent vaak de klachten van polyneuropathie en stelt de diagnose polyneuropathie.

- 5 Behalve in het geval van bovenstaande uitzondering wordt bij een patiënt met neurologische klachten een consult neurologie geadviseerd.

- 10 Om de diagnose polyneuropathie te kunnen stellen worden anamnese (inclusief familieanamnese), neurologisch onderzoek en zo nodig aanvullend onderzoek verricht door een neuroloog. De neuroloog beoordeelt de eventuele bijkomende andere medische problemen en kan indien nodig doorverwijzen naar andere specialisten zoals de revalidatiearts.

- 15 Bij het ontwikkelen van alarmsymptomen (zie de module Alarmsymptomen) en bij zeldzamere oorzaken van polyneuropathieën wordt geadviseerd om met een expertisecentrum voor neuromusculaire ziekten te overleggen (zie flowdiagram). Bij vragen over het testen van (niet-symptomatische) familieleden of over prenataal onderzoek kan een verwijzing naar de klinisch geneticus plaatsvinden.

Na het stellen van de diagnose – behandelphase:

- 20 • Patiënten bij wie de oorzaak bekend is (zoals diabetes, chronisch alcoholgebruik, of behandeling met cytostatica) kunnen door verschillende zorgverleners behandeld worden. Zie hiervoor ook de module Behandeling en de richtlijn Diabetische polyneuropathie.
- 25 • Patiënten met een (zeldzame) erfelijke of inflammatoire polyneuropathie (HMSN, CIDP, MGUS, MMN) worden meestal meebeoordeeld in een expertisecentrum voor neuromusculaire ziekten. Hierna kan de eigen neuroloog in overleg de controle overnemen.
- 30 • Bij een polyneuropathie met neurologische uitval, waarbij er geen therapeutische medicamenteuze opties zijn, kan de revalidatiearts of andere hulpverlener uit een revalidatieteam met verstand van spierziekten ondersteunen met adviezen ten aanzien van verminderd functioneren en deconditionering als gevolg van de ziekte. In dit team kunnen, conform het “Behandelkader NMA”, afhankelijk van zorgzwaarte verschillende paramedici betrokken zijn, zoals de fysiotherapeut, ergotherapeut, logopedist, diëtist en maatschappelijk werker met kennis en deskundigheid op het gebied van spierziekten. Op indicatie worden overige disciplines met kennis van spierziekten ingeschakeld. Voor meer informatie zie
- 35 <https://revalidatiegeneeskunde.nl/behandelkaders>.
- Bij onderliggend lijden heeft de internist of neuroloog een belangrijke rol.
- Behandeling in een expertisecentrum: zie hoofdstuk 6.2
- 40

8.2 Wanneer is het wenselijk een NMZ-expertisecentrum voor polyneuropathieën te raadplegen?

- 45 Zowel in de diagnostische fase als in de behandelphase kan er door een neuroloog in een algemeen ziekenhuis een beroep gedaan worden op een expertisecentrum voor neuromusculaire ziekten. In het expertisecentrum kan een neuroloog gespecialiseerd in polyneuropathie de diagnose polyneuropathie toetsen, specifieke aanvullende diagnostiek verrichten en behandeling starten of de neuroloog in het algemene ziekenhuis over de behandeling adviseren. Bij patiënten met een moeilijk behandelbare zeldzame
- 50 polyneuropathie vindt de behandeling meestal plaats in een universitair medisch centrum

(UMC)/expertisecentrum voor polyneuropathieën. Deze submodule geeft aanbevelingen wanneer een expertisecentrum kan worden geraadpleegd.

Rol NMZ-expertisecentra voor (zeldzame) polyneuropathieën

- 5 Expertisecentra hebben een toegevoegde waarde naast de algemene dagelijkse zorg die voor iedereen met een chronische ziekte beschikbaar is. In 2015 zijn er expertisecentra benoemd door het ministerie van VWS, die gespecialiseerd zijn in de diagnostiek en behandeling van zeldzame aandoeningen. Voor meerdere (zeldzame) polyneuropathieën zijn expertisecentra toegewezen. Raadpleeg voor adressen: www.spierziekten.nl/zorgwijzer. Het
- 10 principe ‘zorg dichtbij als het kan, veraf als het moet’ vormt het uitgangspunt, waarbij een expertisecentrum de kwaliteit van zorg waarborgt.

Rol van een expertisecentrum in de diagnostische fase

NMZ-algemeen:

- 15 • Patiënten met verdenking op polyneuropathie kunnen voor diagnostiek en voor second opinion terecht bij één NMZ-expertisecentrum in een UMC.*
- patiënten kunnen indien nodig door het expertisecentrum onder controle gehouden of voor controle (terug)verwezen naar de neuroloog uit het verwijzend centrum, de huisarts of de revalidatiearts.
- 20 Diagnosespecifiek**
- Als er een expertisecentrum is voor de specifieke diagnose van de patiënt, dan wordt de patiënt hiervan op de hoogte gesteld. Tevens wordt de patiënt in ieder geval de mogelijkheid geboden om daar voor (eenmalig) consult naar doorverwezen te worden*.

25

Rol van een expertisecentrum in de behandel- en begeleidingsfase

NMZ-algemeen:

- Patiënten met een polyneuropathie met concrete medische zorgvragen of nieuwe neuromusculaire klachten kunnen voor een consult terecht bij één NMZ-expertisecentrum.*
- 30 • Patiënten met een polyneuropathie kunnen zo nodig in overleg met het NMZ-expertisecentrum laagfrequent onder controle blijven bij één NMZ-expertisecentrum (om de 3 tot 5 jaar). Dit is onder meer afhankelijk van de diagnose, het (verwachte) ziektebeloop en behoefte van de patiënt.
- 35 Diagnosespecifiek**
- Als er een expertisecentrum is voor de specifieke diagnose van de patiënt, dan wordt de patiënt hiervan op de hoogte gesteld. Tevens wordt de patiënt in ieder geval de mogelijkheid geboden om daar voor (eenmalig) consult naar doorverwezen te worden.
- 40 • Diverse diagnosespecifieke expertisecentra bieden de patiënt met de desbetreffende diagnose de mogelijkheid om jaarlijks onder controle te blijven. Dit is onder meer afhankelijk van de diagnose, het (verwachte) ziektebeloop en behoefte van de patiënt.

* Patiënten met dunnevezelneuropathie kunnen alleen na overleg met een neuroloog worden doorverwezen.

45 ** De diagnosespecifieke expertisecentra (met informatie over het zorgaanbod) zijn te vinden in de zorgwijzer van Spierziekten Nederland.

8.3 Wat is de rol van de patiëntenverenigingen voor mensen met een polyneuropathie?

- 50 Patiënten kunnen na de diagnose worden gewezen op de patiëntenverenigingen voor polyneuropathieën bijvoorbeeld de Diabetesvereniging Nederland en Spierziekten Nederland.

Deze verenigingen komen op voor patiënten met een polyneuropathie. De patiëntenverenigingen:

- bieden voorlichting, steun en advies aan mensen met een polyneuropathie;
- geven informatie uit voor artsen en andere hulpverleners (brochures);
- 5 • stimuleren een betere kwaliteit van de zorg;
- bevorderen patiëntenparticipatie in onderzoek;
- komen op voor de belangen van mensen met een polyneuropathie;
- organiseren lotgenotenbijeenkomsten en brengen mensen met elkaar in contact;
- stimuleren (inter)nationaal onderzoek.
- 10 • Spierziekten Nederland heeft speciaal voor behandelaars brochures ontwikkeld voor een aantal polyneuropathieën. Er zijn brochures met specifieke informatie voor fysiotherapeuten, huisartsen en bedrijfsartsen.

Nuttige links voor patiënten met een polyneuropathie:

- 15 • Informatie over de diagnose <https://www.spierziekten.nl/>
- Informatie en e-learning over pijn: <https://www.spierziekten.nl/themas/pijn/> en <https://www.spierziekten.nl/thema/de-spieracademie/omgaan-met-pijn/>
- Contactgegevens van hulpverleners met verstand van spierziekten <https://www.spierziekten.nl/zorgwijzer/>

20

Aanbevelingen

Diagnostische fase:

- Bij patiënten bekend met diabetes mellitus, chronisch alcoholmisbruik, of behandeling met cytostatica, die klachten ontwikkelen van een polyneuropathie, is het niet altijd nodig om een neuroloog te raadplegen, omdat de huisarts/internist/oncoloog deze klachten doorgaans herkent en de diagnose polyneuropathie kan stellen.
- Verwijs alle patiënten met verdenking polyneuropathie bij wie geen oorzaak bekend is, naar de neuroloog.
- Verwijs altijd naar een neuroloog indien er twijfel is aan de diagnose polyneuropathie.
- Raadpleeg een expertisecentrum bij alarmsymptomen of zeldzame vormen van een polyneuropathie.

Behandelfase:

- Verwijs patiënten met een inflammatoire polyneuropathie naar een ter zake kundig neuroloog of expertisecentrum voor behandeling.
- Betrek andere (para)medici op indicatie.

Consulteer bij vragen over de diagnose, behandeling of bij complexe problematiek de expertisecentra voor polyneuropathieën. Zie www.spierziekten.nl/zorgwijzer voor adressen.

Wijs de patiënt met een polyneuropathie na diagnose en tijdens behandeling op het bestaan van patiëntenverenigingen voor voorlichting, lotgenotencontact, patiëntenparticipatie in onderzoek en belangenbehartiging.

25 Literatuur

Spierziekten Nederland. Richtlijn Guillain-Barré syndroom, 2011.

https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/guillain-barre_syndroom

Nederlandse Internisten Vereniging. Richtlijn Pijnlijke diabetische neuropathie, 2017

https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/pijnlijke_diabetische_neuropathie_pdn/startpagina_pijnlijke_diabetische_neuropathie.html en

Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen. Richtlijn Operatieve behandeling bij HMSN, 2018:

https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/operatieve_behandeling_bij_hmsn/operaties_aan_de_voeten_bij_hmsn.html).

Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen. Behandelkader neuromusculaire aandoeningen volwassenen, 2013

https://revalidatiegeneeskunde.nl/sites/default/files/attachments/Kwaliteit/Behandelkaders/behandelkader_nma_2013.pdf

15 Bijlagen module 8 Organisatie van Zorg

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regiehouder ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Organisatie van zorg	NVN	2019	2024	5 jaar	NVN	

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1 tot 3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
1 ^e	1-3 jaar	Geen	Geen	Geen	Geen	NVN	-
2 ^e	1-3 jaar	Geen	Geen	Geen	Geen	NVN	-
3 ^e	1-3 jaar	Geen	Geen	Geen	Geen	NVN	-

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende

¹ Naam van de module

² Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

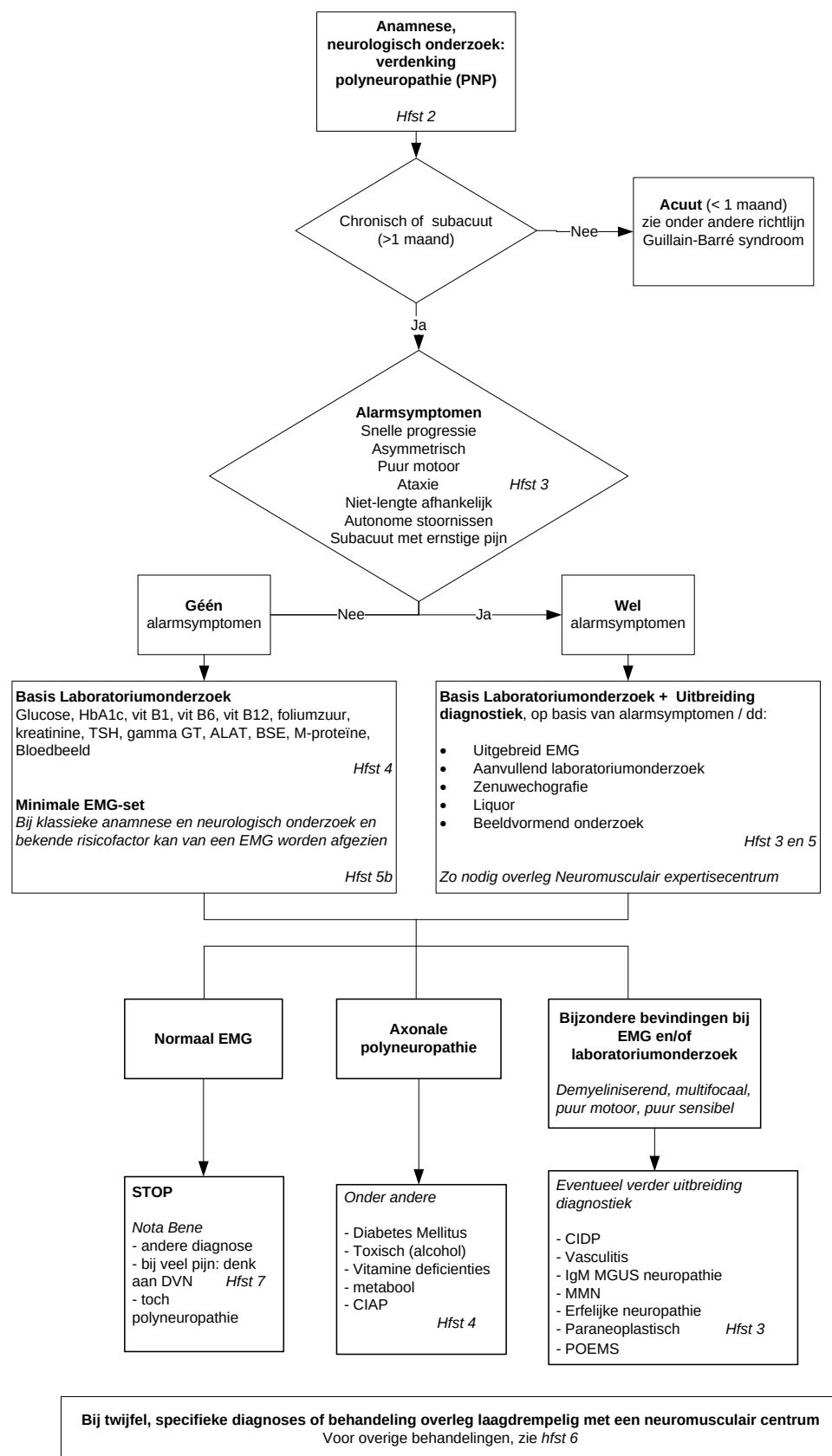
faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, etc.

5 ² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

10 ³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Bijlage 1 Stroomdiagram Diagnostiek Polyneuropathie

Bij alarmsymptomen of diagnostische twijfel overleg laagdrempelig met een neuromusculair expertisecentrum



Bijlage 2 Kennislacunes

Inleiding

- 5 Tijdens de ontwikkeling van de richtlijn Polyneuropathie is systematisch gezocht naar onderzoeksbevindingen die nuttig konden zijn voor het beantwoorden van de uitgangsvragen. Een deel van de uitgangsvragen bleek met het resultaat van deze zoekacties (gedeeltelijk) te beantwoorden, een deel echter niet. Door gebruik te maken van de evidence-based methodiek is duidelijk geworden dat er nog kennislacunes bestaan. Voor sommige geïdentificeerde kennislacunes in dit vakgebied is vervolgonderzoek wenselijk en 10 ook haalbaar, echter voor sommige onderzoeksvragen is het onwaarschijnlijk dat deze worden opgepakt omdat deze bijv. ethisch onhaalbaar zijn, en van sommige onderzoeksvragen is het bekend dat deze reeds worden onderzocht in lopende trials. De werkgroep heeft daarom per module aangegeven op welke vlakken nader onderzoek gewenst is, op welke vlakken het niet voor de hand ligt dat er nader onderzoek zal worden 15 gedaan, en op welke vlakken er sprake is van een lopende studie.

Module 1. Anamnese

1. Wat is de diagnostische nauwkeurigheid van anamnese en neurologisch onderzoek om de diagnose polyneuropathie te stellen bij patiënten verdacht van polyneuropathie die zijn 20 doorverwezen naar de polikliniek neurologie?
2. Wat is de diagnostische nauwkeurigheid van de Erasmus Polyneuropathy Symptom Score (E-PSS) in het vaststellen van de klinische diagnose polyneuropathie bij patiënten verdacht van polyneuropathie die zijn doorverwezen naar de polikliniek neurologie in algemene ziekenhuizen? 25

Module 2. Alarmsymptomen

1. Wat is de diagnostische nauwkeurigheid van alarmsymptomen om uitgebreider aanvullend onderzoek te rechtvaardigen die behandel- of beleidsconsequenties hebben?

30 Module 3. Diagnostiek

1. Wat is de associatie tussen alcoholgebruik en het risico op het ontwikkelen van een polyneuropathie?
2. Zijn er, naast de bekende risicofactoren voor polyneuropathie, meer risicofactoren voor polyneuropathie te onderscheiden?
- 35 3. Wijkt het beloop van patiënten met polyneuropathie en meerdere risicofactoren af van patiënten met één risicofactor voor polyneuropathie?
4. Is het kosteneffectief om aanvullende diagnostiek naar andere bekende risicofactoren te verrichten bij patiënten met een reeds bekende oorzaak voor polyneuropathie?

40 Module 4a. Indicatie EMG

1. Kan op basis van anamnestiche gegevens en bevindingen bij neurologisch onderzoek met voldoende nauwkeurigheid een voorspelling gedaan worden of een patiënt een axonale of demyeliniserende polyneuropathie heeft en wat is de toegevoegde waarde van EMG?

45 Module 4b. Criteria EMG

1. Welke set van geleidingsonderzoek van arm en beenzenuwen heeft de grootste voorspellende waarde voor de diagnose polyneuropathie?

Module 4c. Onderscheid EMG demyeliniserende polyneuropathie

Wat is de diagnostische nauwkeurigheid van de diagnostische criteriastelsels, of van de afzonderlijke elektrodiagnostische criteria, in patiënten met een vermoeden op een verworven inflammatoire polyneuropathie?

5 **Module 5. Identificatie inflammatoire neuropathie met echo**

1. Wat is de diagnostische nauwkeurigheid van zenuwechografie in patiënten met een vermoeden op een verworven inflammatoire polyneuropathie?
2. Welke is de plaats van zenuwechografie in de criteriastelsels voor verworven inflammatoire polyneuropathie?

10

Module 6. Behandeling

1. Wat is het effect van suppletie bij vitaminedeficiëntie op het verdere beloop van de polyneuropathie?

15 **Module 7. Dunnevezelpolyneuropathie**

1. Wat is de diagnostische waarde van verschillende diagnostische testen, zoals corneaconfocale microscopie, skin wrinkling, nociceptieve evoked potentials en Sudoscan voor het stellen van de diagnose dunnevezelneuropathie?
2. Wat is de kosteneffectiviteit van de diagnostiek naar dunnevezelneuropathie?
- 20 3. Wat is een effectieve behandeling van de neuropathische pijn bij dunnevezelneuropathie, zowel medicamenteus als niet-medicamenteus?

Module 8. Organisatie van Zorg

-

25

Bijlage 3 Notulen Invitational Conference richtlijn Polyneuropathie



5

Notulen invitational conference richtlijn Polyneuropathie

Datum 15 februari 2017

10 **Tijd** 18.00 tot 20.00 uur

Locatie Domus Medica, Mercatorlaan 1200, Utrecht (vergadercentrum eerste verdieping)

15 **Aanwezig** C. van Esch (Spierziekten Nederland), A. Horemans (Spierziekten Nederland), B. Sponselee (Spierziekten Nederland), M. Bolster (Spierziekten Nederland), P. Blomvist – Markens (Spierziekten Nederland), Y. van Megen (VIG), L. Oudejans (VIG), W. Janssen (VRA), H. de Vaan (ZiNL), E. Tuyn (ZN), X. Stalpers (NVN), A. Vrancken (NVN), N. Notermans (NVN, voorzitter), M. Pols (Kennisinstituut van Medisch Specialisten), A. Rozeboom (Kennisinstituut van Medisch Specialisten)

20 **Genodigd maar niet aanwezig:** J.M. van den Berg (IGZ), L. Bolten (NVA)

1. Opening

25 N. Notermans opent de vergadering en heet iedereen van harte welkom. Er wordt een voorstelrondje gehouden. IGZ heeft zich afgemeld, maar heeft wel input gegeven op het raamwerk en dit zal later worden besproken. De NVA heeft zich afgemeld en zal reageren op de notulen van deze bijeenkomst.

2. Toelichting doel van de avond en proces richtlijnontwikkeling:

30 A. Rozeboom geeft een presentatie over het proces van richtlijnontwikkeling en de aanleiding van de ontwikkeling van de richtlijn wordt kort toegelicht.

De richtlijn Polyneuropathie zal voor het onderwerp pijn verwijzen naar de richtlijn Diabetische neuropathie en de zorgstandaard Chronische pijn die in het voorjaar van 2017 wordt uitgebracht.

35 De nieuwe richtlijn Polyneuropathie zal als basis dienen om de Medical Audit Polyneuropathie te herzien.

B. Concept-afbakening en inhoudelijke hoofdlijnen

40 De door de werkgroep vooraf opgestelde knelpunten worden plenair besproken.

1 Anamnese en lichamelijk onderzoek

45 De diagnose polyneuropathie is gebaseerd op de anamnese, het lichamelijk onderzoek en het beloop. In vergelijking met de richtlijn uit 2005 is het meenemen van het beloop in de diagnose een nieuw onderwerp. Hiervoor zal in eerste instantie een oriënterende search worden gedaan om daarna aan de hand van de hoeveelheid bruikbare literatuur te besluiten of een systematische literatuuranalyse nodig is. In dit hoofdstuk worden tevens de alarmsymptomen beschreven op basis van expert opinion. Spierziekten Nederland beaamt het

belang van de alarmsymptomen, omdat de ervaring is dat artsen symptomen van polyneuropathie niet altijd herkennen waardoor het (te) veel tijd kost om de diagnose te stellen.

- 5 Tevens geeft de patiëntenvereniging aan dat patiënten met mogelijke polyneuropathie vaak eerst bij een ander specialisme komen dan de neuroloog en signalen worden ook hierbij niet altijd herkend. Deze specialismen moeten goed geïnformeerd worden over deze richtlijn en meer bewustzijn is nodig. Een optie is bijvoorbeeld om in de implementatie een artikel voor hen te publiceren. ZiNL
- 10 geeft aan dat kiesbeter.nl een optie is om deze richtlijn te verspreiden. De richtlijn zal ook gepubliceerd worden op de richtlijndatabase.nl. Op Thuisarts.nl zal in afstemming met Spierziekten Nederland patiënteninformatie worden gepubliceerd.
- 15 Dunne vezel neuropathie zal in deze richtlijn apart worden beschreven.

2 Diagnostiek

- De rol van zenuwgeleidingsonderzoek (EMG) bij polyneuropathie zal worden onderzocht, waarbij gekeken wordt naar de indicatiestelling, de diagnostische waarde en de criteria waaraan een EMG zal moeten voldoen. Hierbij zal er apart gekeken worden naar dunnevezel neuropathie. Op dit moment is de EMG de gouden standaard. Echter, er zijn ook patiënten die klachten hebben en een positieve anamnese, maar geen afwijkingen op het EMG. De werkgroep wil daarom onderzoeken of een EMG daadwerkelijk iets toevoegt aan de diagnose en of bij elke patiënt een EMG gedaan moet worden.
- Het moment van het doen van het onderzoek is belangrijk en dient te worden meegenomen in het beantwoorden van deze vraag. Artsen vinden vaak dat het klinisch beeld voor gaat, terwijl patiënten het vaak belangrijk vinden dat er een bevestiging is met een afwijkend EMG. Hier zit dus een verschil in inzicht in en dat is goed om mee te nemen als aandachtspunt.
- De waarde van aanvullend laboratoriumonderzoek wordt onderzocht. De patiëntenvereniging benadrukt hierbij het belang van de vraag om wel of niet door te gaan met aanvullend onderzoek als er geen afwijking op het EMG te vinden is. Daarnaast hoe om te gaan met atypisch beloop? Wordt het huidbiopt bij deze vraag meegenomen? Bij deze vraag is het van belang om te onderzoeken hoe uitgebreid het aanvullend onderzoek moet worden en wat de doelmatigheid ervan is. Alleen behandelbare oorzaken zullen worden meegenomen. Ook de verwachtingen van de patiënt spelen hierbij mee. Er is nu geen consistentie in wat er wordt aangeboden in de ziekenhuizen en de mate van aanvullend onderzoek is vaak afhankelijk van de neuroloog. Verwachtingsmanagement en gezamenlijke besluitvorming met de patiënt moet in het achterhoofd worden gehouden. Het uiteindelijke resultaat is een stroomdiagram met de diverse diagnostische testen en keuzemomenten.
- De waarde van de verschillende diagnostische testen voor het vaststellen van dunne vezelneuropathie worden apart beschreven. Hierbij is het de vraag zijn alle diagnostische testen wel zinvol en moeten ze tegelijkertijd worden afgenomen? De patiëntenvereniging geeft aan dat de patiënten het prettig vinden als al het onderzoek op één dag kan plaatsvinden. Ook is het hierbij van belang wanneer er verwezen wordt naar expertisecentra.

3 *Behandeling*

- Voor pijn zal worden verwezen naar de richtlijn diabetische neuropathie. VIG geeft aan dat pijn een belangrijk punt is dat patiënten aangeven als symptoom wanneer een arts wordt bezocht. Grünenthal maakt een pijnbestrijdend middel, dat in Amerika geregistreerd is om diabetische neuropathie te behandelen maar wat in Nederland onbekend is. Deze middelen worden niet meegenomen in de richtlijn Polyneuropathie, omdat het om de Nederlandse situatie gaat en er bewijs voor moet worden gevonden in de wetenschappelijke literatuur.
- In de richtlijn zal aandacht worden besteed aan de verwijscriteria naar een pijnteam, want in de pijnteams is expertise beschikbaar. Spierziekten Nederland is het eens met dit aandachtspunt, want patiënten komen wel degelijk bij een pijnteam. Hierbij dient dan de koppeling te worden gemaakt tussen het pijnteam en het expertiseteam van de neurologen. Ook bezoeken patiënten revalidatieartsen waarbij pijn een belangrijke component is. Verwijzingen naar revalidatiecentra en pijnteams worden beschreven in het hoofdstuk Organisatie van Zorg, in afstemming met VSN.
- Voor behandeling wordt geen systematische literatuuranalyse verricht, er zal wel informatie worden beschreven over de invloed van onder andere alcohol en leefstijl op polyneuropathie.

4 *Organisatie van Zorg*

In dit hoofdstuk worden de volgende onderwerpen beschreven: aandachtsgebieden expertisecentra, verwijzingscriteria, revalidatiecentra. Spierziekten Nederland geeft aan dat patiënten, wanneer de diagnose is gesteld en er weinig klachten zijn, worden terugverwezen naar de huisarts. Hierdoor verdwijnen ze uit beeld en komen later weer bij de specialist terecht. Hoe houd je ze in beeld en zorg je ervoor dat ze in het juiste traject blijven? Hierbij kan niet alle verantwoordelijkheid bij de patiënt worden neergelegd. Ook de huisarts dient informatie en kennis te hebben over polyneuropathie.

C. Rondvraag knelpunten

Aan de aanwezigen wordt gevraagd of ze nog knelpunten missen en/of wat voor hen de belangrijkste knelpunten zijn.

ZiNL geeft aan dat het belangrijk is om met andere specialismen samen te werken en afstemming te zoeken met andere richtlijnen.

VIG geeft als tip aan om bij het implementatietraject te denken aan Health Deals, een initiatief vanuit de overheid om zorginnovaties in de praktijk te brengen.

VRA vraagt zich ten eerste af of erfelijke polyneuropathie ook wordt meegenomen. Hier is door de werkgroep nog niet over nagedacht. Ten tweede geeft VRA aan dat ze, naast pijn en revalidatie, de samenwerking en verwijzingscriteria belangrijke knelpunten vinden. De neurologen dienen zich bewust te zijn van de verwijzingscriteria en dat geldt ook voor klinisch genetici. Ten derde vraagt VRA zich af of een prognose uitspraak in de richtlijn wordt meegenomen. Dit is van belang bij de begeleiding en is verschillend per

ziektebeeld. Eventueel heeft Spierziekten Nederland een lijst met revalidatiecentra die gespecialiseerd zijn in polyneuropathie. Revalidatieartsen zijn zich vaak niet bewust van meer complexe polyneuropathie.

5 Het vervolgtraject met de revalidatiearts is van belang en betere samenwerking is nodig.

10 Spierziekten Nederland benadrukt het belang van follow-up na diagnosestelling. Er dient meer aandacht te komen voor de rol van de huisarts hierin en eventuele verwijzing naar Spierziekten Nederland.

15 Spierziekten Nederland mist naast pijn, ook een beschrijving van de symptomen vermoeidheid, jeuk, kou en gevoeligheid voor druk. Dit zal worden beschreven in de anamnese en bij presentatie van dunne vezel. Dit kan uit de literatuur komen als belangrijke symptomen. Naar vermoeidheid zijn bijvoorbeeld wel studies gedaan, maar niet als specifiek symptoom van polyneuropathie.

20 Spierziekten Nederland benoemt symptomen, verwijzingscriteria voor pijn en revalidatie en het uiteindelijke stroomdiagram als de belangrijkste knelpunten.

Voor het stroomdiagram is het van belang dat de patiënt direct in het goede vakje terechtkomt en dat dit ook bij andere specialismen bekend wordt.

25 De VRA geeft aan bereid te zijn mee te denken over de verwijzingscriteria voor de revalidatieartsen.

ZN geeft aan dat de eerste lijn ook niet dient te worden vergeten.

D. Vervolgafspraken

30 De aanwezigen ontvangen een beknopt verslag van de invitational conference met de mogelijkheid om te reageren.

35 De werkgroep stelt een raamwerk van de richtlijn op, mede op basis van de resultaten van de invitational conference. Dit raamwerk wordt toegestuurd aan aanwezige partijen inclusief een korte motivatie.

Alle aanwezige partijen ontvangen de conceptringrichtlijn voor commentaar.

E. Sluiting

40 N. Notermans dankt iedereen voor de input en aanwezigheid en sluit de vergadering om 19.45 uur.