

# Richtlijn polyneuropathie

Auteurs:

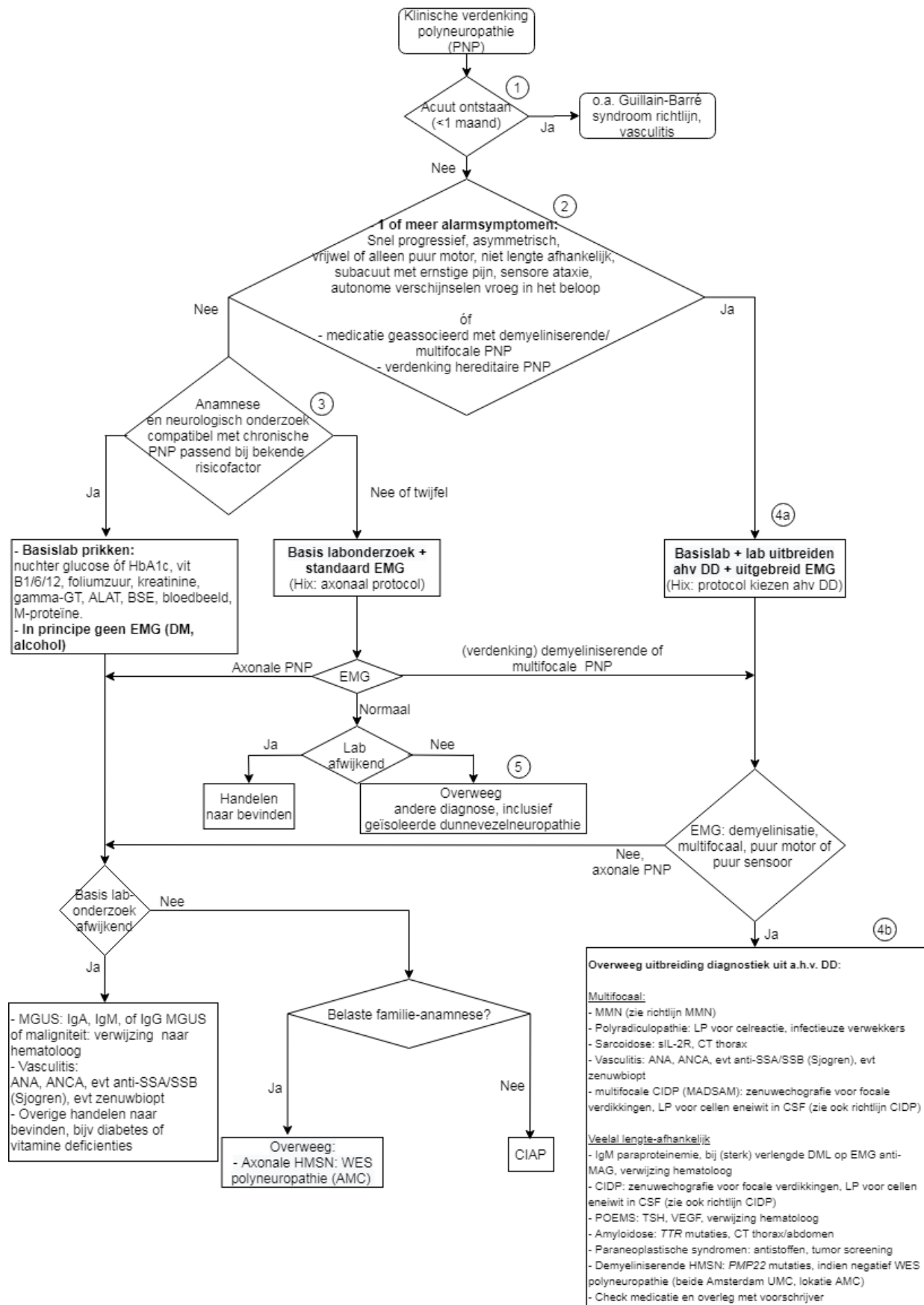
Versie 2, oktober 2020: dr. K.L. Kreft, J. Drenthen, prof. dr. P.A. van Doorn

Versie 1, september 2010: dr. M.C.M. Kouwenhoven, prof. dr. P.A. van Doorn

Disclaimer

1 januari 2015

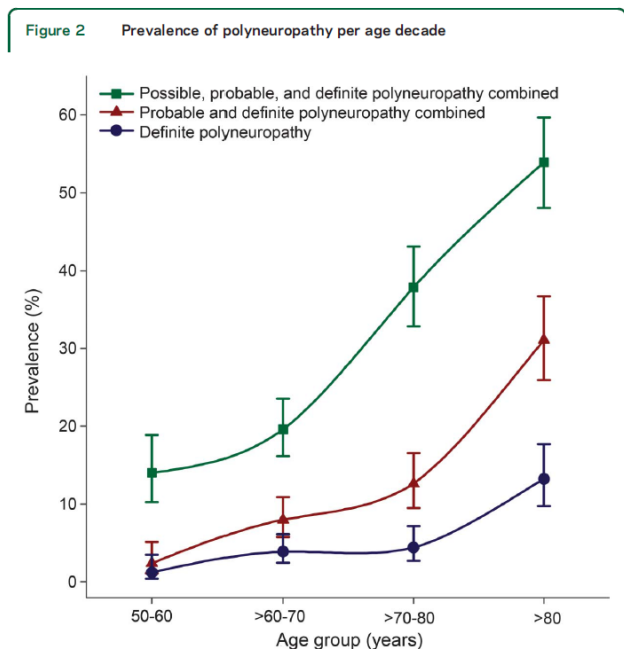
De Richtlijnen van de afdeling Neurologie Erasmus MC zijn met zorg samengesteld op basis van de stand van de wetenschap ten tijde van het vaststellen van de Richtlijn. Deze Richtlijnen zijn bedoeld voor medici. Een Richtlijn moet worden gezien als aanbeveling, waarvan indien daar goede argumenten voor zijn kan worden afgeweken. Mede omdat wetenschappelijke inzichten zich ontwikkelen en kunnen wijzigen, aanvaarden zowel de afdeling Neurologie als de individuele opstellers van de Richtlijnen geen enkele aansprakelijkheid voor onverhoopte onvolkomenheden in de Richtlijnen, of eventuele gevolgen daarvan. De richtlijnen commissie stelt zich open voor attentering op (vermeende) onvolkomenheden in de opmaak of inhoud van de richtlijnen.



## Toelichting op flowchart

Deze richtlijn is gebaseerd op de landelijke NVN richtlijn polyneuropathie (2019). Deze lokale richtlijn is uitsluitend bedoeld voor volwassen patiënten.

Een axonale polyneuropathie (PNP) is een symmetrische, veelal chronische aandoening van de perifere zenuwen, die wordt gekenmerkt door sensibele en/of motorische afwijkingen die in de regel distaal meer dan proximaal (=lengte-afhankelijk) en aan de benen meer dan aan de armen aanwezig is. Bij PNP zijn per definitie meerdere zenuwen betrokken. De prevalentie van PNP in de algemene bevolking in Nederland is onbekend, maar wordt mede op basis van het onderzoek in het UMCU en het ERGO onderzoek naar polyneuropathie geschat op 100.000-400.000 patiënten (0.6-2.5% van de bevolking), de incidentie wordt geschat op 30-200 per 100.000 per jaar. De prevalentie van polyneuropathie in de bevolking neemt sterk toe met de leeftijd tot meer dan 10% boven de leeftijd van 80 jaar.



Figuur ontleend aan: Hanewinckel et al, Neurology, 2016

### 1) Snel progressieve klachten verdacht voor een polyneuropathie

In de regel is een polyneuropathie een chronisch, langzaam progressieve, lengte-afhankelijke ziekte. Indien er een snel ontstaan van klachten is (binnen 1 maand), dan moet er direct gezocht worden naar ziektes die acute behandelconsequenties hebben worden. Hierbij valt te denken aan het Guillain-Barré syndroom (GBS), hiervoor verwijzen wij naar de separate richtlijn.

Wanneer bij een verdenking polyneuropathie de klachten binnen 4 weken zijn ontstaan overweeg dan ook de volgende differentiaal diagnose en stel hier gerichte diagnostiek naar in:

- GBS (zie: richtlijn GBS)
- acuut verlopende CIDP (A-CIDP) (zie: richtlijn CIDP)
- intoxicatie (organofosfaten, oplosmiddelen, lachgas)
- acute intermitterende porphyrie

- vasculitis
- vitamine B1 deficiëntie
- post(-rabies) vaccinatie
- difterie
- zware metalen
- critical illness neuropathie ('ontstaat in het ziekenhuis')

## 2) Onderscheid tussen chronische axonale en demyeliniserende of multifocale polyneuropathie

Voor de indicatie en de uitgebreid van het EMG protocol dient initieel op klinische gronden het onderscheid gemaakt te worden tussen een axonale - en een demyeliniserende polyneuropathie.

Bij een standaard chronische axonale polyneuropathie passen:

Symmetrische sensomotore afwijkingen met een gradiënt qua ernst van distaal naar proximaal (lengte-afhankelijke klachten). Lage of afwezige achillespeesreflexen (bij soms nog vrij goed opwekbare KPR's)

Bij een 'gewone' axonale polyneuropathie horen de volgende alarmsymptomen **niet** aanwezig te zijn, dit past meer bij een demyeliniserende of multifocale polyneuropathie zoals gezien kan worden bij onderliggende systeemziektes:

- Snel progressief beloop
- Asymmetrische klachten
- Puur motore afwijkingen
- Niet-lengte afhankelijke klachten
- Subacuut beloop met ernstige pijnklachten
- Autonome verschijnselen
- Sensore ataxie

Ook dient er gelet te worden op medicatie die het risico op het ontwikkelen van een polyneuropathie vergroot (zie tabel 1).

Tabel 1: medicatie geassocieerd met een polyneuropathie

Risicomedicatie voor een polyneuropathie	
Cytostatica	<p><b>Vinca-alkaloïden</b>  Vincristine  Vinblastine  Vinflunine  Vinorelbine</p> <p><b>Proteaseremmers</b>  Bortezomib  Ixabepilone</p> <p><b>Platinum verbindingen</b>  Cisplatine  Carboplatine  Oxaliplatine</p> <p><b>Thalidomide</b></p> <p><b>Taxanen</b>  Paclitaxel  Docetaxel  Cabazitaxel</p>
Cardiovasculaire middelen	Amiodaron
Antibiotica/antivirale middelen	Dapson Isoniazide Linezolid Metronizadol Didanosine Stavudine Nitrofurantoïne Fluorochinolonen
CNS middelen	Lachgas
Immunomodulerende therapieën	<p><b>Immune checkpoint inhibitors</b>  nivolumab</p> <p><b>TNF alpha inhibitors</b>  Etanercept  Infliximab</p>
Overig	Colchicine Allopurinol Dichlooracetaat Hydroxychloroquine Pyridoxine (vit B6)

De familie anamnese moet niet vergeten worden. Indien er een verdenking is op een hereditaire sensomotore neuropathie (HMSN), bijv met een belaste familie-anamnese, holvoeten, hamertenen, en/of dunne kuiten (omgekeerde champagneflessen).

- Indien er 1 of meer alarmsymptomen aanwezig zijn, óf als de patiënt medicatie gebruikt die geassocieerd is met een demyeliniserende polyneuropathie óf er is verdenking op een multifocale polyneuropathie óf er is een verdenking op een HMSN, dient een uitgebreid EMG-protocol aangevraagd te worden, waarbij in Hix een protocol wordt aangevraagd zo dicht mogelijk bij de klinische differentiaal diagnose.

### 3) Anamnese en neurologisch onderzoek compatibel met een chronische axonale polyneuropathie passend bij een bekende risicofactor

Indien de anamnese en het neurologisch onderzoek passend zijn bij een chronische axonale polyneuropathie, én er sprake is van een bekende risicofactor (zie onderstaande tabel), dan kan een EMG in principe achterwege gelaten worden. Dit kan bijvoorbeeld voor een langzaam progressieve overwegend distale sensore>motore polyneuropathie zoals gezien kan worden bij diabetes mellitus of overmatig alcoholgebruik. In dit geval dient nog wel het basislab, bestaande uit een nuchter glucose óf een HbA1c, vit B1/6/12, foliumzuur, kreatinine,  $\gamma$ -GT, ALAT, BSE, bloedbeeld en M-proteïne bepaald te worden. Dit lab dient bij **alle** patiënten aangevraagd te worden, ook indien er een bekende oorzaak is, aangezien er sprake kan zijn van een 2<sup>e</sup> bijkomende behandelbare oorzaak voor een polyneuropathie en deze behandelconsequenties kan hebben (9% van alle patiënten heeft 2<sup>e</sup> oorzaak voor PNP). De meest voorkomende oorzaken van een polyneuropathie in het ziekenhuis worden genoemd in tabel 2

Tabel 2: oorzaken van een polyneuropathie in het ziekenhuis

Voorkomen van oorzaak PNP in ziekenhuispopulatie	
Diabetes	38%
Overmatig alcoholgebruik	8%
Inflammatie	7%
Toxisch	4%
Maligniteit	3%
Paraproteïne	2%
Nierfunctiestoornissen	2%
Vitamine deficienties	2%
Schildklierfunctie stoornis	2%
Bindweefselaandoeningen/vasculitis	2%
HIV	1%
Critical illness polyneuropathie	1%
CIAP	20%
Erfelijke polyneuropathie	8%

Indien er geen sprake is van een bekende oorzaak voor polyneuropathie, als er geen verdenking is op het bestaan van een demyeliniserende polyneuropathie (zie punt 2), of als er twijfel is ten aanzien van de diagnose, dan dient zowel het basislab als een EMG volgens axonaal protocol te worden vervaardigd.

#### 4a+b) Verdenking op een demyeliniserende of multifocale polyneuropathie

Indien er sprake is van een van de genoemde alarmsymptomen bij stap 2 (ook al is er geen primaire verdenking op een demyeliniserende polyneuropathie), dient er een uitgebreid EMG aangevraagd te worden.

##### **EMG:**

##### Doel:

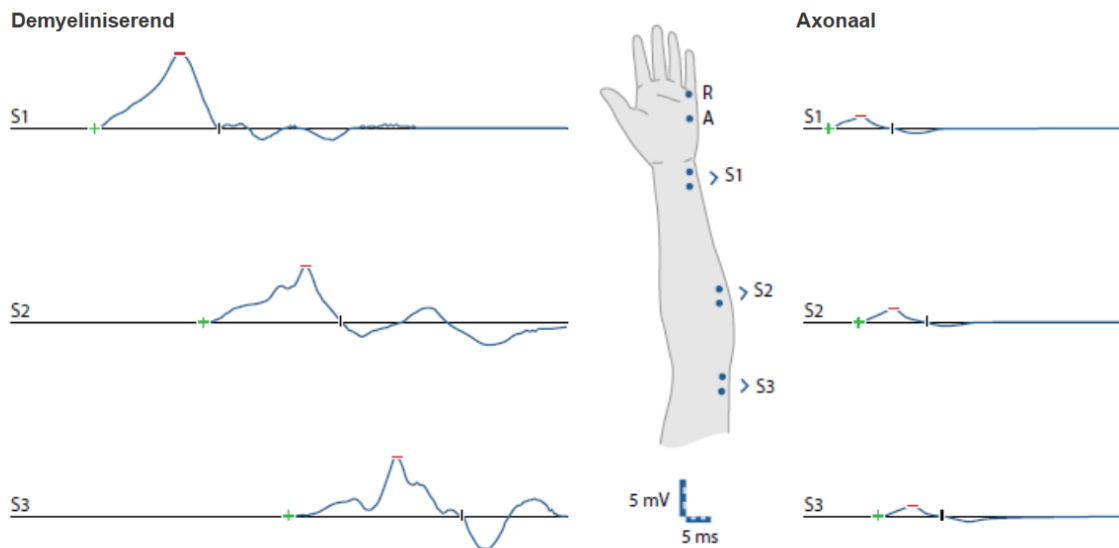
Bevestiging klinische diagnose en onderscheiden type (sensomotor, puur motor, puur sensibel, axonaal vs demyeliniserend of passend bij bijvoorbeeld vasculitis).

##### Aanvraag:

Vermeld goed waar je klinisch aan denkt, want dat bepaalt hoeveel en welke zenuwen er uiteindelijk gemeten worden. Bijvoorbeeld standaard axonale PNP, demyeliniserende polyneuropathie bij verdenking CIDP (altijd MET opwarmen aanvragen), multipele mononeuropathie, neuritis multiplex (bij een vasculitis verdenking) etc. Bij twijfel wat er aangevraagd moet worden of als het onderzoek met voorrang verricht moet worden, kan er altijd overlegd worden met de KNF.

##### Bevindingen die gezien kunnen worden (zie onderstaande figuur):

- Axonale PNP: lage motorische en/of sensibele amplitudes. Relatief normale geleidingssnelheden
- Demyeliniserende PNP: trage zenuw geleiding (verlengde distale latentietijden en latentietijden van de late responsen, lage snelheden), geleidingsblokkades, temporele dispersie
- Vasculitis: multifocaal afwijkende zenuwen met lage sensibele en motorische potentialen. Relatief normale geleidingssnelheden, soms geleidingsblokkades (pseudoblokkades)
- Multifocale motore neuropathie: Geleidingsblokkades in meerdere zenuwen (soms ook in asymptomatische zenuwen), normaal sensibel onderzoek
- Paraproteïne gerelateerde PNP: variabele bevindingen. Bij anti-MAG PNP extreem verlengde distale motore latentietijden



**Figuur 2** Voorbeeld van EMG van een patiënt met een demyeliniserende PNP (links) en een axonale PNP (rechts).

Motorisch zenuwgeleidingsonderzoek van de n. ulnaris, afgeleid van de m. abductor digiti minimi. Bij de patiënt met de demyeliniserende PNP (links) is er sprake van een verlengde DML (S1: 8,2 ms), lage geleidingssnelheden (S1 → S2: 23,4 m/s, S2 → S3: 13,3 m/s), normale distale en proximale CMAP-amplitudes (S1: 11,1 mV, S2: 8,7 mV, S3: 8,8 mV), en enige temporele dispersie (CMAP-duur S1: 10,9 ms, CMAP-duur S2: 12,2 ms, CMAP-duur S3: 15,6 ms).

Bij de patiënt met de axonale PNP (rechts) is er een normale DML (S1: 2,7 ms) en zijn er normale geleidingssnelheden (S1 → S2: 62,5 m/s, S2 → S3: 57,4 m/s), lage distale en proximale CMAP-amplitudes (S1: 2,2 mV, S2: 2,2 mV, S3: 1,9 mV) en is er geen temporele dispersie (CMAP-duur S1: 5,5 ms, CMAP-duur S2: 5,7 ms, CMAP-duur S3: 5,8 ms).

Figuur ontleend aan: Demyeliniserende polyneuropathieën Herken ze, want deze zijn vaak behandelbaar. Drenthen J, van Doorn P.A. Nervus, September 2017, nummer 3

### Differentiele diagnostiek afhankelijk van ALARM symptomen

Afhankelijk van de kliniek, dient de diagnostiek aangevuld te worden. In onderstaande tabel 3 staat aan de hand van het alarmsymptoom een overzicht van de belangrijkste differentiaal diagnostische overwegingen:



Tabel 3: differentiaal diagnose bij alarmsymptomen voor een polyneuropathie

Alarmsymptoom	Differential diagnose
<p><b>Snelle progressie</b></p> <p>Progressie in 4 weken tot 6 maanden die leidt tot beperkingen bij het lopen of tot vaardigheidsstoornissen aan de armen.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (sub)acute CIDP (A-CIDP)</li> <li>• POEMS</li> <li>• IgM-neuropathie bij hematologische maligniteit</li> <li>• Vasculitis-neuropathie</li> <li>• paraneoplastische neuropathie</li> <li>• neuropathie in het kader van systeemaandoening zoals sarcoidose</li> <li>• toxische neuropathie (chemotherapeutica, arseen, thallium, organofosfaat)</li> <li>• neuropathie in het kader van porfyrie</li> <li>• beriberi</li> <li>• Vitamine b12 deficiëntie (o.a. lachgas)</li> </ul> <p>Denk ook aan: myelopathie of cauda syndroom, leptomenigeale metastasering, hypofosfatemie, hypermagnesiemie.</p>
<p><b>Asymmetrie</b></p> <p>Duidelijke asymmetrie in het beloop van het ontstaan van neurologische uitval en/of neurologisch onderzoek die wijst op betrokkenheid van meerdere zenuwen (multipelle mononeuropathie)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vasculitis neuropathie</li> <li>• multifocale CIDP (Lewis-Sumner syndroom of MADSAM)</li> <li>• MMN</li> <li>• multipelle drukneuropathie</li> <li>• hereditaire drukneuropathie</li> <li>• neuropathie in het kader van sarcoïdose</li> <li>• neuropathie in het kader van amyloïdose</li> <li>• multipelle mononeuropathie in het kader van IgG-4-gerelateerde ziekte</li> <li>• neuropathie in het kader van cryoglobulinemie</li> <li>• lepra</li> <li>• lues</li> <li>• HIV</li> <li>• TNF-alfa blokkers.</li> </ul> <p>Denk ook aan: (radiculo)plexopathie, polyradiculopathie.</p>
<p><b>Puur motorisch of motor predominant</b></p> <p>Krachtsverlies zonder op de voorgrond staande sensibele klachten en geen of weinig sensibele afwijkingen bij het neurologisch onderzoek.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• motorische CIDP</li> <li>• MMN</li> <li>• neuropathie in het kader van thyreotoxicose</li> <li>• neuropathie in het kader van hyperparathyreoïdie</li> <li>• toxisch (lood, dapson)</li> </ul>

	Denk ook aan: voorhoornaandoeningen, spierziekten en aan myasthene syndromen.
<p><b>Sensore ataxie</b></p> <p>Uitgesproken gnostische stoornissen bij relatief gespaarde vitale sensibiliteit.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• paraneoplastische neuronopathie (anti-Hu)</li> <li>• neuropathie in het kader van vitamine-B12-, foliumzuur- en vitamine-E-deficiëntie</li> <li>• Paraproteïne geassocieerde neuropathie (anti-MAG)</li> <li>• CIDP</li> <li>• toxisch (amiodarone, cisplatinum, zink)</li> <li>• Friedreichse ataxie</li> <li>• Spinocerebellaire ataxie (SCA)</li> </ul> <p>Denk ook aan: cerebellaire syndromen en myelopathie.</p>
<p><b>Niet lengte-afhankelijke verdeling van klachten</b></p> <p>Afwijkend patroon van sensibele of motorische afwijkingen met bij het neurologisch onderzoek proximaal &gt; distaal of armen &gt; benen</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CIDP</li> <li>• POEMS</li> <li>• Paraproteïne geassocieerde neuropathie</li> <li>• neuropathie in het kader van amyloidose</li> <li>• paraneoplastische neuropathie</li> <li>• neuropathie in het kader van M. Sjögren</li> <li>• toxisch (hexaan, arseen, amiodaron, cisplatinum, bortezomib)</li> </ul>
<p><b>Autonome stoornissen vroeg in het beloop</b></p> <p>Duidelijk autonome klachten en verschijnselen bij anamnese of neurologisch onderzoek. Voorbeelden zijn orthostatische hypotensie, hartritmestoornissen, diarree en potentiëstoornissen.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diabetes mellitus</li> <li>• alcohol</li> <li>• amyloïdose (verworven en genetisch)</li> <li>• Porfyrie</li> <li>• paraneoplastische polyneuropathie</li> <li>• neuropathie in het kader van M. Sjögren</li> <li>• HSAN</li> <li>• Paraproteïne geassocieerde neuropathie</li> </ul> <p>Denk ook aan: botulisme, Lambert Eaton syndroom, puur autonoom falen.</p>
<p><b>Ernstige pijn</b></p> <p>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.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CIDP</li> <li>• POEMS</li> <li>• paraproteïne geassocieerde neuropathie</li> <li>• neuropathie in het kader van amyloidose</li> <li>• paraneoplastische neuropathie</li> <li>• neuropathie in het kader van M. Sjögren</li> <li>• toxisch (hexaan, arseen, amiodaron, cisplatinum, bortezomib)</li> </ul>

In tabel 4b in de flowchart staan de belangrijkste aanvullende diagnostische bepalingen om verder richting te geven aan de diagnostiek. Bij al deze mogelijke ziektebeelden is er een goede indicatie om een uitgebreid EMG te verrichten. Opgemerkt dient te worden dat deze lijst niet volledig is. Onderstaand is een uitgebreidere overweging (tabel 4) opgenomen met klinische kenmerken passend bij de ziektebeelden.

Tabel 4: klinische kenmerken van ziektes geassocieerd met een polyneuropathie

Diagnose	Kenmerk	Aanvullend onderzoek
CIDP	Proximale en distale betrokkenheid; gnostische stoornissen, areflexie, geen of weinig autonome stoornissen	Zie: richtlijn CIDP voor details.  Laboratorium volgens uitgebreid PNP-protocol.  Ondersteunend (optioneel): echo zenuwen, liquor onderzoek, soms MRI plexus
Vasculitis	Asymmetrie (multipole 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 zenuwbiopsie (en spierbiopsie) in expertisecentrum
Sarcoidose	Asymmetrie, pijn, betrokkenheid andere organen (onder anderen long, huid, gewrichten, spieren, ogen).	soluble interleukine-2 receptor (alle beperkte sensitiviteit)  CT-thorax, eventueel PET-CT.  Weefsel diagnose: consult longarts, immunoloog, dermatoloog.  Overweeg zenuwbiopsie en/of spierbiopsie.
Paraneoplastisch	Pijn, autonome stoornissen, sensore ataxie, snel progressief, kan asymmetrisch zijn (neuronopathie)	Paraneoplastische antistoffen.  Gericht onderzoek naar tumor indien aanwijzingen bij anamnese of lichamelijk onderzoek.

		Eventueel PET-CT.
Paraproteïnemie	Sensore ataxie, gnostische stoornissen op de voorgrond, relatief snelle progressie, tremor. Meerdere fenotypes mogelijk	Monoclonaal eiwit, in bloed en urine, vrije lichte ketens in bloed . 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, <i>TTR DNA diagnostiek</i>  Consult hematologie  Op indicatie: DNA-diagnostiek, zenuwbiopsie (uitsluitend na overleg NMZ stafid)

## 5) Klinische verdenking PNP, echter normaal EMG en lab, overweeg andere diagnose

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, vibratie- en positiezin, zenuwgeleidingsonderzoek).
- In tabel 5 worden symptomen die kunnen passen bij een dunnevezelneuropathie benoemd

Tabel 5: kenmerken passend bij een dunnevezelneuropathie

Sensibel	Autonoom
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pijn (brandend, prikkelend, schietend)</li> <li>• Allodynie</li> <li>• Hyperalgesie</li> <li>• Verminderde temperatuurzin</li> <li>• Verminderde pijnzin</li> <li>• Jeuk</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicca klachten (droge ogen, droge mond)</li> <li>• Accommodatiestoornissen</li> <li>• Hyper- of hypohidrosis</li> <li>• Mictiestoornissen</li> <li>• Impotentie/ejaculatiestoornissen</li> <li>• Gastroparese</li> <li>• Diarree of obstipatie</li> <li>• Opvliegers</li> <li>• Orthostatische klachten</li> <li>• Palpaties (hartkloppingen)</li> </ul>

Indien de verdenking op een dunnevezelneuropathie bestaat, zet aanvullende diagnostiek in: nuchter glucose óf HbA1c, ANA, ENA en sIL2R.

Naast oorzaken van PNP moet men bij snel progressieve klachten o.a. ook denken aan:

- aandoeningen van het centraal zenuwstelsel (staminfract/bloeding of encephalitis)
- acute myelopathie (ruimte innemend proces/acute myelitis transversa), poliomyelitis anterior acuta (polio / andere neurotrope virussen)
- aandoeningen van de zenuwwortels: polyradiculopathie (HNP, maligniteit), polyradiculitis (lymfomatose, Lyme, neurotrope virussen)
- ziekten van de neuromusculaire overgang (myasthenia gravis, LEMS, intoxicatie)
- myopathie (hypokaliemie, hypophosphatemie, myositis, acute rhabdomyolyse, periodieke paralyse, IBM)

NB: deze differentiaaldiagnose beoogt niet compleet te zijn.

## Genetische screening

Hereditaire sensomotore PNP (HMSN) of de ziekte van Charcot-Marie Tooth (CMT) komt relatief vaak voor (1: 2500 inwoners). Er wordt een onderscheid gemaakt tussen een primair demyeliniserende (HMSN type I, die bij 2/3 van de patiënten voorkomt) en een axonale variant (HMSN type II). Beide varianten kennen zowel een autosomaal dominante (AD), autosomaal recessieve (AR) als X-gebonden overerving. Hierbij wordt ook wel de classificatie HMSN1A (AD, spontane mutatie komt voor, demyeliniserend), HMSN2 (AD, axonaal) en HMSN X-gebonden gebruikt.

Klachten en symptomen welke bij anamnese passen bij CMT zijn:

- frequente enkelblessures (bij distale zwakte) en moeite met rennen
- onhandig lopen (bij spierzwakte en sensibele stoornissen)

Bij onderzoek wordt gelet op de aanwezigheid van:

- voetdeformaties (holvoeten en hamertenen), vaak het best te beoordelen als patient op de bank zit met afhangende benen
- atrofie van intrinsieke hand- en voetspieren, gastrocnemicus (omgekeerde champagnefles-vorm van de benen)
- verminderde proprioceptie en vibratiezin (balansstoornissen en gevoel te lopen op 'kussentjes')
- areflexie
- hypertrofie van perifere zenuwen

Overweeg in samenspraak met de patient(e) (en zijn/haar familie), of er een wens is voor genetisch onderzoek. Neem hierin mee de gevolgen van eventueel genetische counseling voor een eventuele toekomstige kindwens, de wens voor een diagnose waar vooralsnog geen behandeling voor bestaat, de psychosociale gevolgen van de wetenschap een erfelijke aandoening te hebben. Bij twijfel, overweeg verwijzing naar de klinische genetica voor counseling.

Indien er een wens is tot genetische counseling bij een axonale HMSN verdenking, dient een whole exome sequencing (WES) polyneuropathie te worden aangevraagd (Amsterdam UMC, locatie AMC).

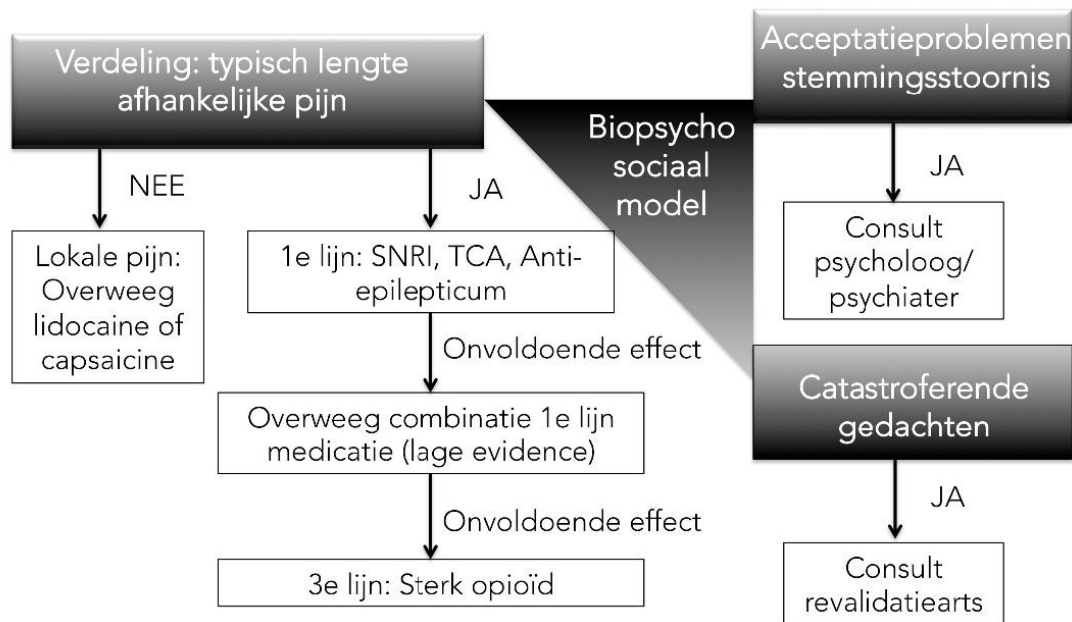
Bij een demyeliniserende HMSN verdenking dient initieel een *PMP22* mutaties/deleties bepaald te worden, indien in dit gen geen afwijkingen gevonden worden, kan een WES polyneuropathie worden aangevraagd (beide Amsterdam UMC, locatie AMC).

Bij verdenking op een HNPP (hereditary neuropathy with liability to pressure palsies), waarbij recidiverende drukneuropathieën voorkomen in families, dient ook een *PMP22* duplicatie bepaald te worden.

## Behandeling van pijn

In deze lokale richtlijn maken wij gebruik van de behandeling van pijn, zoals opgenomen in de landelijke richtlijn polyneuropathie.

Voor het behandelen van chronische neuropathische pijn wordt uitgegaan van het biopsychosociale model (zie onderstaande figuur 1) en wordt gewerkt volgens de zorgstandaard 40 chronische pijn (integrale, multidisciplinaire aanpak volgens stepped care principe) (Zorgstandaard chronische pijn 2017).



**Figuur 6.1. Behandeling volgens het biopsychosociale model**

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

Het effect van medicamenteuze behandeling is beperkt: minder dan 50% van de patiënten zal maximaal 50% pijnvermindering ervaren. Bespreek dit vantevoren met patient in het kader van verwachtingsmanagement.

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 (tabel 6). Het effect van de meeste middelen kan pas goed na enkele weken worden beoordeeld. De behandeling kan men pas als niet-effectief beschouwen indien het middel meerdere malen is opgehoogd en voldoende lang is geprobeerd in adequate dosering (minimaal 3 weken). Bedenk dat in de opbouwfase de bijwerkingen op de voorgrond staan en het effect nog beperkt is.

### **Stap 1: antidepressiva of anti-epileptica**

De eerstelijns keuzes 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. Voorts kan de number-needed-to-treat meegenomen worden in de overweging.

Indien dit onvoldoende is, kan worden gekozen voor een combinatie van middelen.

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.

Voor een pijnlijke HIV polyneuropathie is lamotrigine bewezen effectief.

#### Behandelprincipes

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

### **Stap 2: combinatie van middelen**

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

### **Stap3: 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. 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 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.

Tabel 6: medicamenten welke gebruikt kunnen worden bij een polyneuropathie

Middel	NNT	Voor-/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 en andere bewegingsstoornissen
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.

### Lokale behandeling

Indien lokale pijn overheeft TENS/capsaïcine/lidocainezalf. De evidence hiervoor is laag, echter de kans op complicaties/bijwerkingen is ook laag.



## Referenties

- Landelijke richtlijn polyneuropathie ([https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/polyneuropathie/startpagina\\_-\\_polyneuropathie.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/polyneuropathie/startpagina_-_polyneuropathie.html))
- Visser NA, Notermans NC, Linssen RSN, van den Berg LH, Vrancken AFJE. Incidence of polyneuropathy in Utrecht, the Netherlands. *Neurology* 2015;84:259-264.
- Hanewinckel 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* 2016;87:1892-1898.
- Hanewinckel 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 Manifestation of Paraneoplastic Neuropathies: A Systematic Review and Meta-30 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*. 2014;1:67-82. 35
- 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 idiopathic axonal polyneuropathy is associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2013;4:817-22.
- 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 20 PMID: 26545096; PubMed Central PMCID: PMC4636179.
- 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, Bril 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: 5 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, Merckies ISJ, Notermans NC, Vrancken AFJE, M. Ikram 10 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.

- 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.
- 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
- Zis P, Paladini A, Piroli A, McHugh PC, Varrassi G, Hadjivassiliou M. Pain as a First Manifestation of 80 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
- 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.
- 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.
- Visser NA, Notermans NC, Linszen 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

- 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.
- 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.
- 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 430 Nov;43(11):2345. PubMed PMID: 8469345.
- 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.
- 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.
- Vrancken AF, Franssen H, Wokke JH, Teunissen LL, Notermans NC. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy and successful aging of the peripheral nervous system in elderly 20 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.
- 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 5 PMID: 24930944.
- 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.
- Perkins BA, Ngo M, Brill V. Symmetry of nerve conduction studies in different stages of 10 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.
- 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.
- 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.
- 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 30 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.
- Bril V, Ellison R, Ngo M, Bergstrom B, Raynard D, Gin H. Electrophysiological monitoring in 35 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.
- Adamová B, Kopicik 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: 45 multicentre analysis in healthy subjects and patients with diabetic polyneuropathy. *Diabetologia*. 2000 Jul;43(7):915-21. PubMed PMID: 10952465.
- 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.
- 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 5 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.
- 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 10 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.
- Rajabally YA, Beri S, Bankart J. Electrophysiological markers of large fibre sensory 15 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.
- 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 20 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.
- Zorgstandaard chronische pijn. 2017. (Beoordeeld op 3 januari 2018, 2018, [http://www.dutchpainsociety.nl/index.php?page=zorgstandaard\\_chronische\\_pijn.](http://www.dutchpainsociety.nl/index.php?page=zorgstandaard_chronische_pijn))