

Herziene Nederlandse richtlijn Polyneuropathie: overzicht van aanbevelingen

Revised Dutch guideline Polyneuropathy: overview of recommendations

dr. A.F.J.E. Vrancken¹, prof. dr. N.C. Notermans¹, namens de Werkgroep richtlijn Polyneuropathie van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie

SAMENVATTING

Polyneuropathie is een van de meest voorkomende neurologische aandoeningen en kent veel onderliggende oorzaken en risicofactoren. De wetenschappelijk onderbouwde richtlijn Polyneuropathie van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie biedt handvatten voor de diagnostiek en behandeling. De richtlijn is voornamelijk bedoeld voor neurologen en revalidatieartsen, maar kan ook bruikbaar zijn voor bijvoorbeeld huisartsen, internisten, geriateren, en physician assistants. In dit artikel worden de belangrijkste aanbevelingen en adviezen uiteengezet.

(TIJDSCHR NEUROL NEUROCHIR 2020;121(4):176-83)

SUMMARY

Polyneuropathy is one of the most prevalent neurological disorders and has many underlying causes and risk factors. The evidence-based guideline Polyneuropathy of the Dutch Neurological Association provides recommendations with regard to diagnosis and treatment. The guideline is primarily intended for neurologists and rehabilitation physicians, but could also be useful to general practitioners, internists, geriatricians, and physician assistants. This article gives an overview of the salient recommendations.

INLEIDING

Polyneuropathie komt veel voor. De prevalentie en incidentie nemen toe met de leeftijd en in Nederland hebben ongeveer 300.000 mensen een polyneuropathie.¹⁻⁴ Polyneuropathie kent veel verschillende oorzaken en risicofactoren. In het licht van nieuwe ontwikkelingen en kennis was herziening nodig van de CBO-richtlijn Polyneuropathie uit 2005. De herziening vond plaats in opdracht van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN). De richtlijn Polyneuropathie is te raadplegen in de richtlijndatabase van de Fe-

deratie Medisch Specialisten (FMS).⁵ In de richtlijn staat ook een beschrijving van de gehanteerde methodologie op basis van het AGREE II-instrument en de GRADE-classificatie. Deze standaardwerkwijze bij de ontwikkeling van richtlijnen binnen de FMS is anders dan in 2005, omdat het AGREE II-instrument toen niet beschikbaar was. De huidige werkwijze hield in dat de werkgroep voor de diverse aspecten van de diagnostiek bij polyneuropathie vraagstellingen formuleerde. Op basis van PICO-zoekstrategieën identificeerde de werkgroep relevante studies en classificeerde de

¹neuroloog, afdeling Neurologie, Hersencentrum UMC Utrecht.

Correspondentie graag richten aan: dr. A.F.J.E. Vrancken, UMC Utrecht, Hersencentrum (F02.230), Postbus 85500, 3508 GA Utrecht, tel.: 088 755 15 46, e-mailadres: a.f.j.e.vrancken@umcutrecht.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: behandeling, diagnostiek, dunnevezelneuropathie, epidemiologie, polyneuropathie, revalidatie, richtlijn, zenuwechografie, zenuwgeleidingsonderzoek.

Keywords: diagnosis, epidemiology, guideline, nerve conduction studies, nerve ultrasonography, polyneuropathies, practice treatment, rehabilitation, small fiber neuropathy.

Dankwoord: met dank aan dr. H.S. Goedee, neuroloog/klinisch neurofysioloog, UMC Utrecht, en dr. W.G.M. Jansen, revalidatiearts, Erasmus MC Rotterdam, voor hun feedback op delen van de richtlijn.

ONTVANGEN 14 JANUARI 2020, GEACCEPTEERD 10 MAART 2020.

wetenschappelijke bewijslast met GRADE in geval van systematische literatuuranalyse. Met uitzondering van een GRADE-classificatie 'redelijk' voor het EFNS/PNS-criteriastelsel om chronische inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie (CIDP) van axonale polyneuropathie te kunnen onderscheiden, waren alle GRADE-classificaties 'zeer laag' of 'laag' bij de uitgevoerde systematische literatuuranalyses. Dit betekent dat de wetenschappelijke bewijslast (zeer) laag is voor vrijwel alle aanbevelingen.

Een conceptversie van de richtlijn werd voor commentaar voorgelegd aan de NVN, Nederlandse Vereniging van Revalidatieartsen, Nederlandse Vereniging voor Klinische Neurofysiologie, en patiëntenvereniging Spierziekten Nederland. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en de definitieve richtlijn vastgesteld. De definitieve richtlijn werd geautoriseerd en geacordeerd door de wetenschappelijke verenigingen en de patiëntenvereniging.

Deze bijdrage geeft een samenvatting van de belangrijkste aanbevelingen in de richtlijn Polyneuropathie met betrekking tot patiënten met chronische en subacute polyneuropathie. De richtlijn is voornamelijk bedoeld voor neurologen en revalidatieartsen, maar kan ook handvatten bieden voor andere beroepsgroepen (zoals huisartsen, internisten, geriaters of physician assistants) die zorg dragen voor patiënten met chronische en subacute polyneuropathie. Bij de richtlijn is een stroomdiagram ontwikkeld, waarin de stappen worden weergegeven van het diagnostisch traject (zie Figuur 1).

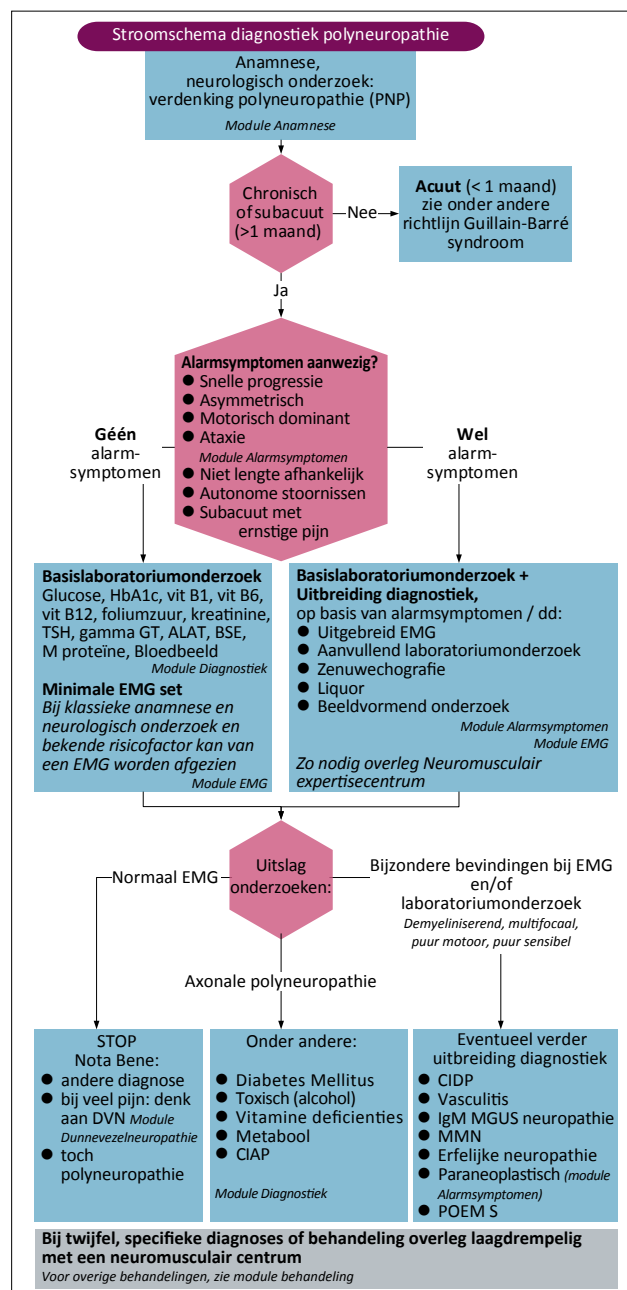
DEFINITIES

Polyneuropathie is een symmetrische aandoening van meerdere 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. Polyneuropathie is een klinische diagnose die met zenuwgeleidingsonderzoek (EMG) kan worden bevestigd.

Bij chronische polyneuropathie ontstaan de klachten, verschijnselen en de beperkingen in een periode langer dan 3-6 maanden, bij een subacute polyneuropathie ontstaan deze binnen 1-3 maanden. Bij een progressieve polyneuropathie is er snelle achteruitgang in een tijdsbestek van 1-6 maanden en de verslechtering leidt tot duidelijke beperkingen bij het lopen of tot vaardigheidsstoornissen aan de armen. Het is belangrijk een subacute en progressieve polyneuropathie tijdig te herkennen, omdat er vaak oorzakelijk behandeld kan worden.

ANAMNESE EN NEUROLOGISCH ONDERZOEK

De waarschijnlijkheidsdiagnose polyneuropathie is te stellen op basis van anamnese en neurologisch onderzoek. On-



FIGUUR 1. Stroomdiagram diagnostiek polyneuropathie.⁵

derzoek van spierkracht, sensibiliteit en reflexen aan de benen levert de meeste informatie op. Kenmerkend is de combinatie van symmetrische, distale, sensibele symptomen (verdoofd gevoel, tintelingen, wattengevoel, allodynie, balansproblemen) met neurologische afwijkingen (verminderde sensibiliteit met lage/afwezige reflexen, verminderde spierkracht). Als op basis van de combinatie van bevindingen de diagnose polyneuropathie minder duidelijk is, dan is er een meerwaarde van EMG-onderzoek om de diagnose polyneuropathie te bevestigen of onwaarschijnlijk te maken. De richtlijn beveelt geen specifieke screeningschalen aan. Het best onderzocht zijn de 'Toronto clinical neuropathy score' (TCNS) en de 'Michigan neuropathy screening instru-

TABEL 1. Belangrijkste alarmsymptomen bij polyneuropathie en bijbehorende definitie en differentiaaldiagnose. Alleen de belangrijkste alarmsymptomen zijn uitgewerkt, de lijst met mogelijke alarmsymptomen is veel uitgebreider.⁵

Alarmsymptoom	Differentiaaldiagnose
<p>Snelle progressie Progressie binnen 4 weken-6 maanden leidend tot beperkingen bij het lopen of tot vaardigheidsstoornissen aan de armen</p>	<p>(subacute) CIDP POEMS M-proteïne geassocieerde neuropathie bij hematologische maligniteit vasculitisneuropathie paraneoplastische neuropathie neuropathie bij systeemaandoening (o.a. sarcoïdose, amyloïdose) toxische neuropathie (chemotherapeutica, arseen, thallium, organofosfaat, nitrofurantoïne, hexanen) TNF-α-blokkers porfyrie vitamine B1-deficiëntie (beriberi) vitamine B12-deficiëntie (o.a. door lachgas)</p>
<p>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)</p>	<p>diabetes mellitus vasculitisneuropathie multifocale CIDP (Lewis-Sumner syndroom/MADSAM) MMN multipale drukneuropathie, erfelijke drukneuropathie neuropathie in het kader van systeemaandoening (o.a. sarcoïdose, amyloïdose, IgG4-gerelateerde ziekte, cryoglobulinemie) infectieuze neuropathie (lepra, lues, hiv) TNF-α-blokkers</p>
<p>Puur motorisch of motorpredominant Krachtverlies met geen of weinig sensibele afwijkingen bij het neurologisch onderzoek</p>	<p>motorische CIDP MMN neuropathie in het kader van thyreotoxicose neuropathie in het kader van hyperparathyreoïdie toxische neuropathie (lood, dapson, nitrofurantoïne) neuropathie in het kader van porfyrie vitamine B1-deficiëntie</p>
<p>Ataxie Uitgesproken gnostische stoornissen bij relatief gespaarde vitale sensibiliteit</p>	<p>paraneoplastische neuropathie vitamine B6-intoxicatie vitamine B12-deficiëntie foliumzuurdeficiëntie vitamine-E-deficiëntie anti-MAG/IgM M-proteïnegeassocieerde neuropathie CIDP toxisch (amiodaron, platinumverbindingen) Friedreichse ataxie, spinocerebellaire ataxie</p>
<p>Niet lengte-afhankelijke verdeling van klachten Afwijkend patroon van sensibele of motorische afwijkingen met bij het neurologisch onderzoek proximaal > distaal of armen > benen</p>	<p>CIDP POEMS M-proteïnegeassocieerde neuropathie bij hematologische maligniteit neuropathie in het kader van systeemziekte (o.a. sarcoïdose, amyloïdose, M. Sjögren) paraneoplastische neuropathie toxische neuropathie (hexanen, amiodaron, cisplatinum, bortezomib, platinumverbindingen)</p>
<p>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</p>	<p>diabetes mellitus alcohol amyloïdose (verworven en genetisch) porfyrie paraneoplastische polyneuropathie neuropathie in het kader van systeemziekte (o.a. sarcoïdose, M. Sjögren) M-proteïnegeassocieerde neuropathie bij hematologische maligniteit</p>

TABEL 1. Vervolg

Ernstige pijn Pijn is een veelvoorkomend 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 vasculitisneuropathie paraneoplastische neuropathie neuropathie in het kader van systeemaandoening (o.a. sarcoïdose, amyloïdose), cryoglobulinemie) (idiopathische) dunnevezelneuropathie
<i>CIDP=chronische inflammatoire demyeliniserende neuropathie, HNPP='hereditary neuropathy and liability for pressure palsy', HSAN='hereditary sensory and autonomic neuropathy', MADSAM='multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy', MMN=multifocale motorische neuropathie, POEMS=polyneuropathie, organomegalie, endocrinopathie, monoklonale antistoffen en huidveranderingen.</i>	

ment' (MNSI).^{6,7} Het lijkt aannemelijk dat de 'Erasmus polyneuropathy symptom score' (EPSS) ook behulpzaam kan zijn.⁸ De meerwaarde van deze schalen is nog onduidelijk. In de anamnese is het verder belangrijk te vragen naar de aanwezigheid van systemische ziekten, alcoholgebruik, geneesmiddelen en voedingssupplementen, en of er familieleden zijn met polyneuropathie.

ALARMSYMPTOMEN

Vaak is het een combinatie van of patroon met alarmsymptomen, dat niet goed past bij het klassieke beeld en beloop van een chronische polyneuropathie. Op basis van literatuuronderzoek naar welke alarmsymptomen voor bijzondere oorzaken van polyneuropathie zijn beschreven, beveelt de werkgroep aan uitgebreidere diagnostiek te verrichten bij de volgende alarmsymptomen: snelle progressie (4 weken-6 maanden), asymmetrie, puur motorisch of motorisch dominant, ataxie, niet lengte-afhankelijke verdeling, autonome stoornissen vroeg in het beloop, of ernstige pijn. *Tabel 1* (op pagina 178) geeft een overzicht van de alarmsymptomen en een differentiaaldiagnose. *Tabel 2* geeft een overzicht van een aantal behandelbare oorzaken van polyneuropathie waarbij alarmsymptomen kunnen voorkomen met suggesties voor aanvullende diagnostiek.

DIAGNOSTIEK

LABORATORIUMONDERZOEK

Op basis van de prevalentie van verschillende oorzaken van chronische polyneuropathie in Nederland en andere westerse populaties, beveelt de richtlijn aan om bij een subacute of chronische polyneuropathie zonder alarmsymptomen ten minste eenmaal (voor zover nog niet verricht) basislaboratoriumonderzoek te doen (zie *Tabel 3*).

Het is niet nodig bepalingen uit het basislaboratoriumonderzoek te herhalen indien dit bijvoorbeeld al verricht is door de huisarts of een andere verwijzende specialist. In tegenstelling tot de vorige richtlijn, beveelt de herziene richtlijn aan om bij iedere patiënt met een chronische polyneuropathie

zonder alarmsymptomen eenmalig het basislaboratoriumonderzoek te verrichten, zelfs wanneer een patiënt al een bekende oorzaak of risicofactor heeft en ondanks de hogere kosten die dit met zich meebrengt. Bij ongeveer 9% van de patiënten met een chronische polyneuropathie wordt meer dan 1 mogelijke oorzaak gevonden: diabetes mellitus, overmatig alcoholgebruik en vitaminedeficiënties worden het vaakst gevonden in combinatie met nog een andere risicofactor of oorzaak.

EMG-ONDERZOEK

Als de diagnose polyneuropathie op klinische gronden gesteld is, kan EMG-onderzoek de diagnose bevestigen en onderscheid maken tussen axonale en demyeliniserende polyneuropathie. Soms zijn er nog differentiaaldiagnostische mogelijkheden en dan kan EMG-onderzoek eveneens bijdragend zijn. Het merendeel van de chronische polyneuropathieën met een karakteristieke, distaal symmetrische presentatie zonder alarmsymptomen is axonaal. EMG-onderzoek zal dan enerzijds meestal niet tot een verandering in het beleid leiden met betrekking tot diagnostiek of behandeling, anderzijds is het belangrijk een behandelbare demyeliniserende polyneuropathie niet te missen. Ook bij een verdenking op een erfelijke polyneuropathie is EMG-onderzoek zinvol, omdat de differentiatie tussen axonaal en demyeliniserend richting kan geven aan de aanvullende genetische diagnostiek. De diagnose chronische idiopathische axonale polyneuropathie (CIAP) kan pas formeel gesteld worden als een demyeliniserende polyneuropathie is uitgesloten.

De richtlijn beveelt aan EMG-onderzoek te verrichten bij een polyneuropathie met alarmsymptomen of wanneer de oorzaak niet duidelijk is. De diagnose polyneuropathie kan redelijkerwijs op basis van anamnese en neurologisch onderzoek gesteld worden zonder bevestiging met EMG-onderzoek, wanneer het een patiënt betreft met een chronische, distale, symmetrische, sensibele polyneuropathie beperkt tot de voeten/onderbenen en bij een karakteristieke

TABEL 2. Kenmerken van behandelbare oorzaken van polyneuropathie, waarbij alarmsymptomen kunnen voorkomen. Of het noodzakelijk is het aanvullend onderzoek aan te vragen, wordt in belangrijke mate gestuurd door het voorkomen van alarmsymptomen bij de anamnese en het algemeen lichamelijk onderzoek.⁵

Oorzaak	Kenmerken	Aanvullend onderzoek
Diabetes mellitus	Langzaam progressief, vooral sensibel, pijn, autonome stoornissen later in beloop. Minder vaak voorkomende vorm: radiculoplexoneuropathie (vaak diabetische plexopathie genoemd). Snel progressieve, asymmetrische pijnlijke multipele mononeuropathie	Glucose nuchter, Hb1Ac
CIDP	Proximale en distale betrokkenheid; gnostische stoornissen, areflexie, geen of weinig autonome stoornissen	Laboratoriumonderzoek naar onderliggende oorzaken polyneuropathie volgens richtlijn, uitgebreid EMG Ondersteunend (optioneel): zenuwechografie, liquoronderzoek, MRI plexus
Vasculitis	Asymmetrie (multipele mononeuropathie of asymmetrische polyneuropathie), pijn, snel progressief. Afhankelijk van type vasculitis betrokkenheid van andere organen (o.a. huid, longen, neus, nieren)	Afhankelijk van klinische verdenking, o.a.: ANCA, ANA, ENA/line blot, BSE, eosinofielen, M-proteïne, cryoglobulines, hepatitis-B- en -C-serologie, eiwit in urine Laagdrempelig consult internist met vraagstelling betrokkenheid andere orgaan systemen en/of onderliggende auto-immuunaandoening of infectie. Overweeg zenuwbipt (en spierbipt) in expertisecentrum
Sarcoïdose	Asymmetrie, pijn, betrokkenheid andere organen (o.a. long, huid, gewrichten, spieren, ogen)	ACE, lysozyme, soluble interleukine-2 receptor (alle beperkte sensitiviteit) CT van de thorax, eventueel PET/CT Weefseldiagnose: consult longarts, reumatoloog, dermatoloog Overweeg zenuwbipt en/of spierbipt 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. Meerdere fenotypes mogelijk	M-proteïne in bloed en urine, anti-MAG-antistoffen bij IgM-paraproteïne. Consult hematoloog. Bij snelle progressie liquor met immunofenotypering (monoklonale celpopulatie B-lymfocyten/T-lymfocyten/plasmacellen)
Amyloïdose	Pijn, autonome stoornissen, positieve familieanamnese afhankelijk van type, kan asymmetrisch zijn, demyeliniserende kenmerken op EMG mogelijk	Monoklonaal eiwit, vrije lichte ketens ('free light chains'), Bence-Jones-eiwit in urine Consult hematoloog Op indicatie DNA-diagnostiek, zenuwbipt
Alcohol	Pijnlijk, autonome stoornissen	Vitamine B1, leverfuncties
Vitamine B12-deficiëntie	Gnostische stoornissen, eventueel piramidebaanverschijnselen, proximale en distale zwakte, demyeliniserende kenmerken op EMG mogelijk	Vitamine B12, foliumzuur, eventueel methylmalonzuur Bij piramidebaanverschijnselen MRI van het myelum overwegen

ANA='antinuclear antibodies', ANCA='anti-neutrophilic cytoplasmic antibodies', CIDP=chronische inflammatoire demyeliniserende neuropathie.

TABEL 3. Aanbevolen laboratoriumbepalingen bij een patiënt met subacute of chronische polyneuropathie zonder alarmsymptomen.⁵

Glucose, HbA1c
Kreatinine
Gamma-GT, ALAT
Vitamines B1, B6 en B12, en foliumzuur
Thyreïdstimulerend hormoon (TSH)
Volledig bloedbeeld (Hb, leukocyten, erythrocyten, trombocyten) en bezinking
M-proteïne (door middel van immunofixatie)

distale, symmetrische, chronische polyneuropathie die past bij de onderliggende oorzaak.

De elektrofysiologische diagnose polyneuropathie kan gesteld worden als in ieder geval de geleidingsfunctie van de n. suralis afwijkend is in combinatie met een afwijkende geleidingsfunctie in 1 andere zenuw. De richtlijn beveelt ten minste het volgende zenuwgeleidingsonderzoek (basis-EMG) aan bij een verdenking op chronische polyneuropathie zonder alarmsymptomen:

- motorische geleiding van n. ulnaris of n. medianus

- sensibele geleiding van n. radialis of n. ulnaris of n. medianus
- motorische geleiding van n. peroneus en n. tibialis
- sensibele geleiding van n. suralis

Vanwege de symmetrie bij polyneuropathie kan worden volstaan met eenzijdige metingen. Vanzelfsprekend is het mogelijk het onderzoek uit te breiden naar de andere zijde wanneer het aanbevolen zenuwgeleidingsonderzoek onvoldoende ondersteuning voor een polyneuropathie geeft. Onderzoek van late responsen kan nuttig zijn als in het aanbevolen geleidingsonderzoek geen afwijkingen worden gevonden in 2 afzonderlijke zenuwen. Deze aanbevelingen worden ondersteund door recente studies, die nog niet voorhanden waren ten tijde van de totstandkoming van de richtlijn.^{9,10} Concentrisch naaldonderzoek kan aanvullende waarde hebben voor het onderscheid tussen sensomotorische axonale polyneuropathie en een sensibele neuro(no)pathie bij alleen afwijkend sensibel geleidingsonderzoek.

Verder zijn er aanbevelingen met betrekking tot het meten van de huidtemperatuur en het vermelden daarvan in het EMG-verslag. Als de huidtemperatuur bij de pols en/of enkel lager is dan 32°C, dan is opwarmen aangewezen, bij voorkeur met baden met stromend warm water of als mogelijke alternatieven dekens met stromend warm water of 'hot-packs'. Bij twijfel over de interpretatie van de gevonden afwijkingen in zenuwgeleidingsfunctie vanwege temperatuursomstandigheden is het advies te verwijzen naar een centrum met optimale opwarmingsmogelijkheden.

De richtlijn beveelt aan een uitgebreider EMG-onderzoek te doen dan het aanbevolen zenuwgeleidingsonderzoek bij de verdenking op behandelbare CIDP. Het zenuwgeleidingsonderzoek dient dan dermate uitgebreid te zijn, dat op grond daarvan met voldoende zekerheid een uitspraak gedaan kan worden of de afwijkende bevindingen voldoen aan de criteria voor elektrodiagnostische demyelinisatie bij CIDP van de European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society.¹¹ Hierbij is voldoende ervaring in de uitvoering en interpretatie noodzakelijk.

ZENUWECHOGRAFIE

Het is niet altijd mogelijk om met voldoende zekerheid de diagnose inflammatoire (demyeliniserende) polyneuropathie door middel van zenuwgeleidingsonderzoek te bevestigen. Zenuwechografie is een relatief nieuwe onderzoekstechniek die hierbij nuttig kan zijn, maar er is onvoldoende bewijs dat zenuwechografie de huidige EMG-diagnostiek kan vervangen.¹² De belangrijkste echoparameter is de transversale oppervlakte ('cross-sectional area', CSA) van de zenuw. Gezien de complexiteit van de metingen bij zenuwechografie in het kader van de diagnostiek bij inflammatoire

polyneuropathie is voldoende ervaring en bekendheid met de beoordeling noodzakelijk. De klinische gegevens zijn verder onontbeerlijk om de afwijkingen bij zenuwechografie juist te interpreteren, omdat zenuwverdikkingen ook voorkomen bij erfelijke demyeliniserende polyneuropathie of andere immuungemedieerde neuropathieën, zoals neuralgische amyotrofie, vasculitisneuropathie, polyneuropathie geassocieerd met IgM-paraproteïne en MAG-antistoffen.^{13,14} De richtlijn beveelt daarom aan om zenuwechografie te verrichten indien er na EMG-onderzoek onvoldoende diagnostische zekerheid bestaat voor de diagnose inflammatoire neuropathie. Het echoprotocol bestaat ten minste uit metingen van proximale segmenten van de n. medianus (in ieder geval de oppervlakte van de zenuw in dwarse opnames in beide bovenarmen). Daarnaast kunnen echografische metingen van de dikte van de plexus brachialis bijdragen. Bij onvoldoende ervaring met zenuwechografie is het advies om te verwijzen naar een neuromusculair centrum.

DUNNEVEZELNEUROPATHIE

Met dunnevezelneuropathie wordt een geïsoleerde dunnevezelneuropathie bedoeld, wat betekent dat er op klinische gronden (anamnese, neurologisch onderzoek) en bij zenuwgeleidingsonderzoek geen betrokkenheid is van dikke zenuwvezels. Als dat wel het geval blijkt, is sprake van een polyneuropathie, en diagnostiek naar dunnevezelneuropathie heeft dan geen toegevoegde diagnostische of therapeutische waarde. Zenuwgeleidingsonderzoek is daarom onontbeerlijk bij een verdenking op dunnevezelneuropathie.

Er bestaat een klinische verdenking op dunnevezelneuropathie bij pijnklachten, vaak brandend of schietend van karakter, en daarbij andere aanwijzingen voor disfunctie van de dunne zenuwvezels, zoals verminderde pijnzin, allodynie, hyperalgesie, of autonome stoornissen. Voor het uitvragen van de belangrijkste klachten van dunnevezelneuropathie kan de 'small fiber neuropathy symptom inventory questionnaire' (SFN-SIQ) gebruikt worden. Alleen bij een typisch klinisch beeld is een huidbiopt voor de bepaling van de intra-epidermale zenuwvezeldichtheid het beste onderzoek voor het stellen van de zekere diagnose dunnevezelneuropathie. Een niet-afwijkend huidbiopt sluit de diagnose niet uit. Hetzelfde geldt voor temperatuurdrempelonderzoek (QST), waarmee hooguit een waarschijnlijkheidsdiagnose dunnevezelneuropathie kan worden gesteld. Naast het basislaboratoriumonderzoek is het aanbevolen om aanvullend onderzoek in te zetten naar auto-immuunziekten (ANA, ENA, SolIL2 of ACE), ook als al een mogelijke onderliggende aandoening bekend is. Bij idiopathische dunnevezelneuropathie kan DNA-onderzoek naar natriumkanaalmutaties (genen *SCN9A*, *SCN10A* en *SCN11A*) zinvol zijn.

BEHANDELING

De richtlijn beperkt zich tot de behandeling van gangbare oorzaken van polyneuropathie, symptomatische pijnbehandeling en revalidatie. De behandeling van weinig gangbare polyneuropathieën, zoals CIDP, vasculitisneuropathie of polyneuropathie in het kader van multisysteemaandoeningen, valt buiten de reikwijdte van de richtlijn. Adequate behandeling en controle van onderliggende oorzaken zoals diabetes, overmatig alcoholgebruik, vitaminedeficiëntie, nierfunctiestoornissen of schildklierandoeningen kan verergering van de polyneuropathie beperken. De richtlijn geeft specifieke adviezen voor suppletie van vitamines B1, B6, B12 en foliumzuur in geval er een aangetoond tekort is als oorzaak voor de polyneuropathie.

De symptomatische behandeling van polyneuropathie bestaat veelal uit pijnbestrijding en revalidatie. Uitgangspunt is een multimodale aanpak volgens de Zorgstandaard Chronische Pijn 2017 en het advies om de pijnladder te volgen voor de medicamenteuze pijnbehandeling (zie Tabel 4).

Een medicamenteuze pijnbehandeling kan men pas als onvoldoende effectief beschouwen als de dosis meerdere malen is verhoogd en het middel minimaal 3 weken in adequate dosering is geprobeerd. De richtlijn geeft geen overzicht van doseringen voor de medicamenteuze pijnbehandeling, omdat deze in andere bronnen te vinden zijn, zoals de richtlijn Pijnlijke Diabetische Neuropathie en het Farmacotherapeutisch Kompas.¹⁵

Revalidatiebehandeling kan onder andere zinvol zijn bij problemen van mobiliteit, omgaan met vermoeidheid en pijn, en klachten die invloed hebben op de participatie in de maatschappij, op autonomie en op het zelfstandig functioneren. Patiënten met enkelvoudige, lichte problematiek kunnen verwezen worden naar therapeuten in de eerste lijn of er kan worden gekozen om te verwijzen naar een revalidatiearts voor nader advies. De richtlijn adviseert patiënten die complexe problemen ervaren te verwijzen naar een revalidatiearts die neuromusculaire aandoeningen als aandachtsgebied heeft.

ORGANISATIE VAN ZORG

Dit hoofdstuk van de richtlijn beschrijft hoe vorm gegeven kan worden aan optimale zorg voor patiënten met polyneuropathie. Vanuit patiëntenperspectief is niet altijd duidelijk welke zorg- of hulpverlener in de verschillende fases van zorg (diagnostische fase, behandelfase) een coördinerende rol heeft en bij wie patiënten terecht kunnen. Er zijn daarom de volgende aanbevelingen per zorgfase:

Diagnostische fase:

- bij patiënten bekend met gangbare oorzaken voor polyneuropathie, is het niet altijd nodig om te verwijzen naar

TABEL 4. Pijnladder.

Eerstelijnsmiddelen Polyneuropathie bij diabetes ¹⁵	eerste keus: duloxetine, venlafaxine tweede keus: amitriptyline, nortriptyline, gabapentine, pregabaline
Eerstelijnsmiddelen Polyneuropathie overig ¹⁶⁻¹⁹	duloxetine, venlafaxine, amitriptyline, nortriptyline pregabaline, gabapentine bij hiv onvoldoende effectiviteit antidepressiva, pregabaline, gabapentine; richtlijncommissie doet geen uitspraak over effectiviteit lamotrigine, capsaïcinepleister 8%
Tweedelijnsmiddelen	combinatie van eerstelijnsmiddelen, verwijzing naar multidisciplinair pijnteam
Derdelijnsmiddelen	sterke opioïden, bij voorkeur door multidisciplinair pijnteam

een neuroloog, omdat de huisarts/internist/oncoloog de klachten doorgaans herkent en de diagnose polyneuropathie kan stellen;

- verwijst patiënten met verdenking polyneuropathie zonder bekende oorzaak naar een neuroloog;
- verwijst altijd naar een neuroloog als er twijfel is aan de diagnose polyneuropathie;
- raadpleeg een neuromusculair expertisecentrum bij alarmsymptomen of zeldzame vormen van polyneuropathie.

Behandelfase:

- gangbare oorzaken voor polyneuropathie kunnen door verschillende zorgverleners worden behandeld, bijvoorbeeld de huisarts, internist of neuroloog;
- verwijst patiënten met een zeldzame, erfelijke of inflammatoire polyneuropathie naar een neuromusculair expertisecentrum voor behandeling;
- verwijst laagdrempelig naar paramedici of een revalidatiearts bij neurologische uitval die aanleiding geeft tot beperkingen.

Na de diagnostische fase en tijdens de behandelfase is het advies patiënten te wijzen op het bestaan van patiëntenverenigingen voor voorlichting, lotgenotencontact, patiëntenparticipatie in onderzoek en belangenbehartiging.

REFERENTIES

1. Visser NA, et al. *Neurology* 2015;84:259-64.
2. Hanewinkel R, et al. *Neurology* 2016;87:1892-8.
3. Hoffman EM, et al. *Neurology* 2015;84:1644-51.
4. CBS Statline. Beschikbaar via: <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/navigatieScherm/thema>.
5. Richtlijn Polyneuropathie. Te raadplegen op: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/polyneuropathie/startpagina_-_polyneuropathie.html.

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 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.
- 2** Verricht (voor zover niet eerder verricht) bij iedere patiënt met een polyneuropathie zonder alarmsymptomen het basislaboratoriumonderzoek, ook wanneer er al een oorzaak of risicofactor bekend is. Doe uitgebreider onderzoek bij patiënten met een polyneuropathie met alarmsymptomen.
- 3** Verricht een 'basis-EMG' bij een polyneuropathie met alarmsymptomen of wanneer de oorzaak niet duidelijk is. Verricht bij verdenking op een verworven inflammatoire polyneuropathie een zodanig uitgebreid EMG, dat daarmee met voldoende zekerheid een uitspraak gedaan kan worden of de bevindingen voldoen aan de criteria voor elektrodiagnostische demyelinisatie bij inflammatoire demyeliniserende polyneuropathie van de European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society. Zenuwechografie kan aanvullende diagnostische waarde hebben indien er onvoldoende zekerheid blijft bestaan voor de diagnose inflammatoire polyneuropathie.
- 4** Verricht bij een verdenking op dunnevezelneuropathie als eerste zenuwgeleidingsonderzoek. Indien hier afwijkingen uit blijken, is er een polyneuropathie (met mogelijk tevens betrokkenheid van dunne zenuwvezels); verdere diagnostiek naar dunnevezelneuropathie heeft in dat geval geen toegevoegde waarde.
- 5** Verwijs patiënten met enkelvoudige problematiek naar therapeuten in de eerste lijn en verwijs bij complexere problemen naar een revalidatiearts met kennis van neuromusculaire aandoeningen.

6. Abraham A, et al. Eur J Neurol 2018;25:484-90.
7. Höffken O, et al. Int J Neurosci 2010;120:28-35.
8. Hanewinkel R, et al. J Peripher Nerv Syst 2019;24:235-41.
9. Dupuis JE, et al. Muscle Nerve 2019;60:305-7.
10. Teigland OH, et al. Muscle Nerve 2019;60:424-8.
11. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. J Peripher Nerv Syst 2010;15:1-9.
12. Goedee HS, et al. Muscle Nerve 2019;60:415-9.
13. Goedee HS, et al. Muscle Nerve 2019;60:263-70.
14. Goedee HS, et al. Curr Opin Neurol 2018;31:526-33.
15. Richtlijn Pijnlijke diabetische neuropathie. Te raadplegen op: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/pijnlijke_diabetische_neuropathie_pdn_p.
16. Derry S, et al. Cochrane Database Syst Rev 2019;1:CD007076.
17. Finnerup NB, et al. Lancet Neurol 2015;14:162-73.
18. Merlin JS, et al. AIDS Care 2016;28:1506-15.
19. Derry S, et al. Cochrane Database Syst Rev 2017;1:CD007393.

LEDEN WERKGROEP POLYNEUROPATHIE: prof. dr. N.C. Notermans, neuroloog, UMC Utrecht; C. van Esch MSc, medewerker kwaliteit van zorg, Spierziekten Nederland; dr. C. Verhamme, neuroloog/klinisch neurofysioloog, Amsterdam UMC, locatie AMC; prof. dr. P.A. van Doorn, neuroloog, Erasmus MC, Rotterdam; prof. dr. C.G. Faber, neuroloog, Maastricht UMC+; drs. X.L. Stalpers, neuroloog, Máxima Medisch Centrum, Eindhoven/Veldhoven; dr. M. Eurelings, neuroloog, Spaarne Gasthuis, Haarlem/Hoofddorp; dr. F. Eftimov, neuroloog, Amsterdam UMC, locatie AMC; dr. A.F.J.E. Vrancken, neuroloog, UMC Utrecht; dr. I.W.M. van Uden, neuroloog i.o., Radboudumc, Nijmegen; dr. K. Mul, neuroloog i.o., Radboudumc, Nijmegen; dr. I.J.T. Herraets, neuroloog i.o., ETZ, Tilburg.